

ANNEXE 1

Monographie des produits

VARIVAX®

[vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)]

Poudre lyophilisée pour injection

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent d'immunisation active contre la varicelle

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] est un vaccin contenant le virus vivant, atténué, de la varicelle (préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle).

Varicelle

La varicelle, une maladie causée par le virus zona-varicelle (VZV), est très contagieuse chez les enfants, les adolescents et les adultes. La maladie se manifeste généralement par la présence de 300 à 500 lésions maculopapuleuses ou vésiculeuses, ainsi que par de la fièvre [température buccale $\geq 37,7$ °C (100 °F)] chez une proportion de patients pouvant atteindre 70 %^{1,2}. On a rapporté annuellement aux États-Unis entre 1980 et 1994 environ 3,5 millions de cas de varicelle, la plus forte proportion des cas s'observant chez les enfants de cinq à neuf ans³. L'incidence annuelle est de 8,3 % à 9,1 % chez les enfants de un à neuf ans⁴. Le taux de varicelle chez des enfants en bonne santé non immuns contractée naturellement à la suite d'une exposition en milieu familial a été établi à 87 %. La varicelle est généralement une maladie bénigne et spontanément résolutive, mais elle peut aussi, dans certains cas, s'accompagner de complications graves (p. ex. surinfection bactérienne, pneumonie, encéphalite, syndrome de Reye) et même causer la mort.

Données cliniques chez les enfants

Les données regroupées d'études cliniques sur VARIVAX® administré à des doses s'échelonnant entre 1 000 et 17 000 UFP (unités formatrices de plaques) ont montré que la majorité des sujets vaccinés au moyen de VARIVAX®, et exposés par la suite au virus de type sauvage, étaient totalement protégés contre la maladie ou présentaient seulement une forme légère de la varicelle (voir la description clinique ci-dessous). L'effet protecteur de VARIVAX® a été évalué de trois façons différentes : 1) en comparant les taux de varicelle chez les sujets vaccinés aux taux historiques, 2) en évaluant la protection conférée par le vaccin lors d'une exposition en milieu familial et 3) en effectuant une étude clinique menée à double insu et contrôlée par placebo.

Dans les premières études cliniques, 4 142 enfants ont reçu une dose unique de VARIVAX® contenant entre 1 000 et 1 625 UFP du virus atténué et ont été suivis après la vaccination pendant une période pouvant atteindre six ans. Dans cette série d'études, on a rapporté une variation considérable dans les taux de varicelle observés dans les différentes études et les divers centres participants, et la plupart des données ont été recueillies selon un mode de suivi passif. On a rapporté la présence annuelle de varicelle contractée après la vaccination (varicelle perthérapeutique) chez 2,9 % à 3,9 % des sujets vaccinés. Ces taux représentent une diminution d'environ 60 % (entre 53 % et 68 %) du nombre total de cas prévus pour les enfants non immuns de 1 à 9 ans ayant contracté la varicelle de façon naturelle au cours de la même période (8,3 % à 9,1 %)^{4,5}. Dans la majorité des cas de varicelle perthérapeutique (varicelle postvaccinale), la maladie a été légère (nombre médian de lésions < 50). Dans une des études, le nombre de lésions a été < 50 chez 47 % (27/58) des sujets vaccinés atteints de varicelle perthérapeutique, comparativement à 8 % (7/92) seulement chez les sujets non vaccinés. Par ailleurs, on a observé 300 lésions ou plus chez 7 % (4/58) des sujets vaccinés atteints de varicelle perthérapeutique, comparativement à 50 % (46/92) chez les sujets non vaccinés². Dans les études portant sur des enfants vaccinés qui ont contracté la varicelle à la suite d'un contact en milieu familial, on a rapporté moins de 50 lésions chez 54 % (22/41) des sujets; un seul enfant [2,4 % (1/41)] a présenté 300 lésions et de la fièvre.

Dans des études cliniques ultérieures sur le vaccin actuel, 1 164 enfants ont reçu une dose de VARIVAX® contenant entre 2 900 et 9 000 UFP du virus atténué et ont été suivis pendant une période pouvant atteindre 4 ans à la suite de la dose unique de vaccin. On a rapporté durant cette période un taux annuel de varicelle perthérapeutique s'échelonnant entre 0,6 % et 1,5 %. Ces taux représentent une diminution d'environ 87 % (entre 82 % et 93 %) du nombre total de cas prévus chez les enfants non immuns de 1 à 9 ans ayant contracté la varicelle de façon naturelle au cours de la même période (8,3 % à 9,1 %)¹⁰. Pour la majorité des patients atteints de varicelle perthérapeutique, la maladie a été légère. Dans les études en vue de déterminer les taux de varicelle perthérapeutique sur une période de 4 ans, les taux étaient les plus faibles (0,6 % à 0,9 %) au cours des deux premières années après la

vaccination, alors que des taux légèrement plus élevés mais stables (1,5 %) étaient observés la troisième et la quatrième année. La gravité des cas de varicelle perthérapeutique, mesurée selon le nombre de lésions et la température corporelle maximale, n'a pas semblé augmenter avec le temps après la vaccination.

Dans un sous-groupe d'enfants vaccinés qui ont fait l'objet d'un suivi actif, 247 sujets ont été exposés à la varicelle en milieu familial. Parmi ces enfants, 83 % n'ont pas contracté la varicelle et 17 % ont présenté une forme légère de la maladie. Ces résultats représentent une réduction de 81 % par rapport à la proportion prévue de cas de varicelle contractée naturellement chez des personnes non immunes à la suite d'une exposition en milieu familial (établie à 87 %)².

Bien qu'aucune étude contrôlée par placebo n'ait été menée avec la présentation actuelle de VARIVAX®, un essai contrôlé par placebo a été effectué avec le vaccin contenant 17 000 UFP par dose⁴⁷. Dans cet essai, une dose unique de VARIVAX® a permis de protéger 96 % à 100 % des enfants sur une période de deux ans. L'essai avait regroupé des enfants de 1 à 14 ans en bonne santé (vaccin : n = 491 et placebo : n = 465). Au cours de la première année, 8,5 % des enfants qui avaient reçu le placebo ont contracté la varicelle comparativement à aucun dans le groupe des enfants vaccinés, ce qui correspond à un taux de protection de 100 % au cours de la première saison d'exposition à la varicelle. Seul un sous-groupe d'enfants ont poursuivi leur participation à l'insu (vaccin : n = 163 et placebo : n = 161) durant la deuxième année; le taux de protection a alors été de 96 % chez les enfants vaccinés par rapport aux témoins qui avaient reçu le placebo.

VARIVAX® est recommandé pour une administration sous-cutanée. Cependant, au cours des essais cliniques, certains enfants, qui avaient reçu le vaccin par voie intramusculaire, ont présenté des taux de séroconversion semblables à ceux des enfants qui avaient reçu le vaccin par voie sous-cutanée. La persistance des anticorps et l'efficacité de l'immunisation chez des sujets qui reçoivent le vaccin par voie intramusculaire n'ont pas encore été définies.

Données cliniques chez les adolescents et les adultes

Aucun essai contrôlé par placebo n'a été mené auprès d'adolescents et d'adultes. Cependant, l'efficacité du vaccin a été déterminée par une évaluation de la protection conférée par deux doses de VARIVAX® administrées à 4 ou 8 semaines d'intervalle chez des personnes qui, par la suite, ont été exposées à la maladie en milieu familial. Au cours d'une période de suivi actif pouvant atteindre 4 ans, 14 des 69 (20 %) personnes vaccinées ont présenté une varicelle perthérapeutique à la suite d'une exposition en milieu familial. De ces 14 cas, 9 (64 %) ont présenté moins de 50 lésions et les cinq autres ont rapporté la présence de 50 à 75 lésions. Les résultats regroupés d'études cliniques portant sur des adolescents et des adultes (n = 1 017) vaccinés au moyen de deux doses de VARIVAX®, qui ont contracté la varicelle par la suite et qui ont rapporté le nombre de lésions observées (48 sur 1 017), 30 sur 48 (63 %) avaient moins de 50 lésions, 16 sur 48 (33 %) ont signalé la présence de 50 à 300 lésions et 1 sur 48 (2 %) a rapporté 300 lésions et une température buccale supérieure à 37,7 °C (100 °F); on ne connaît pas le nombre de lésions chez 1 sujet sur 48 (2 %) qui avait présenté une varicelle perthérapeutique.

Le taux de varicelle chez des adultes non immuns soumis à une exposition unique en milieu familial n'a jamais été évalué précédemment. Cependant, si l'on compare le taux obtenu dans ces études au taux de 87 % observé chez des enfants non vaccinés qui ont contracté la varicelle de façon naturelle à la suite d'une exposition en milieu familial, on obtient une réduction d'environ 77 % du nombre de cas prévus en milieu familial².

Immunogénicité de VARIVAX®

Les résultats d'essais cliniques sur diverses présentations du vaccin contenant le virus atténué à des concentrations de 1 000 à 17 000 UFP par dose ont démontré que VARIVAX® déclenche une réponse immunitaire décelable chez une grande proportion des personnes vaccinées et qu'il est généralement bien toléré chez des sujets en bonne santé âgés de 12 mois à 55 ans⁴, 8-13.

Une séroconversion, définie comme l'apparition de taux décelables d'anticorps contre la varicelle par une méthode très sensible qui n'est pas encore commercialisée (gpELISA > 0,6), a été observée chez 97 % des sujets vaccinés, environ 4 à 6 semaines après la vaccination, dans un groupe de 6 919 enfants non immuns de 12 mois à 12 ans. Les taux de varicelle perthérapeutique ont été significativement plus faibles chez les enfants dont les titres d'anticorps étaient ≥ 5 que chez ceux dont les titres étaient < 5. On a observé des titres ≥ 5 chez environ 77 % des enfants vaccinés au moyen d'une dose unique contenant entre 1 000 et 17 000 UFP. Dans une étude multicentrique auprès d'adultes et d'adolescents non immuns âgés de 13 ans ou plus ayant reçu deux doses de VARIVAX® à 4 ou 8 semaines d'intervalle, on a observé un taux de séroconversion (gpELISA > 0,6) d'environ 75 % chez 539 personnes, quatre semaines après la première dose, et de 99 % chez 479 sujets, quatre semaines après la seconde dose. Le taux moyen d'anticorps chez les personnes qui ont reçu la seconde dose de vaccin huit semaines après la première a été supérieur au taux moyen chez les sujets qui ont reçu la seconde dose quatre semaines après la première. Dans une autre étude multicentrique regroupant des adolescents et des adultes ayant reçu deux doses de VARIVAX® administrées à huit semaines d'intervalle, on a observé un taux de séroconversion (gpELISA > 0,6) de 94 % chez 142 personnes, six semaines après la première dose, et de 99 % chez 122 sujets, six semaines après la seconde dose.

VARIVAX® déclenche aussi une réponse immunitaire à médiation cellulaire chez les personnes vaccinées. Les rôles relatifs de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire dans la protection contre la varicelle ne sont pas connus.

Persistance de la réponse immunitaire

Dans des études cliniques regroupant des enfants en bonne santé qui ont reçu une dose unique du vaccin, les anticorps contre la varicelle ont été décelables (gpELISA > 0,6) chez les enfants à un taux de 99 % (3 881/3 921), de 99,2 % (1 551/1 564), de 98,6 % (1 090/1 105), de 99,2 % (636/641), de 97,9 % (286/292), de 100 % (131/131) et de 96,4 % (27/28), 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ans après la vaccination, respectivement. Des anticorps ont été décelés à un taux de 97,9 % (557/569), de 97,0 % (32/33) et de 100 % (94/94), 1, 2 et 3 ans après la vaccination, chez des adolescents et des adultes en bonne santé qui avaient reçu deux doses du vaccin à virus vivant contre la varicelle à un intervalle de 4 ou 8 semaines. Une augmentation des titres d'anticorps a été observée chez les personnes vaccinées, à la suite d'un contact naturel avec des personnes atteintes de la varicelle, ce qui permet de présumer que les anticorps ont persisté longtemps après la vaccination chez les sujets qui ont participé à ces études. La durée de l'effet protecteur contre la varicelle conféré par VARIVAX® en l'absence d'une exposition de rappel au virus de type sauvage n'a pas été déterminée. VARIVAX® stimule aussi une réponse immunitaire à médiation cellulaire chez les personnes vaccinées. Les rôles relatifs de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire dans la protection contre la varicelle ne sont pas connus.

Transmission

Dans un essai contrôlé par placebo, on a évalué la transmission en milieu familial du virus présent dans le vaccin (au cours d'une période de 8 semaines après la vaccination) chez 416 personnes non immunes ayant reçu un placebo qui ont eu des contacts en milieu familial avec un sujet d'un groupe de 445 personnes vaccinées. On a observé trois cas de varicelle suivie d'une séroconversion, neuf cas d'éruption varicelliforme non accompagnée d'une séroconversion et six cas de séroconversion en l'absence d'exanthème. S'il y a eu transmission du virus présent dans le vaccin, la fréquence en a été très faible et les personnes contaminées n'ont pas présenté de manifestations cliniques de la maladie. Ou les sujets avaient contracté la varicelle de façon naturelle dans la communauté ou ils faisaient partie du petit nombre de personnes infectées par les sujets-contacts qui avaient reçu le vaccin à virus vivant (voir PRÉCAUTIONS, Transmission)⁴. L'expérience acquise après la commercialisation du vaccin laisse supposer que la transmission du virus contenu dans le vaccin survient rarement, entre des personnes vaccinées en bonne santé qui ont présenté une éruption varicelliforme et des sujets non immuns en bonne santé qui ont eu un contact avec ces personnes. La transmission du virus contenu dans le vaccin dans le cas des sujets vaccinés qui n'avaient pas présenté d'éruption varicelliforme a été signalée mais non confirmée (voir PRÉCAUTIONS).

Zona

En tout, 9 454 enfants (de 12 mois à 12 ans) et 1 648 adultes et adolescents (de 13 ans et plus) en bonne santé ont été vaccinés, dans le cadre d'essais cliniques, avec le vaccin à virus vivant, atténué, de la souche Oka/Merck. Onze cas de zona ont été rapportés chez les enfants au cours d'un suivi de 61 880 années-personnes lors de ces essais cliniques, pour une fréquence calculée d'au moins 19 cas par 100 000 années-personnes. L'exhaustivité de ce compte rendu n'a pas été déterminée. Deux cas de zona ont été signalés dans le groupe des adolescents et des adultes, au cours du suivi de ces essais cliniques équivalant à 8 534 années-personnes, ce qui correspond à une fréquence calculée de 23 cas par 100 000 années-personnes.

Les 13 cas de zona ont été légers et n'ont pas comporté de séquelles. Les résultats des cultures effectuées sur des échantillons prélevés dans des vésicules ont été positifs dans deux cas (un enfant et un adulte) pour le virus de la varicelle de type sauvage, comme l'a confirmé le test à l'endonucléase de restriction. L'effet à long terme de VARIVAX® sur l'incidence du zona, en particulier chez les personnes vaccinées exposées à des sujets ayant contracté la varicelle naturellement, n'est pas encore connu.

La fréquence rapportée des cas de zona chez les enfants vaccinés ne semble pas dépasser celle qui avait été signalée antérieurement dans une étude menée dans la population générale, auprès d'enfants en bonne santé ayant contracté la varicelle de façon naturelle⁴. La fréquence du zona chez des adultes ayant contracté la varicelle de façon naturelle est plus élevée que chez les enfants.

Syndrome de Reye

La majorité des enfants et des adolescents, qui ont présenté un syndrome de Reye après avoir contracté la varicelle de façon naturelle, avaient pris des salicylates. Dans les études cliniques auprès d'enfants et d'adolescents en bonne santé, les médecins ont recommandé aux personnes qui recevaient le vaccin contre la varicelle de ne pas prendre de salicylates pendant six semaines après la vaccination. Il n'existe aucun compte rendu de syndrome de Reye chez les personnes vaccinées au cours de ces études (voir MISE EN GARDE).

Études portant sur l'administration avec d'autres vaccins

On a regroupé les données d'études cliniques menées auprès de 1 107 enfants de 12 à 36 mois. Dans ces études, 680 enfants avaient reçu VARIVAX® et M-M-R® II* (vaccin à virus vivants, atténués, contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, norme de MSD) de façon concomitante à des points d'injection séparés, et 427 avaient reçu les deux vaccins à six semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion et les titres d'anticorps à l'égard de chacun des composants viraux des vaccins, environ six semaines après la vaccination, ont été comparables dans les deux groupes. Aucune différence n'a été notée quant aux réactions défavorables rapportées dans le groupe d'enfants qui avaient reçu VARIVAX® et M-M-R® II au même moment à des points d'injection séparés et le groupe de sujets qui avaient été immunisés au moyen de VARIVAX® et de M-M-R® II à des moments différents.

Dans une étude clinique regroupant 316 enfants de 12 à 42 mois, 160 sujets ont reçu conjointement un vaccin expérimental (une formulation contenant dans la même seringue le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et le vaccin contre la varicelle) et les doses de rappel des vaccins DTCa (diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire) et VPTO (vaccin oral contre la poliomyélite), alors que 156 enfants ont reçu conjointement M-M-R® II et les doses de rappel des vaccins DTCa et VPTO, suivis d'une dose de VARIVAX® 6 semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle, et les pourcentages de sujets présentant une augmentation marquée des titres d'anticorps contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite, étaient comparables dans les deux groupes; par contre, les titres d'anticorps contre la varicelle étaient plus faibles chez les sujets qui avaient reçu le vaccin expérimental contenant le virus de la varicelle conjointement avec le vaccin DTCa. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux réactions défavorables entre les deux groupes de sujets.

Dans une autre étude clinique regroupant 306 enfants de 12 à 18 mois, 151 ont reçu conjointement un vaccin expérimental (formulation contenant dans la même seringue le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et le vaccin contre la varicelle) et la dose de rappel de PedvaxHIB®** [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] alors que 155 enfants ont reçu conjointement M-M-R® II et la dose de rappel de PedvaxHIB®, suivis d'une dose de VARIVAX® six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle et les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps contre *Haemophilus b* étaient comparables dans les deux groupes; par contre, les titres d'anticorps contre la varicelle étaient plus faibles chez les sujets qui avaient reçu simultanément le vaccin expérimental contenant le virus de la varicelle et PedvaxHIB®. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux réactions défavorables entre les deux groupes de sujets.

Une étude clinique a été menée auprès de 609 enfants de 12 à 23 mois. Dans cette étude, 305 enfants ont reçu conjointement VARIVAX®, M-M-R® II et Tetramune (anatoxines diphtérique et tétanique, vaccin anticoquelucheux adsorbé et vaccin conjugué contre *Haemophilus b*) à des points d'injection différents, et 304 ont reçu M-M-R® II et Tetramune simultanément et VARIVAX® six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle étaient comparables dans les deux groupes et l'augmentation des TMG d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* de type b et les micro-organismes responsables de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche par rapport aux TMG d'avant la vaccination était similaire dans les deux groupes de sujets. Les TMG ont été semblables contre tous les antigènes, sauf le virus de la varicelle; dans ce cas, lorsque VARIVAX® a été administré conjointement avec M-M-R® II et Tetramune, le TMG d'anticorps à l'égard de la varicelle a été réduit tout en demeurant cependant dans l'éventail clinique des TMG d'anticorps observés avec VARIVAX® administré seul. Un an après la vaccination, les TMG d'anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et l'infection par *Haemophilus influenzae* de type b ont été semblables dans les deux groupes de sujets. Les trois vaccins ont été bien tolérés indépendamment du fait qu'ils aient été administrés simultanément à des points d'injection séparés, ou à six semaines d'intervalle. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux réactions défavorables lorsque les trois vaccins ont été administrés conjointement ou à six semaines d'intervalle.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] est indiqué pour l'immunisation contre la varicelle chez les personnes âgées de 12 mois et plus.

Revaccination

La durée de la protection conférée par VARIVAX® et la nécessité d'administrer des doses de rappel n'ont pas encore été déterminées. Cependant, on a observé une augmentation des titres d'anticorps chez les personnes vaccinées à la suite d'une exposition à des cas de varicelle acquise naturellement ainsi qu'après l'administration d'une dose de rappel de VARIVAX®, quatre à six ans après la vaccination.

Dans une population largement vaccinée, l'immunité de certaines personnes, qui ne sont plus exposées à des cas de varicelle acquise naturellement en raison d'un déplacement des flambées de la maladie, peut diminuer. Des études de surveillance après la commercialisation du produit sont en cours en vue d'évaluer la nécessité d'une revaccination et, le cas échéant, le calendrier d'administration des doses de rappel.

* M-M-R® II est une marque déposée de Merck & Co., Inc., Merck Frosst Canada & Cie, licenciée.

** PedvaxHIB® est une marque déposée de Merck & Co., Inc., Merck Frosst Canada & Cie, licenciée.

Il se peut que la vaccination au moyen de VARIVAX® ne confère pas une protection contre la varicelle chez tous les enfants, adolescents et adultes non immuns en bonne santé (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

CONTRE-INDICATIONS

VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] ne doit pas être administré dans les cas suivants :

Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris la gélatine.

Antécédents de réactions anaphylactoïdes à la néomycine (la dose du vaccin reconstitué contient de la néomycine à l'état de traces).

Dyscrasie sanguine, leucémie, tout type de lymphome ou d'autre cancer malin affectant la moelle osseuse ou le système lymphatique.

Traitement immunosuppresseur. Les patients qui prennent des médicaments immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les personnes en bonne santé. La vaccination au moyen d'un vaccin à virus vivant atténué risque d'aggraver l'exanthème relié au vaccin ou d'entraîner une maladie disséminée chez les personnes qui reçoivent des doses immunosuppressives de corticostéroïdes.

États d'immunodéficience primitive ou acquise, y compris ceux reliés au SIDA et aux autres manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine; déficits de l'immunité cellulaire, hypogammaglobulinémies et dysgammaglobulinémies.

Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, sauf si l'intégrité de la fonction immunitaire du candidat à la vaccination a été démontrée.

Tuberculose active non traitée.

Toute maladie respiratoire fébrile ou autre infection fébrile active.

Grossesse. Le risque d'effets néfastes du vaccin sur le développement du fœtus n'est pas connu à ce jour. Cependant, on sait que la varicelle acquise naturellement nuit, dans certains cas, au développement du fœtus. On doit avertir les femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir PRÉCAUTIONS, Grossesse).

MISE EN GARDE

Les personnes vaccinées ne doivent pas prendre de salicylates dans les six semaines qui suivent la vaccination avec VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)], car on a rapporté des cas de syndrome de Reye à la suite de l'administration de salicylates chez des personnes qui avaient contracté la varicelle de façon naturelle.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Des réserves de médicaments adéquats, y compris de l'épinéphrine (1:1 000), devraient se trouver à portée de main en cas de réaction anaphylactoïde¹⁵.

La durée de la protection contre la varicelle conférée par VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] n'est pas connue.

On ne sait pas non plus si l'administration de VARIVAX® immédiatement après une exposition au VZV de type sauvage permettra de prévenir la maladie.

Le nombre de cas de varicelle perthérapeutique chez les enfants, les adolescents et les adultes vaccinés n'est pas suffisant pour que l'on soit en mesure d'évaluer le taux de protection conférée par VARIVAX® à l'égard des complications graves de la varicelle (p. ex. encéphalite, hépatite et pneumonie) et durant la grossesse (syndrome de varicelle congénitale).

Transmission

L'expérience acquise après la commercialisation du produit laisse présumer que la transmission du virus contenu dans le vaccin survient rarement entre des personnes vaccinées en bonne santé qui présentent une éruption varicelliforme et des sujets non immuns en bonne santé. La transmission du virus contenu dans le vaccin par des personnes vaccinées qui ne présentent pas d'éruption varicelliforme a été rapportée mais non confirmée.

Par conséquent, les sujets vaccinés devraient tenter d'éviter, dans la mesure du possible, tout contact étroit avec des personnes non immunes à risque élevé pendant au moins six semaines. Dans les cas où le contact avec des personnes à risque élevé ne peut être évité, il faut évaluer la probabilité de transmettre le virus contenu dans le vaccin par rapport au risque de contracter et de transmettre la varicelle de façon naturelle. Les personnes qui présentent un risque élevé sont :

- les patients immunodéprimés;
- les femmes enceintes sans antécédents connus de varicelle ou en l'absence d'indices sérologiques d'infection antérieure;
- les nouveau-nés de mères sans antécédents connus de varicelle ou en l'absence d'indices sérologiques d'infection antérieure.

Enfants

Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de VARIVAX® chez les enfants de moins de 1 an. L'administration du vaccin aux enfants de moins de 12 mois n'est pas recommandée.

L'innocuité et l'efficacité de VARIVAX® n'ont pas été établies chez les enfants et les jeunes adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine présentant ou non des signes de déficit immunitaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. On ne sait pas si VARIVAX® comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, ou encore s'il peut nuire à la fonction reproductrice. Par conséquent, VARIVAX® ne devrait pas être administré à des femmes enceintes; par ailleurs, il faut avertir les femmes vaccinées qu'elles doivent éviter de devenir enceintes dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allaitement

On ne sait pas si VARIVAX® est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux virus sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut user de prudence lorsque VARIVAX® est administré à une femme qui allaite.

Interactions médicamenteuses

Il faut retarder la vaccination d'au moins 5 mois après une transfusion de sang ou de plasma ou l'administration d'immunoglobulines ou de VZIG (immunoglobulines spécifiques contre le virus zona-varicelle).

Après l'immunisation au moyen de VARIVAX®, on doit éviter d'administrer des préparations d'immunoglobulines contenant des VZIG pendant 2 mois à moins que leur utilité surpasse les effets bénéfiques de la vaccination.

Les résultats d'études cliniques indiquent que VARIVAX® peut être administré conjointement avec M-M-R® II ou Tetramune.

Les données restreintes qui ont été recueillies sur un produit expérimental contenant un vaccin contre la varicelle laissent présumer que VARIVAX® peut être administré conjointement avec le vaccin DTCa (diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire) et PedvaxHIB® en utilisant des seringues et des points d'injection différents, ainsi qu'avec le vaccin VPTO (vaccin oral contre la poliomyélite).

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Études cliniques

VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] a été administré à 11 102 enfants, adolescents et adultes en bonne santé, dans le cadre d'études cliniques. VARIVAX® a été généralement bien toléré⁸⁻¹³.

Dans une étude menée à double insu et contrôlée par placebo auprès de 914 enfants et adolescents en bonne santé non protégés contre la varicelle selon les tests sérologiques, les seules réactions défavorables qui sont survenues à une fréquence significativement plus élevée ($p < 0,05$) chez les personnes vaccinées, en comparaison des témoins ayant reçu le placebo, ont été une douleur et une rougeur au point d'injection ainsi qu'une éruption varicelliforme⁴.

Enfants de 1 à 12 ans

Dans des essais cliniques regroupant des enfants en bonne santé qui ont fait l'objet d'un suivi pouvant atteindre 42 jours après une dose unique de VARIVAX®, la proportion de patients ayant rapporté de la fièvre, des réactions au point d'injection ou une éruption varicelliforme figure dans le tableau qui suit.

Tableau 1
Fièvre, réactions locales et éruption varicelliforme (%)
observées chez des enfants, 0 à 42 jours après la vaccination

Réaction	N	Après une dose	Pic d'apparition après la vaccination (jours)
Temp. buccale $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102°F)	8 824	14,7 %	0 à 42
Réactions au point d'injection (douleur/sensibilité, enflure ou érythème, exanthème, prurit, hématome, induration, raideur)	8 913	19,3 %	0 à 2
Éruption varicelliforme (point d'injection)	8 913	3,4 %	8 à 19
Nombre médian de lésions		2	
Éruption varicelliforme (généralisée)	8 913	3,8 %	5 à 26
Nombre médian de lésions		5	

En outre, les autres réactions défavorables les plus souvent rapportées ($\geq 1\%$) par ordre décroissant de fréquence, indépendamment de la relation de cause à effet ont été les suivantes : affection des voies respiratoires supérieures, toux, irritabilité/nervosité, fatigue, troubles du sommeil, diarrhée, perte de l'appétit, vomissements, otite, érythème fessier/érythème de contact, céphalées, percée des dents, malaises, douleur abdominale, autres types d'érythème, nausées, troubles oculaires, frissons, lymphadénopathie, myalgie, affection des voies respiratoires inférieures, réactions allergiques (y compris érythème allergique, urticaire), raideur de la nuque, miliaire, piqûres d'insecte, arthralgie, eczéma/sécheresse de la peau/dermatite, constipation, démangeaisons.

Une pneumonite a été rapportée, quoique rarement ($< 1\%$) chez des enfants vaccinés au moyen de VARIVAX®; aucun lien de causalité n'a cependant été établi.

On a aussi observé, quoique rarement ($< 0,1\%$), des convulsions fébriles chez des enfants qui avaient reçu le vaccin VARIVAX®; là encore, aucun lien de cause à effet n'a été établi.

Adultes et adolescents de 13 ans et plus

Dans des essais cliniques regroupant des adolescents et des adultes en bonne santé, dont la majorité avaient reçu deux doses de VARIVAX® et avaient été suivis pendant une période pouvant atteindre 42 jours après l'une ou l'autre des doses, la proportion de patients ayant rapporté de la fièvre, des réactions au point d'injection ou une éruption varicelliforme figure dans le tableau qui suit.

Tableau 2
Fièvre, réactions locales et éruption varicelliforme (%)
observées chez des adolescents et des adultes, 0 à 42 jours après la vaccination

Réaction	N	Après la 1 ^{re} dose	Pic d'apparition après la vaccination (jours)	N	Après la 2 ^e dose	Pic d'apparition après la vaccination (jours)
Temp. buccale $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (100°F)	1 584	10,2 %	14 à 27	956	9,5 %	0 à 42
Réactions au point d'injection (sensibilité, érythème, enflure, exanthème, prurit, pyrexie, hématome, induration, engourdissements)	1 606	24,4 %	0 à 2	955	32,5 %	0 à 2
Éruption varicelliforme (point d'injection)	1 606	3,1 %	6 à 20	955	1,0 %	0 à 6
Nombre médian de lésions		2			2	
Éruption varicelliforme (généralisée)	1 606	5,5 %	7 à 21	955	0,9 %	0 à 23
Nombre médian de lésions		5			5,5	

En outre, les autres réactions défavorables les plus souvent rapportées ($\geq 1\%$) par ordre décroissant de fréquence, indépendamment de la relation de cause à effet ont été les suivantes : affection des voies respiratoires supérieures, céphalées, fatigue, toux, myalgie, troubles du sommeil, nausées, malaises,

irritabilité/nervosité, diarrhée, raideur de la nuque, lymphadénopathie, frissons, troubles oculaires, douleur abdominale, perte de l'appétit, arthralgie, otite, démangeaisons, vomissements, autres types d'érythème, constipation, affection des voies respiratoires inférieures, réactions allergiques (y compris érythème allergique, urticaire), érythème de contact, herpès labial/stomatite aphteuse, étourdissements et piqûres d'insecte.

Autres études cliniques

Dans une étude clinique de postcommercialisation menée en vue d'évaluer l'innocuité à court terme du vaccin (suivi de 30 ou 60 jours), VARIVAX® a été généralement bien toléré par les 42 639 enfants de 12 mois à 12 ans et les 1 730 adultes et adolescents de 13 ans et plus. Aucune réaction défavorable grave reliée au vaccin n'a été rapportée.

Comme pour tout vaccin, il est possible que l'utilisation à grande échelle de VARIVAX® révèle des réactions défavorables non signalées au cours des essais cliniques.

Expérience de postcommercialisation

Depuis la commercialisation du produit, les réactions défavorables suivantes ont aussi été rapportées, indépendamment du lien de causalité.

Réactions générales

Anaphylaxie

Réactions hématologiques et lymphatiques

Thrombopénie

Réactions neurologiques/psychiques

Encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, paralysie de Bell, ataxie, paresthésie

Réactions respiratoires

Pharyngite

Réactions cutanées

Syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, zona, cellulite

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

RÉSERVÉ À LA VOIE SOUS-CUTANÉE.

Administrer de préférence dans la face externe de la partie supérieure du bras (muscle deltoïde).

Ne pas injecter par voie intradermique, intraveineuse ou intramusculaire.

On recommande d'administrer VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] par voie sous-cutanée. Cependant, au cours des essais cliniques, certains enfants ont reçu VARIVAX® par voie intramusculaire et ont présenté des taux de séroconversion semblables à ceux des enfants qui avaient reçu le vaccin par voie sous-cutanée¹⁶. La persistance des anticorps et l'efficacité du vaccin après une administration intramusculaire n'ont pas été déterminées.

Enfants

Chez les enfants de 12 mois à 12 ans, administrer une dose unique de 0,5 mL par voie sous-cutanée.

Adolescents / Adultes

Chez les adultes et les adolescents de 13 ans et plus, administrer une dose de 0,5 mL par voie sous-cutanée à la date choisie, suivie d'une seconde dose de 0,5 mL, 4 à 8 semaines plus tard.

Entreposage et reconstitution

Avant sa reconstitution, le vaccin lyophilisé doit être conservé au congélateur à une température moyenne de -15 °C (+5 °F) ou moins. Pour l'entreposage de VARIVAX®, on peut utiliser tout congélateur (p. ex. horizontal, sans givre) qui maintient une température moyenne stable de -15 °C (+5 °F) et qui est doté d'une porte étanche séparée. Protéger de la lumière.

Le diluant doit être conservé séparément à la température ambiante (20 °C à 25 °C, 68 °F à 77 °F) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C, 36 °F à 46 °F).

À NOTER : Il faut utiliser une seringue stérile ne contenant pas de préservateur, d'antiseptique ni de détergent pour l'injection et la reconstitution de VARIVAX® car ces substances risquent d'inactiver le virus contenu dans le vaccin.

Pour la reconstitution du vaccin, n'utilisez que le diluant fourni (diluant stérile de Merck & Co., Inc. pour les vaccins à virus vivant atténué), puisque ce diluant ne contient pas de préservateur ni d'autres substances antivirales qui pourraient inactiver le virus contenu dans le vaccin.

Pour reconstituer le vaccin, retirez d'abord 0,7 mL de diluant dans la seringue utilisée pour la reconstitution. Injectez tout le diluant de la seringue dans le flacon de vaccin lyophilisé et agitez doucement afin de bien mélanger la solution.

Avant l'administration, examinez la solution reconstituée, si la solution et le flacon le permettent, afin de déceler toute décoloration ou la présence de particules étrangères. La solution reconstituée de VARIVAX® est claire, incolore ou jaune pâle.

Retirez tout le contenu du flacon dans une seringue et injectez le volume complet (environ 0,5 mL) de vaccin reconstitué par voie sous-cutanée, de préférence dans la face externe de la partie supérieure du bras (muscle deltoïde) ou dans la face antérolatérale de la cuisse. **AFIN DE RÉDUIRE AU MINIMUM TOUTE PERTE DE PUISSANCE DU VACCIN, IL EST RECOMMANDÉ D'ADMINISTRER LE VACCIN IMMÉDIATEMENT APRÈS SA RECONSTITUTION. JETER TOUT VACCIN NON UTILISÉ 30 MINUTES APRÈS SA RECONSTITUTION. NE PAS CONGELER LE VACCIN RECONSTITUÉ.**

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque sujet vacciné afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'une personne à une autre.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

COMPOSITION

Principe actif

VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)], reconstitué selon les directives, est une solution stérile pour une administration par voie sous-cutanée. La dose de 0,5 mL renferme au minimum 1 350 UFP (unités formatrices de plaques) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle, une fois reconstituée et conservée à la température ambiante pendant 30 minutes.

Ingrédients non médicinaux

La dose de 0,5 mL contient environ 25 mg de sucrose, 12,5 mg de gélatine hydrolysée, 3,2 mg de chlorure de sodium, 0,5 mg de L-glutamate monosodique, 0,45 mg de phosphate de sodium dibasique, 0,08 mg de phosphate de potassium monobasique et 0,08 mg de chlorure de potassium. La dose renferme également des composants résiduels des cellules MRC-5, y compris de l'ADN et des protéines, ainsi que du phosphate de sodium monobasique, de l'EDTA, de la néomycine et du sérum de veau foetal à l'état de traces. Le produit ne contient aucun conservateur.

Stabilité et entreposage

Afin d'éviter toute perte de puissance du vaccin, le produit doit être conservé à une température de -20 °C (-4 °F) ou moins au cours de la livraison.

Avant la reconstitution du vaccin, conservez VARIVAX® au congélateur à une température moyenne de -15 °C (+5 °F) ou moins. Pour l'entreposage de VARIVAX®, on peut utiliser tout congélateur (p. ex. horizontal, sans givre) qui maintient une température moyenne stable de -15 °C et qui est doté d'une porte étanche séparée. Protéger de la lumière.

VARIVAX® maintient un niveau de puissance équivalant à un minimum de 1 500 UFP par dose pendant au moins 24 mois lorsqu'il est conservé dans un congélateur sans givre à une température moyenne de -15 °C (+5 °F) ou moins.

Le diluant doit être conservé séparément à la température ambiante (20 °C à 25 °C, 68 °F à 77 °F) ou au réfrigérateur.

Avant reconstitution, VARIVAX® conserve sa puissance lorsqu'il est entreposé pendant 72 heures consécutives au réfrigérateur (2 °C à 8 °C, 36 °F à 46 °F). Le vaccin conservé entre 2 °C et 8 °C, qui n'a pas été utilisé dans les 72 heures après son retrait du congélateur (-15 °C), doit être jeté.

À la température ambiante (20 °C à 25 °C, 68 °F à 77 °F), VARIVAX® a une puissance minimale équivalant à environ 1 350 UFP, 30 minutes après sa reconstitution.

PRÉSENTATION

VARIVAX® [vaccin à virus vivant, atténué, contre la varicelle (Oka/Merck)] est offert soit en flacon à dose unique (0,5 mL) de vaccin lyophilisé accompagné d'un flacon (0,7 mL) de diluant, soit en boîte de 10 flacons à dose unique (0,5 mL) de vaccin lyophilisé accompagné d'une boîte de 10 flacons (0,7 mL) de diluant.

RÉFÉRENCES

1. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, Haussner RC, Englund JA, Crane DD, McGuirt PV, Clemmer AF, Aeppli DM. Acyclovir Treatment of Varicella in Otherwise Healthy Children. *Pediatrics* 1990;116:633-9.
2. Ross AH. Modification of Chickenpox in Family Contacts by Administration of Gamma Globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-76.
3. Preblud SR. Varicella: Complications and Costs. *Pediatrics* 1986;78:728-35.
4. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, McLean AA, Hilleman MR, Buynak EB, Scolnick EM. Live Attenuated Varicella Virus Vaccine. Efficacy Trial in Healthy Children. *N Engl J Med* 1984;310:1409-15.
5. Wharton M, Fehrs L, Cochi SL, Stroup N. Health Impact of Varicella in the 1980's. Thirtieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1990; (Abstract #1138).
6. Bernstein HH, Rothstein EP, and Pennridge Pediatric Associates, Watson BM, Reisinger KS, Blatter MM, Wellman CO, Chartrand SA, Cho I, Ngai A, White CJ. Clinical Survey of Natural Varicella Compared with Breakthrough Varicella After Immunization with Live Attenuated Oka/Merck Varicella Vaccine. *Pediatrics* 1993;92:833-7.
7. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, Provost PJ, Watson BA, Starr SE, Plotkin SA. Oka/Merck Varicella Vaccine in Healthy Children: Final Report of a 2-Year Efficacy Study and 7-Year Follow-up Studies. *Vaccine* 1991;9:643-7.
8. Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, Morton D, McLean AA, Scolnick M. Live Oka/Merck Varicella Vaccine in Healthy Children. *JAMA* 1985;254:2435-9.
9. Chartrand SA, Andrews DM, Penn RG, Itkin DJ. New Varicella Vaccine Production Lots in Healthy Children and Adolescents. Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1988: 237(Abstract #731).
10. Johnson CE, Shurin PA, Fattar D, Rome LP, Kumar ML. Live Attenuated Vaccine in Healthy 12- to 24-Month-Old Children. *Pediatrics* 1988;81:512-8.
11. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L, and the NIAID Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Immunization of Healthy Adults with Live Attenuated Varicella Vaccine. *J Infect Dis* 1988;158:132-7.
12. Gershon AA, Steinberg SP and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live Attenuated Varicella Vaccine: Protection in Healthy Adults Compared with Leukemic Children. *J Infect Dis* 1990;161:661-6.
13. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, Provost PJ, Ellis RW, Gerety RJ, Calandra GB. Varicella Vaccine (VARIVAX®) in Healthy Children and Adolescents: Results From Clinical Trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991;87:604-10.
14. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Epidemiology of Herpes Zoster in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
15. Santé Canada. Anaphylaxie : traitement initial en milieu non hospitalier. Guide canadien d'immunisation, cinquième édition, 1998:10-13.
16. Dennehy PH, Reisinger KS, Blatter MM, Veloudis BA. Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck Varicella Vaccination in Healthy Children. *Pediatrics* 1991;88:604-7.

052351

Date de rédaction : le 2 décembre 1998
534-b,2,99

Importé/Distribué par :
MERCK FROSST CANADA & CIE
Kirkland, Québec, Canada

Fabriqué par :
MERCK MANUFACTURING DIVISION
DIV. DE MERCK & CO., INC.
West Point, PA 19486, É.-U.

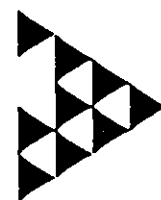


MERCK FROSST CANADA & CIE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA

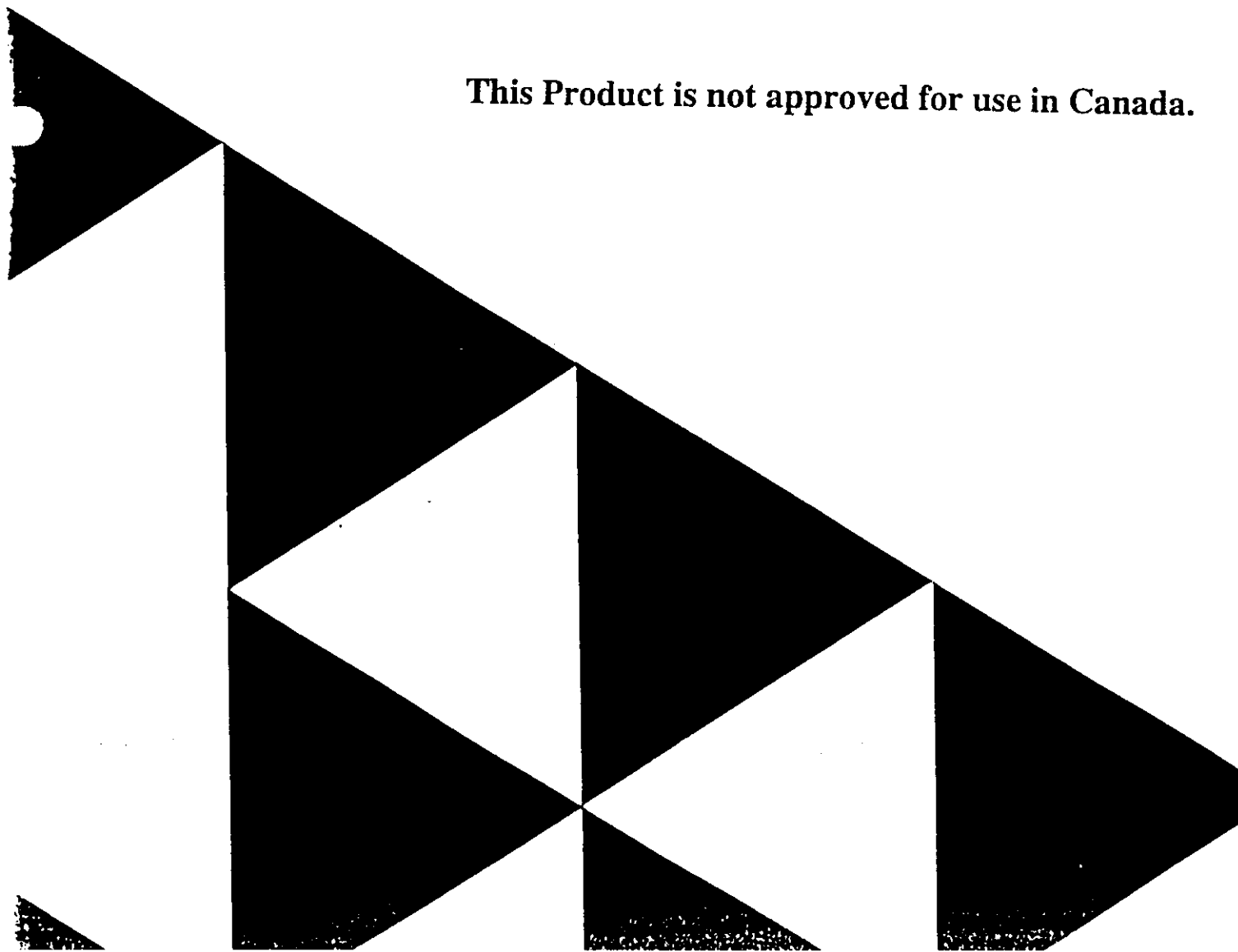


SB

*Varil***rix**TM
VARICELLA VACCINE



This Product is not approved for use in Canada.





Varilrix

A vaccine for varicella prevention was first developed in Japan by Professor Takahashi in the early 1970s.⁶⁴ It was based on the Oka strain of VZV isolated from a Japanese child. Several attenuated strains of VZV have been investigated, but only the Oka strain was considered suitable for vaccine production by the World Health Organization (WHO). SmithKline Beecham developed its first Oka-based varicella vaccine in the 1980s and launched the product – **Varilrix** – in 1984. The vaccine was originally licensed for use only in immunocompromised and high-risk subjects, and their close contacts.

The first **Varilrix** formulation, as with other varicella vaccines, had to be stored at -20°C to maintain its potency. This limitation of storage conditions hampered the widespread use of the vaccine. In 1995, however, SmithKline

Beecham Biologicals introduced its new formulation of **Varilrix**, with the same efficacy and safety as the original vaccine, but with improved storage capability – it can now be stored between 2°C and 8°C – and a shelf-life of up to 2 years. The reformulated **Varilrix** preparation uses Oka strain VZV with a stabilizer, and ensures that the

Varilrix can be stored between 2°C and 8°C and has a shelf-life of up to 2 years.

vaccine retains a minimum titre of not less than $10^{5.1}$ pfu/dose throughout its 2-year shelf life when stored between 2°C and 8°C .

Composition

Each vial of **Varilrix** contains a sterile, freeze-dried preparation (slightly pinkish pellets) of the live attenuated Oka strain varicella virus, containing not less than

$10^{5.1}$ plaque forming units/dose. **Varilrix** is presented as a single-dose preparation that must be reconstituted in 0.5 ml sterile water for injection. This is supplied with the vaccine, either in ampoules or pre-filled syringes (Figure 10). When reconstituted, the colour of the vaccine may vary from orange to red due to small changes in pH.



Figure 10. Varilrix presentation.

Indications

Varilrix is currently indicated for use in healthy children, adolescents and adults, and in high-risk patients and their healthy close contacts. Exact details of indications may vary between countries. Please be sure to check your local data sheet before administration.

Varilrix is currently indicated for use in healthy children, adolescents and adults, and in high-risk patients and their healthy close contacts.

Healthy subjects

Varilrix is indicated for active immunization against varicella of healthy subjects, from the age of 9 months.

High-risk patients and healthy close contacts

Varilrix is indicated for the active immunization against varicella of susceptible high-risk patients and their susceptible healthy close contacts.

'High-risk' patients include highly immunosuppressed individuals, for example:

- ▲ patients with leukaemia
- ▲ patients awaiting planned organ transplantation
- ▲ patients under immunosuppressive treatment (including corticosteroid therapy)
- ▲ patients with chronic debilitating diseases.

'Close contacts' are immunized to reduce the risk of transmission of VZV to high-risk patients. This group includes:

- ▲ parents and siblings of high-risk patients
- ▲ medical, paramedical and other hospital staff in close contact with varicella patients or high-risk patients.

Schedule

The current dose schedules for **Varilrix** are:

- ▲ 1 dose in patients from 9 months up to and including 12 years of age
- ▲ 2 doses with an interval of 6–10 weeks between in patients 13 years of age and older.

In high-risk patients, the same schedule is applied, but periodic measurement of anti-VZV antibodies may be indicated to identify those who might benefit from re-vaccination.

Clinical studies with Varilrix

Varilrix has been shown to be safe and immunogenic in more than 5000 subjects involved in clinical trials. Standard procedures for measuring immunogenicity, protective efficacy and reactogenicity were used throughout these trials.

Varilrix has shown excellent safety and immunogenicity in more than 5000 subjects.

Immunogenicity

Baseline blood samples were taken from all subjects before vaccination to assess serological status.

▲ In single-dose studies, a second blood sample was taken 6 weeks after vaccination.

▲ In two-dose studies, samples were taken just before the second vaccination and 6 weeks later.

▲ In antibody persistence studies, samples were taken 1–7 years after vaccination, depending on the study.

Samples were measured using an indirect immunofluorescence assay.

Seroconversion for varicella was defined as the appearance of a detectable level of anti-VZV antibodies in individuals who had an undetectable titre before vaccination. Initial measurements were made at a dilution of 1:4. Any samples failing to immunofluoresce at this dilution were deemed to be seronegative.

Positive samples were further diluted and assayed until antibodies were undetectable, at which point the geometric mean titre (GMT) was calculated based on the inverse of the dilution (e.g. 1:4 diluted sera gave a GMT of 4).

Protective efficacy

The protective efficacy of a vaccine is typically defined as:

$$1 - \frac{\text{attack rate in vaccine recipients}}{\text{attack rate in placebo recipients}} \times 100$$

An 'attack' was defined as a serologically-confirmed case of varicella infection with any clinical symptoms.

Reactogenicity/safety

Safety was assessed using several methods. Diary cards were completed by the vaccine recipient or their parent/guardian for up to 6 weeks post-vaccination. Cards solicited information about:

▲ local symptoms (pain, redness, swelling at injection site)

▲ general symptoms (fever)

▲ rash

▲ other, spontaneous symptoms.

Vaccinees were recalled to the investigator in the event of any rash or eruption, the features of the rash noted and vesicular fluid (if present) collected for analysis.

In other studies, parents/guardians were contacted at specific times and asked about any signs or symptoms observed. In these studies, the only specifically-solicited information was about rash and fever following injection.

Immunogenicity

The immunogenicity of **Varilrix** has been assessed in both healthy and high-risk individuals in numerous clinical trials. In 25 completed and 5 ongoing studies, more than 5000 subjects have received at least one dose of **Varilrix**.

Children

Of the clinical subjects mentioned above, more than 3000 were children aged from 9 months up to and including 12 years. A recent publication has summarized the safety and immunogenicity data of seven of the above studies,² some of which have also been published separately.⁶⁴⁻⁶⁷

The summary paper covers studies involving 1576 children aged between 9 and 36 months. As these studies were also designed to examine the ageing effect of storing vaccine, some children received doses of **Varilrix** that had been exposed to temperatures of 37°C for 7 or 10 days. The studies were carried out in Belgium, Finland, Germany, Singapore, South Africa, Switzerland and Turkey.

Of 1271 children assessed for immunogenicity, 1218 (95.8%) were seronegative at the beginning of the study. Of these initially seronegative children, 98.6% had seroconverted by 6 weeks post-vaccination. Heat exposure of the vaccine had no significant effect on seroconversion rates.

Follow-up studies of up to 7 years' duration have shown that children who receive **Varilrix** remain seropositive for this length of time.⁶⁸

98.6% of children had seroconverted with Varilrix by 6 weeks post-vaccination.

Adolescents and adults

As a result of studies with a competitor vaccine,^{69,70} suggesting that the immune response to varicella vaccination decreases with age, the immunogenicity of **Varilrix** in older subjects (from 13 years and older) was assessed (Figure 11). Following a single dose of **Varilrix**, seroconversion rates in the 18 year and over age group fall, and though

seroconversion rates in the 13–17 year old group remain high, GMTs are relatively low. For this reason, the two-dose regimen was introduced for adolescents and adults receiving **Varilrix** – this is in accordance with the ACIP recommendations, which state that vaccine recipients aged 13 years and older should receive two doses of vaccine.¹

Studies conducted in healthy adolescents and adults receiving the two-dose regimen show that seroconversion rates were similar to those registered in healthy children (Table 7).^{68,71,72} A subset

of these subjects followed for up to 2 years indicated that antibodies persist in 90.9% of subjects 2 years post-vaccination.

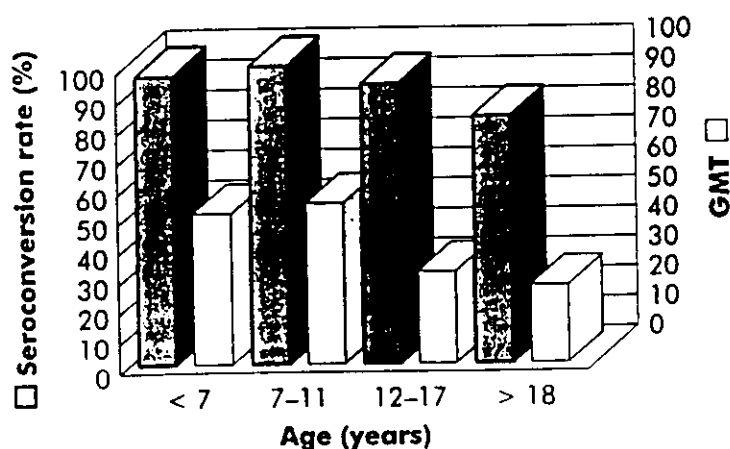


Figure 11. Seroconversion rates and GMTs after a single dose of **Varilrix** in different age groups.⁶⁸

Study	Number of subjects	Age range (years)	Seroconversion after 1 dose (%)	Seroconversion after 2 doses (%)
Australia (Burgess <i>et al.</i> ³⁴)	124	17–50	82.3	100
Czech Republic (Prikazsky <i>et al.</i> ⁴⁴)	204	13–16	92.1	100
USA unpublished	18	21–39	88.9	100
UK unpublished	17	20–36	94.1	100

Table 7. Seroconversion rates after one or two doses of **Varilrix** in adolescent and adult patients.

Immunocompromised children

High rates of seroconversion have been obtained after the vaccination with **Varilrix** of immunocompromised children, particularly when following a two-dose schedule. Two studies have been conducted, one in children following bone marrow transplantation⁷⁴ and one in children requiring renal or hepatic transplantation.⁷⁵

Following bone marrow transplantation, 26.3% of non-immunized children developed varicella or herpes zoster within 18 months of receiving their graft. Of the 15 children vaccinated within a median of 18 months of their transplant, none developed varicella or herpes zoster during the 2-year post-vaccination observation period (though 3 patients had developed herpes zoster after their transplant but before vaccination).⁷⁴

Varilrix was given to 68 children awaiting renal or hepatic transplants, with a seroconversion rate of 50% after one dose rising to 73.5% when non-responders were revaccinated. This population has developed no clinical varicella, and 6 years into follow-up, antibody levels remain high.⁷⁵

Protective efficacy

Children

A placebo-controlled study to evaluate the protective efficacy of **Varilrix** was conducted in 513 healthy Finnish children aged 10–30 months.⁶¹ Serologically confirmed varicella cases were seen in:

- ▲ 3% of **Varilrix** recipients
- ▲ 25.5% of placebo recipients.

The protective efficacy of **Varilrix** in this study was calculated against 'any varicella' (including all cases of varicella, however mild) and 'typical varicella'

(excluding mild cases of varicella, with less than 30 vesicles). The cut-off point of 30 vesicles was defined by the median number of vesicles appearing in varicella cases in the placebo group.

Varilrix conferred a protective efficacy of 88% against any varicella, and 100% against typical varicella over the follow-up period of 29.3 months.⁶⁵

Varilrix conferred a protective efficacy of 100% against typical varicella.

Protective efficacy remained high – 100% against typical varicella and 85% against any varicella – 52 months after vaccination.⁷⁶

Adolescents and adults

In a protective efficacy study carried out on varicella-seronegative army recruits in Singapore, the protective efficacy of **Varilrix** against any varicella was found to be 49.9% after one dose and 75.9% after two doses. Against typical varicella (all cases with more than 100 lesions; the cut-off point of 100 vesicles was defined by the median number of vesicles appearing in varicella cases in the placebo group), one dose of **Varilrix** conferred 88.2% protective efficacy and two doses, 100%.⁶⁸

Immunocompromised children

In both the studies described in this group in the **Immunogenicity** section,^{74,75} no clinical cases of varicella have been observed in either of the groups that received **Varilrix**.

Reactogenicity

Varilrix is very well-tolerated and shows low overall reactogenicity in healthy infants, children and adolescents.

Children

As stated before, nearly 3000 children aged from 9 months up to and including 12 years of age have been administered **Varilrix** in clinical trials. The summary publication of seven of these clinical trials discusses safety and reactogenicity of **Varilrix** in 1372 vaccinees in detail.²

Local reactions at the vaccination site (redness persisting for more than 30 minutes; small haematoma lasting more than 1 week; papulovesicular eruption at day 15 lasting 4 days) were spontaneously reported in 4 of 1026 vaccinees (0.4%), and reported *via* specific diary cards in 28 of the remaining 340 vaccinees (8.2%). General reactions – principally fever and upper respiratory tract symptoms – occurred in 13.9% of vaccinees and are shown in Figure 12. Serious adverse events requiring hospitalization occurred in 6 of 1576 subjects, but none of these were considered related to vaccination.²

Papular rashes or vesicular rashes were reported in 2.5% and 1.1% of 1026 children, respectively. Of the 11 children with vesicular rashes, 9 had 10 or

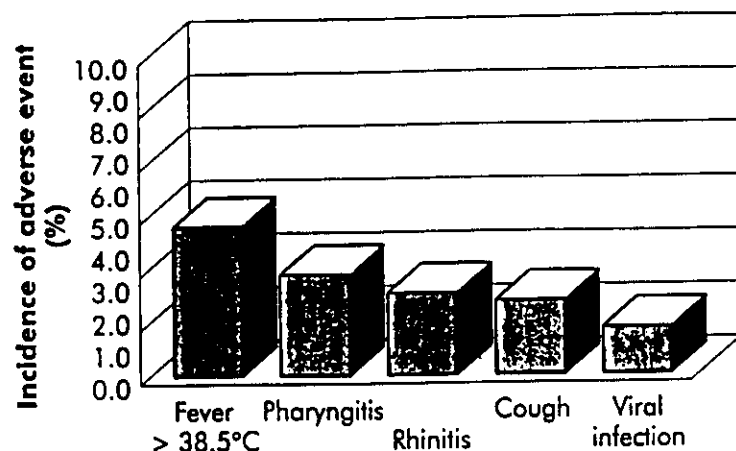


Figure 12. General reactions to **Varilrix** vaccination in 1026 recipients.⁷

fewer vesicles, 1 had 11–50 vesicles and 1 (with a clinical diagnosis of varicella) had more than 50 vesicles. Vesicular fluid was collected from 2 vaccinees who developed lesions, but no wild-type or Oka strain VZV could be isolated. Wild-type virus was successfully cultured in the 1 placebo recipient from whom vesicular fluid was obtained.

Adolescents and adults

As was seen with children, the reactogenicity of **Varilrix** is low following vaccination of

adolescents and adults. Mild soreness at the injection site is the most common local effect,⁷¹ with general signs and symptoms reported in 9.8% of recipients after each vaccine dose.⁷³ These general symptoms includes mainly upper respiratory ailments of mild bronchitis or pharyngitis.

Rash appeared in less than 10% of vaccine recipients^{71–73} and most rashes were considered unrelated to vaccination.

Immunocompromised children

In the two published studies of **Varilrix** use in immunocompromised children,^{74,75} no adverse reactions – either local or generalized – were reported.

Co-administration of Varilrix

One clinical trial examined co-administration combinations of **Varilrix** with SmithKline Beecham Biologicals' measles–mumps–rubella vaccine, (**Priorix**TM),⁷⁷ and one looked at the co-administration of **Varilrix** with SmithKline Beecham Biologicals' diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccine (**Infanrix**TM).⁷⁸

Varilrix and Priorix injected at the same visit, but separately, in opposite arms:⁷⁷ children aged between 11 and 23 months were eligible for this study. The incidence of pain at the **Varilrix** injection site was 9.8%, similar to that seen in **Varilrix** recipients who received **Varilrix** alone (8.3%²) where reports of side-effects were solicited in the same way. Fever over 38°C developed in 5.9% of vaccinees in this group, with a generalized rash in 4.9%.

The seroconversion rate for **Varilrix** recipients was 95.7%, suggesting no compromise in immunogenicity when combined with **Priorix**TM.

Varilrix and Infanrix injected at the same visit, but separately, in opposite thighs:⁷⁸ 27 children aged between 16 and 28 months were vaccinated with **Varilrix** while attending for their booster dose of **Infanrix**TM. All vaccinated

children were seropositive for VZV 6 weeks after **Varilrix** vaccination, and a strong VZV-specific T-cell response was observed.

These studies suggest that co-administration of **Varilrix** with other childhood vaccines does not adversely affect the immune response to **Varilrix**,^{77,78} or compromise the low reactogenicity of the vaccine.⁷⁷

Co-administration of Varilrix with Priorix™ or Infanrix™ does not adversely affect the immune response or compromise the low reactogenicity of Varilrix.

Administration

The diluent and reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. In the event of either being observed, discard the diluent or the reconstituted vaccine.

Varilrix must be reconstituted by adding the contents of the supplied container of diluent to the vial containing the pellet. After the addition of the diluent to the pellet, the mixture should be well shaken until the pellet is completely dissolved. Due to minor variations in pH, the colour of the reconstituted vaccine may vary from orange to red. Alcohol and other disinfecting agents must be allowed to evaporate from the skin before injection of the vaccine, as they may inactivate the virus. After reconstitution the vaccine should be injected promptly.

Varilrix is for subcutaneous administration. The upper arm (deltoid region) is the preferred site of injection. **Varilrix** should not be administered intradermally and under no circumstances should it be administered intravenously.

Storage

The lyophilised vaccine should be stored refrigerated at a temperature between 2°C and 8°C. The diluent may be stored in the refrigerator or at ambient temperature (maximum 25°C). The lyophilised vaccine is not affected by freezing. When supplies of **Varilrix** are distributed from a central cold store, it is good practice to arrange transport under refrigerated conditions, particularly in hot climates. When stored at the recommended temperature of 2–8°C, the shelf-life of **Varilrix** is 24 months.

Production and quality control

Varilrix is prepared from the live attenuated Oka strain varicella-zoster virus following requirements set by the WHO and the European Pharmacopoeia. SmithKline Beecham Biologicals' live attenuated varicella vaccine is

manufactured following the seed lot principle – the attenuated virus is multiplied on human diploid cells (MRC₁) under standard, sterile conditions. The process of cell substrate preparation and virus multiplication takes about 5 weeks, after which virus is harvested, formulated, placed in vials and lyophilized (Figure 13). Each vaccine lot is derived from the same working seed, thus ensuring consistency of vaccine lots produced over time.

Working seed material, sufficient to manufacture millions of vaccine doses, is kept at –60°C at SmithKline Beecham Biologicals for use in routine production. Standardization of all manufacturing conditions is vital to guarantee the consistency of all vaccine lots. In addition, quality control tests are carried out at six different stages of the production process.

Seed tests

First, the working seed virus and master working cell bank undergo a series of extensive tests set by the WHO:

- ▲ neurovirulence testing of the seed virus in monkeys
- ▲ master working cell bank karyology
- ▲ genetic stability and morphology analysis
- ▲ *in vivo* and *in vitro* proof of absence of extraneous agents
- ▲ general safety tests on each vaccine lot.

Cell culture test

The second control stage consists of checking each individual cell culture lot for identity, karyology and absence of adventitious agents. A series of control tests is also done on virus harvested after multiplication of the vaccine strain in MRC₁ cell cultures.

Bulk vaccine

Two checks are carried out at the bulk vaccine stage: the pooled unclarified product is tested for absence of contaminants and the clarified bulk vaccine is checked for identity and other virus characteristics.

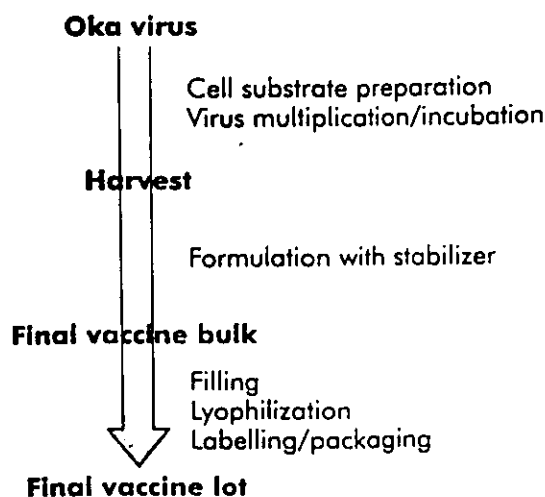


Figure 13. The overall production process for Varilrix.

Stabilized vaccine

The next quality control check is carried out on the final stabilized and lyophilized vaccine lot, when the vaccine is submitted to sterility, identity, safety and potency tests.

Packaged vaccine

Finally, each vaccine lot is checked for adequacy and consistency of its packaging materials. Only after having fulfilled each of these quality control requirements, will a vaccine lot be released for use.



References

- 1 CDC. Prevention of varicella. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45 (RR-11): 1-36.
- 2 Meurice F, De Bouver J-L, Vandervoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3): S324-9.
- 3 Lieu TA, Cochi SL, Black SB *et al.* Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271: 375-81.
- 4 Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3): S335-41.
- 5 Gelb LD. Varicella zoster virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM *et al.*, eds. *Virology*. 2nd edn. New York: Raven Press, 1990: 2011-54.
- 6 Gershon AA. Varicella-zoster virus: prospects for control. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 93-124.
- 7 Grose C. Varicella-zoster virus infections. In: Oski FA *et al.*, eds. *Principles and practice of pediatrics*. 2nd edn. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994: 1332-6.
- 8 Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995; 172: 706-12.
- 9 Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-5.
- 10 Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 571-81.
- 11 Anon. Epidemiological surveillance of varicella-zoster virus infection in Singapore. *Epidemiol News Bull* 1996; 22: 61-4.
- 12 Flisser A, Fernandez-Quintanilla G, Magos C, Tapia-Conyer R. Changing epidemiology of varicella. *Virus & Life* 1997; 16: 12-15.
- 13 Rusthoven JJ. The risk of varicella-zoster infections in different patient populations: a critical review. *Transfus Med Rev* 1994; 8: 96-116.
- 14 Espinosa E, Vázquez F, Méndez FJ. Epidemiology of varicella. A view from a primary health centre. *1st European Paediatrics Congress*, 9-11 March 1994, Paris, France. Abstract IMM 33.
- 15 Forghani B, Van Loon F, McQuillan G *et al.* Determination of antibody status to VZV in the US population. *2nd International Conference on the varicella-zoster virus*, 7-8 July 1994, Paris, France. Abstract B10.
- 16 Eguiluz GC, Trallero EP, García Arenzana JM. Seroepidemiology of varicella in children from Spain. *J Infect Dis* 1987; 156: 851.
- 17 Gil Miguel A, Lasheras Lozano ML, Jimenez Garcia R *et al.* The seroepidemiology of the varicella-zoster virus in children and adolescents. *Aten Primaria* 1993; 11: 416-18.
- 18 Pollock JJ, Golding J. Social epidemiology of chickenpox in two British national cohorts. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 274-81.
- 19 Gray GC, Palinkas LA, Kelley PW. Increasing incidence of varicella

- hospitalizations in United States Army and Navy personnel: are today's teenagers more susceptible? Should recruits be vaccinated? *Pediatrics* 1990; 86: 867-73.
- 20 Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology - a changing scene? *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3): S314-19.
- 21 Maretic Z, Cooray MPM. Comparisons between chickenpox in a tropical and a european country. *J Trop Med Hyg* 1963; 66: 311-15.
- 22 Venkitaraman AR, Seigneurin J-M, Baccard M, Lenoir GM, John TJ. Measurement of antibodies to varicella-zoster virus in a tropical population by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 582-3.
- 23 Venkitaraman AR, John TJ. The epidemiology of varicella in staff and students of a hospital in the tropics. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 502-5.
- 24 Kjersem H, Jepsen S. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem. *Scand J Soc Med* 1990; 18: 171-4.
- 25 Barzaga NG, Tuazon A, Roxas JR, Florese RH. Varicella seroepidemiology study on healthy Filipino population from age 2 years and older. *7th Asian Pediatric Federation Conference*, November 23-25, Bangkok, 1994, Abstract S6-2.
- 26 Anon. Epidemiology of chickenpox, 1977-1990. *Epidemiol News Bull* 1991; 17: 27-8.
- 27 Ooi P-L, Goh K-T, Doraisingham S, Ling A-E. Prevalence of varicella-zoster virus infection in Singapore. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 22-5.
- 28 Kositanont U, Wasi C, Oonsombat P, Suvatte V, Thongcharoen P. Susceptibility to varicella-zoster virus in Thai children and young adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985; 16: 414-20.
- 29 Migasena S, Simasathien S, Desakorn V *et al.* Preliminary report of the seroepidemiology of varicella antibody (VZV IgG) in the Thai population. *7th Asian Pediatric Federation Conference*, 23-25 November 1994, Bangkok, Thailand. Abstract S6-1.
- 30 Fernandez G, Azevedo T, Urdaneta E *et al.* Varicella serological survey in Latin America. *3rd International Conference on Varicella Zoster Virus*, Palm Beach, Florida, 9-11 March 1997 (abstract).
- 31 Garnett GP, Cox MJ, Bundy DA, Didier JM, St Catharine J. The age of infection with varicella-zoster virus in St Lucia, West Indies. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 361-72.
- 32 Longfield JN, Winn RE, Gibson RL, Vern Juchan S, Hoffman PV. Varicella outbreaks in army recruits from Puerto Rico. Varicella susceptibility in a population from the tropics. *Arch Intern Med* 1990; 150: 970-3.
- 33 Anon. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95: 791-6.
- 34 ACIP. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 84-90, 95-100.
- 35 American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Peter G, ed. *1997 Red book: report of the committee on infectious diseases*. 24th edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 573-85.
- 36 White CJ. Varicella-zoster virus vaccine. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 753-63.
- 37 Tyring SK. Natural history of varicella zoster virus. *Semin Dermatol*

1992; 11: 211-17.

38 Ross AH, Lenchner E, Reitman G. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *New Engl J Med* 1962; 267: 369-76.

39 Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G *et al*. Varicella-zoster virus infections. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221-37.

40 Casto DT. Varicella vaccination of health care workers. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2628-35.

41 Wilkins EGL, Leen CLS, McKendrick MW, Carrington D. Management of chickenpox in the adult. *J Infect* 1998; 36 (Suppl 1): 49-58.

42 Plotkin SA. Varicella vaccine. *Pediatrics* 1996; 97: 251-3.

43 Guess HA, Broughton DD, Melton III LJ, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78 (Suppl): 723-7.

44 Nussinovitch M, Soen G, Volovitz B, Varsano I. Acute cerebellar ataxia associated with varicella. *J Fam Pract* 1995; 40: 494-6.

45 Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. *J Infect* 1998; 36 (Suppl 1): 39-47.

46 Ellis ME, Neal KR, Webb AK. Is smoking a risk factor for pneumonia in chickenpox? *Br Med J* 1988; 294: 1002.

47 Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388-97.

48 Jura E, Chadwick EG, Josephs SH *et al*. Varicella-zoster virus infections in children with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 586-90.

49 Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1605-9.

50 Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Braude AI, Davies CE, Fierer J, eds. *Medical microbiology and infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 1652-71.

51 Dworkin RH, Portnoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 67: 241-51.

52 Domonkos AN. *Andrews' diseases of the skin*. Philadelphia: WB Saunders: 1971.

53 Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS *et al*. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990; 116: 633-9.

54 McKendrick MW, McGill JI, Wood MJ. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ* 1989; 298: 431.

55 Beuetner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 33: 73-85.

56 Tying S, Barbarash RA, Nahlik JE *et al* and the Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 89-96.

57 Gershon A, Silverstein S. Live attenuated varicella vaccine for prevention of herpes zoster. *Biologicals* 1997; 25: 227-30.

58 Plotkin SA, Starr SE, Connor K, Morton D. Zoster in normal children after varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989; 159: 1000.

- 59 Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurol* 1995; 45 (Suppl 8). S41–6.
- 60 Strassels SA, Sullivan SD. Clinical and economic considerations of vaccination against varicella. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 133–9.
- 61 Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *New Engl J Med* 1991; 325: 1545–50.
- 62 Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl 4): 17–22.
- 63 CDC. Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee in Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45 (RR-13).
- 64 Tan AYS, Connett CJ, Connett GJ *et al.* Use of a reformulated Oka strain varicella vaccine (SmithKline Beecham Biologicals/Oka) in healthy children. *Eur J Pediatrics* 1996; 155: 706–11.
- 65 Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3): S330–4.
- 66 Denis B, Kreth HW, Just M. Safety and immunogenicity of different production lots of live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in 9- to 36-month-old children. *13th Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases*, 19–21 April 1995, Birmingham, UK. Abstract 64.
- 67 Ramkissoo A, Coovadia HM, Jugnundan P, Haffeejee IE, Meurice F, Vandevoorde D. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy Indian children aged 9–24 months. *S Af Med J* 1995; 85: 1295–8.
- 68 SB data on file: Expert report on the clinical documentation.
- 69 White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS *et al.* Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991; 87: 604–10.
- 70 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: 967–72.
- 71 Burgess M, Cossart Y, Hogg G, Veitch M, Chitour K. Varicella vaccine study in healthy non-immune healthcare workers in Australia. *35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America*, 13–16 September 1997, San Francisco, USA. Abstract 593.
- 72 Prikazsky V, Plesnik V, Petvaldska L, Chitour K, Meurice F. One and two dose varicella vaccine studies in healthy adolescents aged 13–17 years. *1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases*, 4–7 December, 1996, Acapulco, Mexico. Abstract.
- 73 Prikazsky V, Chitour K, De Bouver J-L, Clemens R. Two dose varicella vaccine study, with two year follow-up, in healthy adolescents. *2nd European Paediatrics Congress*, 24–27 April 1995, Berlin, Germany. Abstract INF D 13.
- 74 Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 381–3.

- 75 Giacchino R, Marcellini M, Timitilli A *et al.* Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 1055-6.
- 76 Vesikari T, Baer M, Varis T, Chitour K. Efficacy of varicella vaccine is dependent on the virus titer. *1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases*, December 4-7 1996, Acapulco, Mexico. Abstract.
- 77 Stück B, Stehr K, Bock HL, Chitour K, Clemens R. Immunogenicity and reactogenicity of measles-mumps-rubella vaccines at 12-24 months. SB Data on file 1997. To be published.
- 78 Habermehl P, Lignitz A, Knuf M, Schmitt H-J, Slaoui M, Zepp F. Cellular immune response to a varicella vaccine following simultaneous DTaP and VZV vaccination. SB Data on file 1997. To be published.

ANNEXE 2

Résumé de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle

Travaux de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle

**Montréal (Québec)
du 5 au 7 mai 1999**

**Santé Canada
Direction générale de la protection de la santé
Laboratoire de lutte contre la maladie
Bureau des maladies infectieuses
Division de l'immunisation**

Table des matières

Introduction	1
Recommandation générale de la Conférence	4
Buts et objectifs de la santé publique visant le contrôle de la varicelle et la couverture vaccinale.	5
Élaboration et mise en oeuvre de programmes de vaccination contre la varicelle	8
Utilisation du vaccin contre la varicelle dans les populations particulières	10
Promotion des programmes de vaccination contre la varicelle	13
Besoins en matière de surveillance	15
Besoins en matière de recherche.	18
Références	19
Annexe A : Liste des participants	20
Annexe B : Sujets des groupes de travail, des présidents et des rapporteurs	26
Annexe C : Documents à lire.	27

Introduction

La Conférence nationale de concertation sur la varicelle a été commanditée par le Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) de Santé Canada et a eu lieu du 5 au 7 mai 1999 à Montréal, Québec. Le premier vaccin contre la varicelle au Canada, un vaccin vivant atténué de la souche Oka, a été autorisé en décembre 1998 et est recommandé par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), principalement pour la vaccination des personnes en bonne santé âgées de ≥ 12 mois⁽¹⁾.

Bien que la varicelle soit souvent considérée comme une maladie assez bénigne chez les enfants âgés de < 12 ans qui ne présentent pas d'autres problèmes de santé, les données épidémiologiques disponibles montrent que les cas liés à ce groupe d'âge représentent un important fardeau financier pour la santé publique : environ 90 % de tous les cas de varicelle, de 80 % à 85 % des visites chez le médecin liées à la varicelle, de 85 % à 90 % des hospitalisations, près de 50 % des décès et la majorité des coûts annuels, dont la plupart sont liés aux pertes de productivité des fournisseurs de soins⁽¹⁾. Chez les enfants de < 10 ans, la varicelle est actuellement la principale cause de décès attribuable aux maladies potentiellement évitables par une vaccination systématique des enfants au Canada.

La varicelle est une maladie plus grave chez les adultes, le taux de létalité étant de 10 à 30 fois plus élevé que chez les enfants. De plus, tant chez les adultes que chez les enfants, la majorité des personnes qui meurent de la varicelle ne présentent pas de facteur de risque connu lié à une maladie grave sous-jacente.

Actuellement, le vaccin contre la varicelle n'est pas accepté de façon unanime par les professionnels de la santé ou par le public. Le moment d'introduction d'un programme de vaccination contre la varicelle différera sans doute d'une

province à l'autre ou d'un territoire à l'autre, en raison notamment des nombreuses priorités concurrentes visant l'affectation des ressources de santé publique à l'échelle provinciale et territoriale ou locale. De plus, la mise en oeuvre de programmes de vaccination systématique présente plusieurs défis de nature logistique relativement au fait que le vaccin actuellement autorisé doit être conservé congelé jusqu'au moment de son utilisation et qu'il constitue ainsi le vaccin le plus sensible à la chaleur de tous ceux actuellement disponibles. Les principales contraintes de ce nouveau produit sont le coût du vaccin de même que les exigences en matière d'entreposage et de manutention (en particulier l'insuffisance actuelle du nombre de congélateurs, les coûts associés aux congélateurs pour les organismes de santé publique et les bureaux de médecins, et les difficultés qu'entraîne la livraison du vaccin et le maintien de la chaîne de congélation dans des régions éloignées).

Les données de modélisation suggèrent, qu'à moins d'obtenir un haut taux de vaccination uniforme dans toutes les régions, il existe un risque de glissement épidémiologique de la varicelle vers la population adulte avec, comme résultat, une augmentation de la morbidité. Voilà pourquoi, plus que pour tout autre vaccin utilisé de manière systématique, il a été reconnu qu'il existe un besoin urgent d'une concertation nationale concernant les avantages potentiels d'une vaccination systématique contre la varicelle, et d'une stratégie visant à mettre en oeuvre des programmes de vaccination systématique.

L'objectif général de cette conférence était d'offrir un forum aux représentants fédéraux, provinciaux et territoriaux du secteur de la santé publique, aux experts cliniques et à d'autres intervenants professionnels, afin de discuter et de mettre des idées en commun concernant les

problèmes liés au vaccin contre la varicelle, y compris la mise en oeuvre de programmes de vaccination, l'acceptation du vaccin par les dispensateurs de services et le public, de même que les moyens de maximiser les avantages du vaccin pour la population canadienne.

Les objectifs spécifiques de la conférence étaient de discuter et d'échanger des idées sur :

- les objectifs nationaux visant le contrôle de la varicelle et du zona
- une approche coordonnée de mise en oeuvre de programmes de vaccination contre la varicelle, dans toutes les provinces et tous les territoires
- les besoins en recherche post-commercialisation relatifs aux manifestations cliniques du virus varicelle-zona (VVZ) et au vaccin contre la varicelle.

La conférence a fait l'objet d'une participation élargie de tous les groupes d'intérêt concernés incluant : le Laboratoire de lutte contre la maladie, le Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, la Direction générale des services médicaux, les provinces et les territoires (les médecins hygiénistes en chef, les épidémiologistes provinciaux et territoriaux et les représentants locaux), le Comité consultatif sur la santé de la population, l'Association canadienne des infirmières en santé au travail, l'Association canadienne des microbiologistes médicaux, l'Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté – Canada, la Société canadienne des maladies infectieuses, l'Association des infirmières et infirmiers du Canada, la Société canadienne de pédiatrie, l'Association canadienne de santé publique, le Collège des médecins de famille du Canada, le Comité consultatif national sur l'immunisation, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, le Toronto Fetal Center, les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis et un protecteur du consommateur.

Les représentants de deux entreprises de fabrication de vaccin étaient également invités à assister à la conférence à titre d'observateurs et afin de présenter les informations techniques et scientifiques les plus récentes concernant leurs produits respectifs : VARIVAX® de l'entreprise Merck Frosst (le seul vaccin actuellement autorisé au Canada) et Varilrix^{MC} de l'entreprise SmithKline Beecham (présentement non auto-

risé au Canada). Un représentant de la Croix-Rouge américaine a également assisté à la conférence à titre d'observateur.

Bien que l'on ait invité les Services canadiens du sang et HémaQuébec à envoyer des représentants à la conférence, aucun de ces deux organismes n'a pu être représenté. Bien que des représentants parmi les fabricants aient été invités à siéger aux assemblées plénières, ils n'ont participé à aucune de celles-ci, ni aux discussions des groupes de travail. Ils n'ont pas non plus contribué au financement de la conférence. Une demande visant à exclure les fabricants des assemblées plénières a été rejetée par un vote majoritaire. Une liste détaillée des participants est fournie à l'annexe A.

Format et procédures de la conférence

La réunion a débuté avec plusieurs présentations scientifiques effectuées par des experts canadiens et américains invités à s'adresser à l'assemblée plénière (la conférencière européenne invitée dans le but de connaître leur perspective n'a pu être présente, toutefois des documents écrits ont été remis aux participants). Cinq groupes de travail se sont ensuite réunis pendant 2 jours afin de discuter de problèmes particuliers de santé publique; ils ont ensuite présenté les conclusions de leurs discussions lors de l'assemblée plénière.

Des informations scientifiques d'actualité ont été présentées sur les sujets suivants :

- la virologie, les manifestations cliniques et la réponse immunitaire au VVZ (D^{re} Anne Gershon)
- l'épidémiologie du VVZ au Canada (D^{re} Barbara Law, D^r Yves Robert, et D^{re} Danuta Skowronski)
- la séroprévalence de la varicelle dans des populations canadiennes (D^r Sam Ratnam)
- le risque et l'incidence des infections dues au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A dans la varicelle (D^r H. Dele Davies)
- l'épidémiologie et la surveillance du VVZ aux États-Unis (D^{re} Jane Seward)
- la modélisation épidémiologique de la varicelle au Canada (D^r Gaston de Serres, M. Marc Brisson)

- les besoins en matière de surveillance du VVZ et du vaccin contre la varicelle au Canada (D^{re} Monique Douville-Fradet)
- la prévention de la transmission du VVZ en milieu hospitalier (D^{re} Anne Matlow)
- l'expérience vécue aux États-Unis avec le vaccin contre la varicelle (D^{re} Jane Seward)
- la prévention de la varicelle dans les populations présentant un risque particulier (D^r Myron Levin)
- l'analyse économique relative à l'utilisation du vaccin contre la varicelle au Canada (D^r Jaime Caro)
- le vaccin VARIVAX® (D^r Didier Reymond)
- le vaccin Varilrix^{MC} (D^r Alan Kimura)

Dans le but d'équilibrer les différentes perspectives et la diversité professionnelle, les participants ont été répartis dans l'un des cinq groupes de travail. On a confirmé aux participants que les différences d'opinion s'avéraient non seulement les bienvenues, mais étaient absolument nécessaires au processus de concertation. Chaque groupe de travail comptait de 9 à 12 participants, de même qu'un président et un rapporteur choisis à l'avance (annexe B). Les cinq groupes de travail ont discuté de questions relevant des domaines suivants : (1) buts et objectifs en matière de santé publique visant le contrôle de la varicelle et la couverture vaccinale; (2) élaboration et mise en oeuvre de programmes de vaccination contre la varicelle; (3) utilisation du vaccin contre la varicelle chez des populations particulières; (4) promotion des programmes de vaccination contre la varicelle; (5) besoins de surveillance (liés à la maladie et au vaccin).

On a demandé aux participants des groupes de travail d'examiner des questions précises liées au domaine leur ayant été assigné et de formuler des recommandations relatives à ces questions. Les recommandations proposées par chacun des groupes ont été présentées et discutées à la séance plénière, dans un processus de concertation. Le consensus a été défini comme étant une entente des participants relative à la validité d'une recommandation à l'étude. Il a été décidé que l'unanimité n'était pas nécessaire à l'obtention d'un consensus. Par contre, il était

nécessaire d'obtenir davantage qu'une majorité simple des participants votant en faveur d'une recommandation. Des claviers numériques électroniques ont été utilisés afin d'enregistrer les votes relatifs à chaque recommandation, cela afin d'assurer la régularité, la fiabilité et la confidentialité des voteurs. Les critères précis afin d'obtenir un consensus relatif aux recommandations étaient :

- un vote de 90 % à 100 % en faveur d'une motion était considéré comme un consensus concernant une recommandation donnée;
- un vote de 75 % à 89 % en faveur d'une motion était considéré comme un consensus, s'il n'y avait pas d'objections majeures exprimées par les participants; si une objection était soulevée, la recommandation était soumise à de plus amples discussions;
- un vote inférieur à 75 % en faveur d'une motion se traduisait par de plus amples discussions relatives à la recommandation et par un autre vote.

Les prochaines sections du présent rapport contiennent le résumé des discussions plénières relatives aux propositions de chaque groupe de travail, de même que des recommandations finales décidées par consensus. Pour arriver à ces recommandations, les participants ont pris en considération les connaissances scientifiques actuelles présentées lors de la conférence, de même que les renseignements présentés aux participants avant la réunion, à titre de documents à lire (annexe C). Bien que la majorité des participants aient été invités après avoir été choisis par différents groupes d'intérêt, ils n'ont pas nécessairement exprimé les mêmes opinions que celles des groupes auxquels ils appartiennent et ont pu exprimer des opinions personnelles concernant certaines questions. Lors de son discours d'ouverture, le D^r Paul Gully, sous-directeur adjoint du LLCM, a souligné qu'il serait important d'évaluer le processus de concertation, en mesurant, dans tout le pays, l'acceptation et la mise en oeuvre des recommandations et des directives découlant du consensus obtenu lors de la conférence.

Recommandation générale de la Conférence

Il a été recommandé de donner une définition au terme «travailleur de la santé», en se fondant sur le *Guide de prévention des infections à l'intention du personnel travaillant dans les établissements de santé*⁽²⁾.

Recommandation générale

La définition du terme «travailleur de la santé» devrait inclure toutes les personnes, y compris

les stagiaires, travaillant dans des établissements de soins de santé (p. ex., les hôpitaux, les établissements de soins ambulatoires, les centres d'hébergement et de soins de longue durée) susceptibles de contracter ou de transmettre des agents infectieux pendant leur travail. Les bénévoles ayant des contacts directs avec les patients devraient être inclus parmi les travailleurs de la santé.

Buts et objectifs de la santé publique visant le contrôle de la varicelle et la couverture vaccinale

Les objectifs de santé publique visant le contrôle de la varicelle ont été examinés dans le contexte des questions logistiques liées au fait que le vaccin actuellement autorisé nécessite d'être maintenu congelé jusqu'au moment de l'administration. Les participants ont signalé qu'un vaccin extrêmement coûteux, combiné aux coûts de gestion du vaccin, pourrait détourner le financement prévu pour d'autres priorités de santé publique, rendant ainsi la mise en oeuvre rapide d'un programme de vaccination contre la varicelle moins attrayante. Par contre, un prix plus bas pourrait rendre un vaccin congelé plus acceptable.

Bien qu'il soit souhaitable d'éliminer le VVZ au Canada, les participants s'entendent sur le fait qu'il est encore plus important d'établir des objectifs visant la mise en oeuvre de programmes de vaccination comme moyen intermédiaire de réduire la morbidité et la mortalité liées au VVZ. Étant donné la variabilité dans l'introduction des programmes de vaccination d'une province et d'un territoire à l'autre, il a semblé plus plausible de se fixer des objectifs réalistes relativement à la réduction de la maladie d'ici l'an 2005. À ce moment-là, les programmes devraient être en place. On croit qu'en 2005, les problèmes logistiques liés au vaccin autorisé présentement devraient avoir été surmontés, sans tenir compte de la disponibilité éventuelle d'un vaccin réfrigéré au Canada. On a également souligné qu'il serait impossible de réaliser une réduction des hospitalisations tant que tous les groupes prioritaires importants (selon l'âge et le risque) identifiés pendant la conférence n'auraient pas été vaccinés.

On a élaboré des critères à respecter avant d'introduire une vaccination systématique contre la varicelle. Parmi d'autres questions examinées, ces critères tenaient compte de la capacité technique de gérer le vaccin (p.ex., accès adéquat à des congélateurs) et de la disponibilité complète du vaccin pour tous les membres d'une population cible. Plusieurs des recommandations soumises concernant la vaccination contre la varicelle ciblaient des personnes réceptives au sein de groupes particuliers, qu'on a définies comme les personnes n'ayant jamais contracté la varicelle ou n'ayant jamais été vaccinées contre cette maladie. Une fois mis en place un programme systématique de vaccination des enfants, on est en droit de s'attendre à ce que les taux de couverture vaccinale soient semblables à ceux de la vaccination antirougeoleuse; alors les objectifs de couverture vaccinale contre la varicelle d'enfants réceptifs ont été liés aux objectifs fixés pour la rougeole.

Plusieurs des recommandations formulées lors de la conférence appuient encore davantage des initiatives et des activités existantes du secteur de la santé publique, comme la création d'un registre national de vaccination. On a discuté longuement de la nécessité de mettre en place un mécanisme de priorisation des vaccins, lors des discussions plus larges ayant pour sujet le financement du secteur de la santé publique. On a proposé un partage des coûts entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, proposition qui devra être examinée à l'échelle nationale. Ainsi le gouvernement fédéral pourrait financer un programme de rattrapage vaccinal contre la varicelle des personnes réceptives au moment de la mise en place d'un

programme systématique de vaccination alors que les provinces et les territoires seraient responsables des coûts du programme régulier de vaccination contre cette maladie.

Recommandation 1.1

Les critères pour la mise en oeuvre d'un programme systématique de vaccination contre la varicelle devraient être les suivants :

- Décisions primaires : le vaccin est sécuritaire, efficace et avantageux pour la personne à vacciner, et le fardeau imposé par la maladie justifie la mise en place d'un programme.
- Critère absolu : capacité d'offrir le vaccin à > 90 % de la population visée dans chaque province et territoire.
- Critères relatifs : disponibilité d'un vaccin réfrigéré, disponibilité d'un produit combiné, coût du vaccin comparable à celui des autres vaccins du calendrier régulier d'immunisation des enfants et accessibilité universelle au programme de vaccination.

En prenant en considération ces critères absolus et relatifs, toutes les provinces et les territoires devraient avoir mis en place un programme systématique de vaccination des enfants contre la varicelle, d'ici l'an 2005.

Recommandation 1.2

Ayant pris en considération les critères de mise en oeuvre d'un programme systématique de vaccination contre la varicelle, celui-ci devrait commencer là où les infrastructures du secteur de la santé publique permettent la vaccination des enfants contre la varicelle. En attendant, les priorités suivantes sont suggérées concernant la mise en oeuvre du programme de vaccination, au moyen du vaccin congelé présentement autorisé. Les priorités doivent être modifiées en fonction des changements de formulation du vaccin. La vaccination devrait être offerte aux personnes réceptives appartenant aux groupes suivants, présentés en ordre de priorité décroissante :

- les travailleurs de la santé et autres groupes particuliers (tels que définis dans

les recommandations formulées dans *Utilisation du vaccin contre la varicelle chez les populations particulières*)

- les groupes de personnes immuno-déprimées sélectionnées (tels que définis dans *populations spéciales*), y compris les personnes éligibles aux protocoles de recherche, leurs familles et les autres contacts étroits
- les personnes âgées de < 13 ans, au moment d'une visite pour une autre vaccination
- les nourrissons âgés de 1 an
- le rattrapage vaccinal des enfants âgés de 1 an à 12 ans
- les autres adultes

Recommandation 1.3

D'ici l'an 2005, un forum fédéral/provincial/territorial devrait établir des objectifs de réduction de la morbidité associée au VVZ.

Recommandation 1.4

D'ici l'an 2003, tous les travailleurs de la santé (tels que définis dans les *Recommandations générales*) devraient être connus séropositifs au virus de la varicelle ou posséder des antécédents fiables de maladie, ou avoir en leur possession un document prouvant qu'ils ont été vaccinés contre la varicelle ou faire l'objet d'une contre-indication médicale valable à la vaccination contre la varicelle.

Recommandation 1.5

D'ici l'an 2003, des registres provinciaux et territoriaux d'immunisation et un réseau national de registres d'immunisation devraient être mis en place, conformément à l'initiative des registres vaccinaux, actuellement en cours.

Recommandation 1.6

D'ici l'an 2010, les objectifs de couverture vaccinale contre la varicelle devraient être liés aux objectifs de couverture vaccinale de la rougeole à atteindre avant le deuxième et le septième anniversaire de naissance¹.

1 Les objectifs de couverture qui ont été votés sont 95 % et 97 % avant le deuxième et le septième anniversaire de naissance respectivement. Toutefois, l'objet de la discussion était de lier les objectifs de couverture de la varicelle à ceux de la rougeole, qui sont de l'ordre de 97 % et 99 % respectivement⁽³⁾. Les objectifs actuels concernant la rougeole devraient être pris en considération lors de la mise en oeuvre et de l'évaluation du programme.

Recommandation 1.7

Le Comité consultatif sur la santé de la population devrait soumettre aux sous-ministres fédéral, provinciaux et territoriaux une proposition de financement fédéral adéquat de nouveaux programmes de vaccination.

Recommandation 1.8

Le Comité consultatif sur la santé de la population devrait élaborer un mécanisme permettant l'harmonisation à travers le pays de la priorisation et de l'introduction de nouveaux vaccins dans les programmes de santé d'une juridiction à l'autre.

Élaboration et mise en oeuvre de programmes de vaccination contre la varicelle

Les stratégies d'approvisionnement en vaccin, dans le cadre d'un programme systématique de vaccination, ont été discutées en tenant pour acquis que (1) le seul vaccin disponible serait le produit congelé autorisé actuellement, ou (2) un vaccin réfrigéré serait disponible. Les recommandations visant la mise en oeuvre d'un programme ont été formulées en tenant compte du désir d'atteindre le plus rapidement un haut taux de couverture vaccinale. Toutefois, les participants ont reconnu que les autorités provinciales et territoriales devraient adopter des stratégies spécifiques et décider de la mise en oeuvre du programme.

Il revient à la Direction générale des services médicaux de Santé Canada et aux autres secteurs responsables des programmes de vaccination, de même qu'aux ministères de la Santé provinciaux et territoriaux de gérer de façon efficace l'approvisionnement d'un vaccin congelé. Les participants ont hésité à recommander des investissements coûteux dans l'amélioration d'une chaîne de congélation qui pourrait rapidement devenir inutile si un produit réfrigéré devenait bientôt disponible au Canada. De plus, l'implantation d'une chaîne de congélation pour le vaccin contre la varicelle pourrait nuire à la consolidation ou à l'introduction d'autres programmes de vaccination, en raison des coûts. On décourage la distribution directe des produits du fabricant vers les cliniques en raison notamment d'inconvénients intrinsèques : difficulté d'inciter les cliniques à fournir leurs rapports de vaccination aux ministères de la Santé provinciaux et territoriaux, manque de contrôle des autorités provinciales et territoriales de la santé publique concernant l'aspect administratif

de l'application des programmes, y compris le financement et le maintien de la chaîne du froid, et des questions éthiques liées au fait de fournir à un fabricant donné des listes de noms d'organismes offrant la vaccination dans un secteur. Il a également été souligné qu'en ce qui concerne les achats publics, il serait bon d'obtenir le coût réel du vaccin (c.-à-d. après avoir soustrait les coûts de transport et d'entreposage facturés dans le prix courant).

Les participants rappellent qu'il est impossible en ce moment d'implanter un programme universel de vaccination des jeunes enfants avec un vaccin congelé, mais qu'entre-temps, une stratégie provisoire devrait être adoptée afin de rendre le vaccin accessible aux pré-adolescents et aux groupes sélectionnés présentant des risques, tels que définis dans les recommandations sous *populations particulières*. On a insisté sur la nécessité d'utiliser une approche progressive afin d'avoir le temps d'examiner une variété de points en litige. Le meilleur scénario de vaccination systématique des enfants est de mettre en oeuvre un programme dans les 2 ans après l'autorisation d'un vaccin réfrigéré, qui serait suivi d'un programme de rattrapage de 5 ans pour les pré-adolescents réceptifs. Les scénarios à considérer pour le programme de rattrapage sont la vaccination de masse (idéale, mais coûteuse), la vaccination des pré-adolescents liée à la vaccination contre l'hépatite B en milieu scolaire, la vaccination à l'entrée scolaire, ou une combinaison des trois. Aucune limite d'âge n'a été définie pour les programmes de rattrapage, de façon à offrir une certaine flexibilité lors du choix des stratégies d'implantation provinciales et territoriales, qui seront différentes selon les

systèmes de santé publique existants. Toutefois, la mise en oeuvre de programmes de rattrapage devrait permettre la couverture de toutes les cohortes d'âge jusqu'à l'âge ciblé pour la vaccination des pré-adolescents.

Recommandation 2.1

Un programme de vaccination systématique des jeunes enfants devrait être mis en oeuvre dans les 2 ans après qu'un vaccin réfrigéré soit devenu disponible.

Recommandation 2.2

Une vaccination systématique, destinée aux pré-adolescents réceptifs de < 13 ans, devrait commencer aussitôt que possible, en utilisant n'importe quel vaccin disponible, de préférence dans le cadre d'un programme en milieu scolaire. Il faudrait débiter en même temps la vaccination des personnes à risque prioritaires et qui sont définies dans les recommandations sous *populations particulières*.

Recommandation 2.3

Aussitôt qu'un programme systématique de vaccination des jeunes enfants est en place, un programme de rattrapage destiné aux personnes réceptives de < 13 ans devrait commencer et être complété dans une période n'excédant pas 5 ans.

Recommandation 2.4

La vaccination primaire des enfants de < 13 ans devrait se faire à l'aide d'une seule dose. Il faut prévoir une surveillance afin de réévaluer cette recommandation.

Recommandation 2.5

On ne doit pas prévoir de vaccination de rappel dans le cadre du programme de vaccination. Des recherches s'avèrent nécessaires afin d'évaluer le besoin d'une vaccination de rappel pour prévenir la varicelle et le zona, de même que pour déterminer le calendrier des rappels au besoin.

Recommandation 2.6

Le vaccin devrait être administré aux enfants aussitôt que recommandé (par le fabricant) pour un vaccin donné. Lorsque cela est possible, le vaccin devrait être donné en même temps qu'une visite déjà prévue pour une vaccination.

Recommandation 2.7

Avant d'envisager l'utilisation d'un vaccin congelé, il faut satisfaire aux conditions essentielles suivantes : avoir les congélateurs appropriés permettant de garder le vaccin à 15 °C **au-dessous** de zéro; avoir en place un système de surveillance de la chaîne du froid; avoir un système de livraison du vaccin qui garde celui-ci à une température de 15 °C **au-dessous** de zéro; toutes les personnes manipulant le vaccin doivent être adéquatement formées sur les exigences d'entreposage et de manipulation du vaccin; avoir en place un système afin de surveiller les pertes de vaccin; veiller à ce qu'il y ait toujours de la glace sèche disponible.

Utilisation du vaccin contre la varicelle dans les populations particulières

Tous les adultes réceptifs en bonne santé représentent la principale cible pour la vaccination contre la varicelle. Par contre, une partie de la population a été choisie pour un ciblage actif, ce sont entre autres les travailleurs de la santé et tous ceux vivant avec une personne immunodéprimée.

Les recommandations concernant la vaccination des travailleurs de la santé font référence à l'exposition professionnelle au VVZ, de même qu'à la possibilité qu'un travailleur de la santé puisse transmettre le virus à des patients (voir la définition de travailleurs de la santé dans la section *Recommandation générale*). Le principe voulant que les travailleurs de la santé soient immunisés contre les maladies qu'ils pourraient transmettre à d'autres personnes a été considéré comme un point important, raisonnable et réaliste. Par contre, on a reconnu que ce principe pourrait également devenir le sujet d'une controverse. On a discuté en outre de la gestion des travailleurs de la santé vaccinés ayant été exposés au type sauvage du VVZ. Il est à noter que jusqu'à 20 % des adultes vaccinés exposés à la varicelle peuvent être victimes d'une éruption.

Indépendamment de l'âge, le fait d'avoir des antécédents de varicelle constitue un moyen très fiable et sûr d'établir l'état immunitaire d'une personne contre la varicelle⁽¹⁾. Le dépistage des populations particulières hautement prioritaires devrait se faire en deux étapes, en commençant par un questionnaire recherchant les antécédents de varicelle, suivi de tests sérologiques seulement chez les personnes ayant des antécédents négatifs ou incertains de varicelle. Idéalement, les tests sérologiques servant à déterminer le besoin en vaccination ne devraient être effectués que s'ils sont considérés avantageux sur le plan financier.

Une fois que de hauts taux de couverture vaccinale ont été atteints et maintenus, la clé du contrôle de la maladie sera la surveillance des réservoirs potentiels de l'infection, et les programmes d'intervention en cas d'éclosions deviendront plus importants. Pendant cette phase de contrôle, la nécessité de détecter les cas de varicelle parmi les groupes particuliers de population à haut risque peut assurer une sélection plus intense pour la vaccination. Parmi ces groupes, on peut retrouver des immigrants (adultes et enfants) et des personnes en institutions, comme les pénitenciers (où la proximité, la facilité de transmission et le pourcentage élevé de populations à haut risque, telles les personnes séropositives au VIH, augmentent le risque d'infection). Un questionnaire peut s'avérer approprié, mais l'information sur la séroprévalence contre la varicelle dans les populations immigrantes a été identifiée comme une avenue de recherche nécessaire.

Dans les établissements de santé, on devrait considérer une prophylaxie postexposition en utilisant le vaccin pour les femmes non enceintes réceptives, dans les 72 heures mais pouvant aller jusqu'à 5 jours après le moment de l'exposition pour le personnel réceptif et les malades hospitalisés réceptifs, en collaboration avec les infectiologues. Toutefois, on ne devrait pas substituer une prophylaxie post-exposition aux programmes de vaccination. Pendant la phase de contrôle de la varicelle, il faudra peut-être prévoir une prophylaxie postexposition avec le vaccin lors de situations spéciales ou pour les groupes suivants : dans le cas des personnes réceptives à la suite d'une exposition à la varicelle, dans les 72 heures mais pouvant aller jusqu'à 5 jours suivant l'exposition à la source ponctuelle, dans les garderies, à la maison ou

dans les refuges pour les sans-abri où il y a beaucoup d'enfants. Il est recommandé que toutes les personnes réceptives soient vaccinées en même temps.

Les professionnel(le)s des cliniques santé-voyage peuvent rappeler aux personnes réceptives la possibilité d'être vaccinées contre la varicelle, bien que les risques de contracter la maladie ne soient pas plus élevés en voyage.

Recommandation 3.1

Tout adulte en bonne santé, réceptif et qui n'est pas enceinte devrait être ciblé pour une vaccination. Toutefois, il faudrait accorder la priorité aux travailleurs de la santé, aux contacts des personnes immunodéprimées, au personnel des services de garde à l'enfance, et aux professeurs des écoles primaires et secondaires.

Recommandation 3.2

Plan de dépistage actif : Tous les secteurs et les employeurs ayant une responsabilité réelle (comme la santé au travail, la santé publique, les travailleurs en obstétrique, les médecins de première ligne) doivent mener des campagnes de dépistage (antécédents de varicelle avec ou sans sérologie) et offrir une vaccination aux personnes réceptives.

Travailleurs de la santé

Recommandation 3.3

Les travailleurs de la santé réceptifs devraient être vaccinés avant de commencer à travailler, ou selon un calendrier de vaccination consistant en deux doses administrées dans une période de 2 mois, afin de minimiser le risque d'éclosion et les pertes de temps attribuables à la varicelle dans les établissements de santé. Tous les travailleurs de la santé réceptifs faisant présentement partie du système de santé devraient être immunisés. On devrait tout d'abord vacciner les travailleurs de la santé assignés à un département ou à une unité de soins où il existe des patients réceptifs à haut risque (c.-à-d. les établissements où il y existe des patients immunodéprimés, les unités de soins intensifs et les salles d'urgence).

Recommandation 3.4

Identifier les personnes réceptives : Il faut connaître les antécédents de varicelle d'un employé avant que celui-ci commence à travailler. Si un doute plane à l'effet que l'employé a été vacciné ou qu'il a contracté la maladie auparavant, ou si les antécédents sont négatifs ou inconnus, on devrait effectuer une épreuve sérologique. Si les résultats sont négatifs, l'employé devrait être vacciné. Si la personne reçoit le vaccin, on ne devrait lui accorder un congé ou la réaffecter que s'il y a une éruption apparentée à celle de la varicelle.

Recommandation 3.5

Gestion de la postexposition : Une exposition significative pour un travailleur de la santé devrait être définie comme une période de 15 minutes passée face à face avec un malade ou sinon 1 heure dans la chambre d'un malade. Les travailleurs de la santé ayant été vaccinés ou exposés et dont le statut sérologique n'est pas connu, devraient faire l'objet d'une attention particulière quant à l'apparition d'une éruption semblable à celle de la varicelle, avec ou sans test sérologique. Si un travailleur de la santé souffre d'une éruption, cela devrait être signalé à l'officier de santé au travail. On devrait lui accorder un congé ou le réaffecter pour la durée de l'éruption.

Personnes immunodéprimées

Recommandation 3.6

Un vaccin vivant atténué ne devrait pas être donné systématiquement en présence d'une maladie immunodéprimante (p. ex., lymphome, immunodéficience congénitale ou acquise), ou aux personnes qui reçoivent des traitements associés à des anomalies de l'immunité cellulaire (p. ex., la chimiothérapie intensive, la stéroïdothérapie à fortes doses, la cyclosporine, l'azathioprine, le méthotrexate, le tacrolimus).

Recommandation 3.7

Dans les cas suivants, on devrait discuter de la pertinence de la vaccination avec un infectiologue :

- les patients souffrant d'une hypogammaglobulinémie congénitale transitoire

- les personnes infectées par le VIH et dont l'état immunitaire est normal
- les receveurs d'organes solides (le vaccin devrait être donné de 4 à 6 semaines avant la transplantation).

Recommandation 3.8

Les personnes suivantes peuvent être vaccinées sans danger :

- les personnes qui ne prennent pas de médicaments immunosuppresseurs, les patients souffrant d'un syndrome néphrotique ou qui subissent une hémodialyse ou une dialyse péritonéale
- les patients en stéroïdothérapie à faibles doses : < 2 mg/kg et un maximum de < 20 mg/jour
- les patients qui prennent des stéroïdes en aérosol.

Dépistage chez les personnes réceptives

Recommandation 3.9

Avant la vaccination, il est recommandé d'effectuer un dépistage (avec ou sans sérologie)

à l'intention des groupes particuliers suivants : les travailleurs de la santé, les professeurs, le personnel des garderies, les établissements d'éducation sanitaire (p. ex., écoles d'infirmières, écoles de médecine). Une histoire fiable de varicelle est suffisante pour établir l'immunité. Si l'on ignore les antécédents ou si des doutes subsistent, on devrait effectuer une sérologie.

Recommandation 3.10

Les personnes qui travaillent en obstétrique devraient établir le statut immunitaire contre la varicelle des femmes enceintes et vacciner les réceptives après l'accouchement, avant qu'elles n'obtiennent leur congé. Le dépistage de la varicelle devrait être ajouté aux examens demandés figurant sur les fiches d'obstétrique prénatales et de laboratoire, devant être vérifiés séparément, afin d'identifier les femmes réceptives. Les fournisseurs de soins primaires devraient établir le statut immunitaire contre la varicelle des femmes en âge de procréer et les vacciner au besoin.

Promotion des programmes de vaccination contre la varicelle

Comme dans le cas de tout vaccin nouvellement autorisé, afin de maximiser la couverture vaccinale, il sera très important d'inclure dans les programmes de vaccination contre la varicelle des activités éducatives à l'intention des décideurs, des professionnels de la santé et du grand public. Les participants ont analysé les barrières à la mise en oeuvre efficace de programmes systématiques de vaccination contre la varicelle, découlant d'un manque d'information, d'une désinformation ou d'idées fausses concernant la maladie ou l'efficacité et la sécurité du vaccin. On a insisté sur la nécessité de fournir des renseignements fiables et à jour relatifs aux avantages et aux risques associés au vaccin. Les activités éducatives devraient inclure des interventions d'experts et de chercheurs, ces groupes semblant constituer des sources d'information crédibles pour les professionnels de la santé en particulier, de même que l'action militante des parents, qui s'est avérée un élément important dans la stratégie pour l'adoption du vaccin contre l'hépatite B en Colombie-Britannique et, par la suite, à travers le Canada.

Les activités de promotion à l'intention des décideurs devraient être centrées sur la survenue de complications graves associées à la maladie et leur possible prévention grâce à la vaccination. Afin de promouvoir la vaccination systématique contre la varicelle chez les professionnels de la santé, un financement provincial et territorial, visant la promotion et l'approvisionnement, devrait être accordé aux unités sanitaires, étant donné qu'il serait déraisonnable d'adopter un programme de vaccination sans fournir les ressources humaines appropriées par un financement additionnel. On devrait offrir aux professionnels de la santé du secteur privé, tels les pharmaciens, l'information appropriée qui les

motiveraient à promouvoir la vaccination. Une attention particulière sera nécessaire afin de traiter avec les mouvements anti-vaccinalistes, en ayant comme objectif de fournir des renseignements justes et clairs afin d'aider le public à prendre des décisions fondées sur des faits. Les stratégies retenues comprennent la présentation d'informations complètes disponibles présentement et basées sur des faits afin de contrebalancer les anti-vaccinalistes, en fournissant les références disponibles, et en assurant la participation d'experts crédibles.

Des organismes nationaux tels que Santé Canada et le Programme canadien de promotion de la vaccination ont un rôle de coordination à jouer dans la collecte et la diffusion de matériel éducatif, mais il a été reconnu que les décisions en matière de distribution du matériel devraient continuer d'être sous la responsabilité des autorités provinciales et territoriales et des autres secteurs responsables des programmes de vaccination, susceptibles d'associer les activités de promotion aux programmes systématiques de vaccination, lorsque ceux-ci sont mis en oeuvre. Dans les secteurs où il n'existe pas de moyen de distribuer le matériel promotionnel de façon efficace, on devrait demander l'aide de groupes comme la Société canadienne de pédiatrie.

Recommandation 4.1

Les renseignements relatifs à la varicelle (dont le fardeau de la maladie et les complications, les coûts relatifs aux soins médicaux et de santé, l'efficacité et la sécurité du vaccin, les recommandations du CCNI concernant l'utilisation du vaccin et les recommandations issues de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle) devraient être présentés lors de la prochaine réunion des sous-ministres de la

santé, et ces renseignements devraient être disponibles et présentés à d'autres décideurs clés.

Recommandation 4.2

Le Programme canadien de promotion de la vaccination devrait mettre des trousseaux d'information à la disposition des autorités provinciales et territoriales et des autres secteurs responsables des programmes de vaccination, qui pourraient les distribuer aux professionnels de la santé (santé publique, secteur privé, pharmaciens) en temps opportun. La trousse devrait contenir la déclaration du CCNI concernant la varicelle, les recommandations issues de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle, un document Questions et Réponses indiquant l'incidence et les complications de la varicelle, de même que les avantages et les risques du vaccin, des renseignements disponibles sur le site Web de Santé Canada, une bibliographie, et des liens à d'autres sites Web.

Recommandation 4.3

La Société canadienne des maladies infectieuses, l'Association médicale canadienne, l'Association des infirmières et infirmiers du Canada, la Société canadienne de pédiatrie, l'Association canadienne de santé publique ainsi que d'autres associations professionnelles devraient exposer la situation entourant la varicelle et le vaccin contre la varicelle par le biais (1) d'articles dans leurs publications respectives et (2) d'exposés lors de réunions professionnelles (activités d'éducation médicale et professionnelle continue).

Recommandation 4.4

La Société canadienne de pédiatrie devrait jouer un rôle prépondérant dans la coordination de la promotion de la vaccination contre la varicelle en (1) fournissant une liste de conférenciers possédant des connaissances concernant la vaccination contre la varicelle, pour des événements éducatifs et des entrevues avec les médias, (2) élaborant une trousse de documentation éducative (diapositives, documents à

distribuer) qui pourra être utilisée pendant les présentations à l'échelle locale, et (3) ajoutant des renseignements relatifs à la varicelle dans le document *Faire vacciner mon enfant, c'est important* et d'autres documents éducatifs.

Recommandation 4.5

La promotion de la vaccination contre la varicelle à l'intention du grand public devrait se faire à l'échelle provinciale, territoriale et locale, en offrant des renseignements relatifs à cette maladie, au vaccin et au programme local, par le biais (1) des médias, y compris des conférences de presse et des messages d'intérêt public, (2) de partenariats avec des organismes non gouvernementaux, des clubs philanthropiques et le secteur privé, et (3) de la défense de la vaccination par des personnes affectées par la maladie.

Recommandation 4.6

Santé Canada et les autorités provinciales et territoriales de la santé publique devraient rechercher et mettre en commun l'information relative au vaccin contre la varicelle diffusée par les personnes et les organismes s'opposant à la vaccination, tout en colligeant les références fiables commentant les sujets de controverses soulevés par ces opposants.

Recommandation 4.7

Santé Canada devrait suivre l'évolution de l'acceptation du vaccin contre la varicelle dans la population en incluant des questions pertinentes dans les sondages tels que l'Enquête nationale sur la santé de la population, et en lançant de nouveau, dans une année ou deux, le sondage de 1999 concernant l'utilisation du vaccin contre la varicelle au Canada.

Recommandation 4.8

Les autorités provinciales et territoriales de la santé publique devraient offrir un service téléphonique sans frais (1-800) afin de veiller à la fiabilité et à l'uniformisation de l'information et à l'enregistrement des renseignements.

Besoins en matière de surveillance

Les participants s'entendent sur le fait qu'avant la mise en oeuvre du programme, il faut faire un estimé de base concernant l'incidence de la maladie; on possède déjà certaines données qui doivent être révisées et, dans certains cas, validées. Des recommandations visant l'amélioration et l'ajout de données ont été formulées dans le but de combler les lacunes décelées dans l'information actuelle. De plus, il a été recommandé que toutes les provinces et tous les territoires possèdent un système de surveillance de la varicelle, sans toutefois que les systèmes soient nécessairement les mêmes au début des programmes de vaccination.

Le système de surveillance devrait viser sept objectifs : (1) permettre une analyse descriptive de l'incidence de la varicelle; (2) détecter des changements dans les cas graves de varicelle; (3) observer les changements dans l'épidémiologie du zona; (4) évaluer la couverture vaccinale; (5) surveiller la sécurité du vaccin; (6) fournir des évaluations de l'efficacité du vaccin sur le terrain; et (7) améliorer la capacité des laboratoires à offrir les épreuves sérologiques nécessaires aux activités de surveillance.

Les méthodes de surveillance utilisées pour estimer l'incidence doivent être flexibles et dynamiques afin que l'on puisse changer la méthode de cueillette des données lorsque l'incidence de la maladie diminue. Par exemple, passer de déclarations agrégées pendant la «phase de mise en oeuvre» (laquelle comprend la période précédant la mise en oeuvre et la période de mise en oeuvre proprement dite) à une déclaration de chaque cas pendant la «phase de contrôle». La définition de la phase de contrôle doit faire l'objet de recherche. De plus, des recherches seront également nécessaires afin de normaliser la définition du terme «réceptivité de l'hôte». Cela signifie donc qu'il faut déterminer les niveaux d'anticorps correspondant à une

protection contre l'infection, établir la fiabilité des épreuves sérologiques de certaines trousses commerciales, et déterminer clairement ce qu'est un résultat positif et un résultat négatif à ces épreuves.

Une fois atteint le niveau de contrôle de la varicelle, il faudra mettre en place des stratégies de surveillance pour la «phase d'élimination», comme une surveillance accrue des éclosions, la recherche des contacts, et le maintien de la confirmation des cas en laboratoire, de même que la différenciation entre le virus sauvage et le virus vaccinal.

Besoins en matière de données supplémentaires ou améliorées

Recommandation 5.1

Toutes les provinces devraient avoir un système de surveillance permettant de fournir des renseignements relatifs au nombre de cas de varicelle et de zona et à la répartition selon l'âge.

Recommandation 5.2

Il faudrait recueillir des données canadiennes concernant l'épidémiologie de la maladie et le fardeau de celle-ci pendant la grossesse. On devrait y trouver des données concernant la varicelle et le zona pendant la grossesse, la varicelle périnatale (mère et nourrisson) et le syndrome de la varicelle congénitale (à ajouter au Programme canadien de surveillance pédiatrique à titre de surveillance active).

Recommandation 5.3

Il faudrait recueillir des données auprès de la population du Canada sur l'incidence des manifestations graves de la varicelle, en particulier chez les adultes, y compris des données d'hospitalisation et de mortalité.

Recommandation 5.4

La varicelle et le zona devraient être ajoutés à la Liste des causes de décès rares et peu fréquentes des statistiques de l'état civil.

Objectifs de surveillance

Recommandation 5.5

Il faudrait avoir comme objectif de détecter les changements de l'incidence de la varicelle par âge.

Les stratégies et les méthodes particulières retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- **Phase de mise en oeuvre** : des déclarations agrégées, pour lesquelles on utilise des sources comme les écoles, les pouponnières, les garderies, les services d'urgence, les cliniques externes et sans rendez-vous, les médecins sentinelles et les données de facturation pour soins de santé.
- **Phase de contrôle** : des déclarations individuelles, comprenant une surveillance sentinelle accrue, des enquêtes et des mesures de contrôle d'éclosions (dont une confirmation des cas en laboratoire, la différenciation du virus sauvage et vaccinal et des épreuves sérologiques).

Recommandation 5.6

Il faudrait se fixer comme objectif la description des changements de fréquence et des facteurs de risque liés à des atteintes graves de varicelle (qui se traduisent par une hospitalisation ou un décès attribuable à la varicelle ou à des complications liées à cette maladie).

Les stratégies et les méthodes particulières retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- Un système sentinelle en milieu hospitalier comprenant les éléments suivants :
 - pédiatrie : utiliser une version améliorée du programme de surveillance IMPACT
 - adultes : utiliser les systèmes déjà en place (p. ex., le Comité canadien d'épidémiologie hospitalière, la Société canadienne des maladies infectieuses, l'Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté – Canada) afin d'iden-

tifier les patients et de recueillir les données

- la déclaration des cas aux épidémiologistes provinciaux et territoriaux
- le recueil des données à l'échelle nationale
- La différenciation en laboratoire des souches du VVZ (type sauvage et type vaccinal)
- Pour les décès, un examen de la base de données des statistiques de l'état civil

Recommandation 5.7

Il faudrait se fixer comme objectif la surveillance des changements épidémiologiques du zona.

Les stratégies et les méthodes particulières retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- **Phase de mise en oeuvre** : continuer la surveillance de base et, en ce qui concerne les cas de zona chez les enfants, établir une méthode de déclaration individuelle (par le biais du Programme canadien de surveillance pédiatrique) et une différenciation en laboratoire des types sauvage et vaccinal de la souche du virus
- **Phase de contrôle** : continuer la surveillance de base et commencer la déclaration individuelle des cas d'adultes âgés de 20 à 50 ans, par le biais des médecins sentinelles et des rapports des milieux hospitaliers

Recommandation 5.8

Il faudrait avoir comme objectif d'évaluer la couverture vaccinale chez les populations ciblées.

Les stratégies et les méthodes particulières retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- ajouter le vaccin contre la varicelle au Sondage national concernant la couverture vaccinale
- utiliser les registres existants comme les registres provinciaux de vaccination et le réseau national de registres
- rectifier les estimations de couverture pour les maladies antérieures (ce qui donnerait des taux de couverture faussement diminués) si nécessaire, fondés sur les populations cibles

Recommandation 5.9

Il faudrait se fixer comme objectif la surveillance de la sécurité du vaccin.

Les stratégies et les méthodes particulières retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- utiliser les systèmes actuels dans le but de surveiller les réactions indésirables associées au vaccin
- surveiller le zona chez les enfants après la vaccination (voir la recommandation 5.7)
- surveiller la transmission du virus vaccinal aux contacts; si l'atteinte est grave, il faudrait effectuer une enquête individuelle (voir la recommandation 5.6)
- déclarer la vaccination non intentionnelle de femmes enceintes aux registres de grossesses existants (p. ex., les registres du fabricant, Motherisk)
- surveiller la vaccination non intentionnelle de femmes enceintes, en ajoutant sur le formulaire prénatal une question liée à une exposition antérieure au vaccin

Recommandation 5.10

Il faudrait avoir comme objectif d'évaluer l'efficacité du vaccin sur le terrain.

Les stratégies et les méthodes particulières retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- **Phase de mise en oeuvre** : enquête sélective d'éclosions parmi les populations vaccinées
- **Phase de mise en oeuvre** : études spéciales (séroépidémiologie parmi les populations vaccinées, immunogénicité dans des conditions de terrain)
- **Phase de contrôle** : enquête sur la maladie auprès de personnes vaccinées

Recommandation 5.11

Il faudrait avoir comme objectif de veiller à la capacité du laboratoire d'effectuer les épreuves diagnostiques et sérologiques liées au VVZ afin de favoriser la surveillance.

Les stratégies et les méthodes retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- avoir déjà en place un laboratoire (c.-à-d. un laboratoire provincial ou un laboratoire de référence) capable de confirmer au besoin le diagnostic d'une infection au VVZ, et d'établir la réceptivité des personnes, si nécessaire
- créer un laboratoire de référence national afin d'effectuer une caractérisation des souches et pour veiller à l'assurance de la qualité

Recommandation 5.12

Il faudrait se fixer comme objectif la diffusion des données de surveillance.

Les stratégies et les méthodes retenues afin d'atteindre l'objectif fixé sont :

- veiller à ce que chaque province et territoire ait un mécanisme de transmission rapide et régulière des données de surveillance
- compiler les données de surveillance à l'échelle nationale afin de les inclure dans le rapport annuel de vaccination
- ajouter, pendant la phase de mise en oeuvre, les mises à jour relatives à la varicelle au site Web du LLCM

Recommandation 5.13

Les méthodes de surveillance devraient être évaluées :

- Des évaluations continues des systèmes de surveillance devraient être incorporées par les responsables des systèmes.
- Des études spéciales périodiques devraient être menées afin d'assurer la validité des données.
- Des sondages réguliers devraient être menés auprès des utilisateurs des systèmes de surveillance afin d'évaluer la convivialité du système, de même que la pertinence et l'utilité des données.
- Les systèmes devraient être modifiés, ou de nouveaux systèmes devraient être élaborés, afin de corriger les lacunes décelées par les utilisateurs et les groupes d'experts.

Besoins en matière de recherche

Les participants ont cerné un certain nombre de besoins et de priorités en matière de recherche liés à la varicelle, ils sont décrits ci-dessous. Il est également recommandé de porter ces priorités à l'attention des organismes de financement, afin que les fonds de recherche nécessaires soient octroyés pour donner suite à ces priorités.

- Investiguer les questions générales concernant la vaccination, comme le besoin de doses de rappel et la baisse de l'immunité avec le temps.
- Mener des études d'épidémiologie moléculaire des souches de VVZ au Canada.
- Définir des mécanismes d'embryopathie du VVZ et ses facteurs favorisant.
- Utiliser des modèles capables de déterminer le moment où les systèmes de surveillance devraient passer des déclarations agrégées aux déclarations individuelles et où des études spéciales devraient être menées visant l'enquête de cas. Les données de surveillance devraient être périodiquement réintroduites dans les modèles afin d'améliorer leur pouvoir prédictif.
- Établir des stratégies de vaccination sécuritaires et adaptées pour les patients immunodéprimés, y compris les personnes infectées par le VIH, les patients atteints de cancer en rémission, les receveurs d'organes solides, les receveurs de greffe de moelle osseuse, les patients souffrant d'hypogammaglobulinémie, les patients souffrant de leucémie (p. ex., s'il faut les vacciner 3 mois après le traitement, et le rôle de l'acyclovir), les personnes souffrant de maladies respiratoires chroniques (p. ex., de fibrose kystique), et d'autres personnes immunodéprimées, comme celles recevant des traitements de cyclosporine.
- Mener des études visant à évaluer l'utilisation précoce possible du vaccin chez les personnes ayant un facteur de risque particulier (p. ex., les personnes souffrant d'affections pulmonaires ou de dermatoses, les personnes souffrant de maladies cardiaques chroniques) et les cas préopératoires (les interventions chirurgicales électives).
- Rechercher les antécédents et le statut sérologique des travailleurs de la santé afin d'établir (1) un profil canadien parmi les groupes d'âge à l'intérieur de cette population; (2) les avantages d'une vaccination de rappel, s'il y a lieu, (3) la possibilité de réviser la définition de l'expression «travailleur de la santé», selon l'exposition possible au travail.
- Entreprendre des études épidémiologiques afin d'établir si certains des groupes suivants sont à risque, et ainsi faire l'objet de stratégies prioritaires particulières de vaccination : les autochtones (p. ex., si les enfants autochtones sont davantage à risque en matière de complications liées à la varicelle, si les infections invasives streptococciques du groupe A sont plus communes, si les enfants sont à risque parce qu'ils n'ont pu se présenter à un rendez-vous de vaccination en raison d'un déménagement), les sans-abri, les immigrants (p. ex., renseignements relatifs à la séroprévalence afin d'établir l'endémicité dans le pays d'origine).
- Mener des études spécifiques auprès de femmes enceintes afin d'évaluer le nombre de fois qu'une femme enceinte devrait être dépistée, la perte d'immunité et l'évaluation prospective anonyme de la prévalence de l'infection chez les femmes enceintes ou les nourrissons.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur l'usage recommandé du vaccin antivaricelleux*. RTMC 1999;25(DDC-1):1-16.
2. Santé Canada. *Infection control guidelines for occupational health in health care facilities*. (sous presse).
3. LLCM. *Objectifs nationaux généraux et spécifiques relatifs à la lutte contre les maladies pouvant être prévenues par un vaccin chez les nourrissons et les enfants*. RTMC 1995;21:49-54.

ANNEXE 3

**Avis du comité consultatif national sur
l'immunisation sur l'usage recommandé
du vaccin antivaricelleux**



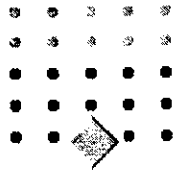
Santé
Canada

Health
Canada

Direction générale de la protection de la santé - Laboratoire de lutte contre la maladie

[\[Recherche\]](#) [\[Bureaux\]](#) [\[Nouveau\]](#) [\[Événements\]](#) [\[Lignes directrices\]](#) [\[Liens\]](#) [\[Programmes\]](#) [\[Publications\]](#) [\[Santé publique\]](#) [\[Sujet\]](#)

Relevé des maladies transmissibles au Canada Vol. 25 (DCC-1) 1^{er} mai 1999



Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

DÉCLARATION SUR L'USAGE RECOMMANDÉ DU VACCIN ANTIVARICELLEUX

Document Adobe téléchargeable  (480 KB)

English

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils courants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS CAUSÉES PAR LE VIRUS VARICELLE-ZOSTER

Le virus varicelle-zoster (VZV) est un virus à ADN de la famille des herpèsvirus. À l'instar d'autres herpèsvirus, le VZV provoque une primo-infection (la varicelle) et ensuite une infection latente des ganglions des nerfs sensitifs qui peut être réactivée ultérieurement et provoquer un zona. Le risque à vie d'être atteint de la varicelle est de 95 % et celui de subir au moins une réactivation du virus est de 15 % à 20 %.

Le VZV se propage par contact direct avec le virus excrété dans les lésions cutanées caractéristiques ou dans les sécrétions orales. Il se dissémine également par voie aérienne. Les personnes atteintes de la varicelle sont contagieuses à partir de 1 ou 2 jours avant l'éruption et jusqu'à ce que la dernière lésion soit recouverte d'une croûte. Toutefois, l'infektivité est à son maximum entre le jour précédant le début de l'éruption cutanée et les quelques jours qui suivent son apparition. Le VZV est très contagieux et son taux d'attaque se situerait entre 61 % et 87 % et serait même plus élevé chez les personnes réceptives vivant sous le même toit que les personnes infectées^(1,2). Les taux d'attaque dans d'autres milieux tels que garderies, écoles et hôpitaux ne sont pas bien établis mais on pense qu'ils seraient beaucoup moins élevés que ceux observés dans les foyers. La période d'incubation, définie comme étant l'intervalle entre l'exposition au VZV et l'apparition des symptômes, varie entre 10 et 21 jours et, dans la plupart des cas, elle dure de 14 à 16 jours. Avant l'éruption cutanée, il peut y avoir ou non des symptômes avant-coureurs tels que fièvre, malaise et infection des voies respiratoires supérieures. Les lésions typiques apparaissent en poussées successives au cours des 3 ou 4 premiers jours de la maladie. Elles évoluent rapidement de macules à vésicules à pustules et se recouvrent de croûtes en l'espace de quelques jours. La gravité de la maladie augmente avec l'âge et l'immunosuppression⁽³⁻⁶⁾ (voir la section «Diversité de la gravité de la varicelle» ci-après).

Infection au cours de la grossesse, chez le fœtus et chez le nouveau-né

Il n'existe pas suffisamment de données pour appuyer l'idée que la varicelle provoque une maladie plus grave chez les femmes enceintes que chez les autres adultes⁽⁷⁾ (voir le [Tableau 1](#) et la section «Diversité de la gravité de la varicelle» ci-après).

Il n'a pas été établi que le fait de contracter la varicelle pendant la grossesse accroît le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, de mortalité ou de prématurité. Toutefois, si la mère est infectée au cours des 28 premières semaines de la grossesse, elle pourrait transmettre le VZV au fœtus qui pourrait être atteint d'un syndrome de varicelle congénitale. Selon une étude prospective menée auprès de 1 739 femmes infectées par le VZV en cours de grossesse, le risque de syndrome de varicelle congénitale est de 0,4 % si l'infection chez la mère s'est produite avant la 13^e semaine de grossesse et de 2 % si elle

s'est produite entre la 13^e et la 20^e semaines⁽⁸⁾. Après 20 semaines, étant donné la rareté des cas signalés, on pense que le risque est extrêmement faible⁽⁷⁾. Les manifestations de ce syndrome englobent un faible poids à la naissance (observé dans 50 % des 50 cas signalés), des cicatrices (70 %), des anomalies ophtalmiques (66 %), une hypoplasie des membres (50 %), une atrophie corticale (46 %) ainsi qu'une diversité d'autres anomalies dont un microcôlon et une vessie neurogène⁽⁷⁾. Chez 28 % des 50 cas signalés dans la littérature entre 1947 et 1992, une mort prématurée est survenue au cours des 14 mois suivant la naissance. Une autre conséquence possible de la transmission intra-utérine du VZV est l'apparition d'un zona au cours de l'enfance, ce qui a été observé chez 0,8 % des nourrissons dont la mère avait été infectée entre la 13^e et la 24^e semaines de grossesse et chez 1,7 % d'entre eux lorsque l'infection s'était produite entre la 25^e et la 36^e semaines.

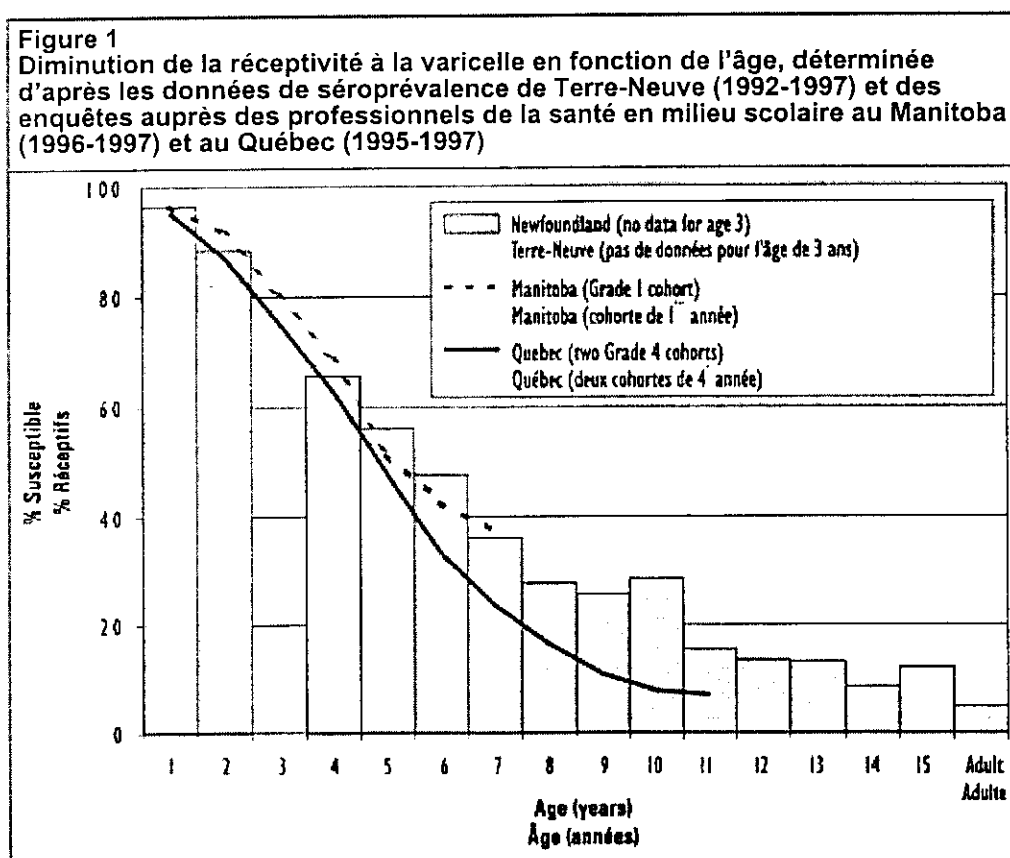
Enfin, on a observé une varicelle néonatale grave chez 17 % à 30 % des nourrissons dont la mère avait contracté la varicelle au cours de la période comprise entre les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement. Sur les 22 nourrissons chez qui l'éruption était apparue dans les 4 jours suivant la naissance, aucun n'est décédé comparativement à quatre (21 %) dans un groupe de 19 nourrissons chez qui l'éruption était apparue entre 5 et 10 jours après la naissance. Cette observation porte à croire que le premier groupe était partiellement protégé par les anticorps maternels produits en réponse à l'infection aiguë.

Hôtes immunodéprimés

Avant que les immunoglobulines contre la varicelle et le zona (VZIG) soient disponibles et utilisées régulièrement comme agent prophylactique et thérapeutique, l'infection des personnes immunodéprimées se soldait, en général, par une atteinte disséminée dans 36 % des cas et par le décès chez 7 % des sujets⁽⁹⁾. Si les recommandations concernant la prophylaxie post-exposition et la mise en route précoce d'une thérapie antivirale intraveineuse sont respectées⁽¹⁰⁾, l'issue de l'infection est maintenant beaucoup moins grave malgré le recours à des schémas de chimiothérapie immunosuppressive de plus en plus agressifs (voir la section «Diversité de la gravité de la varicelle» ci-après).

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA VARICELLE AU CANADA

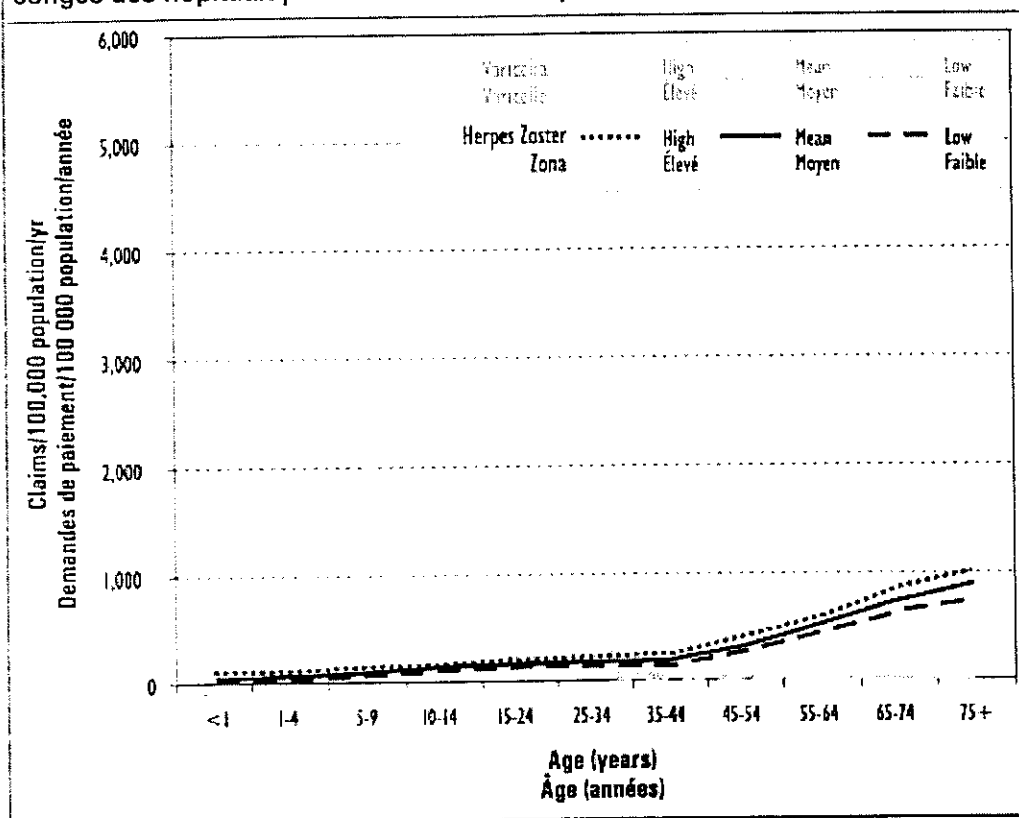
On a estimé la prévalence de la varicelle en milieu scolaire en fonction de l'âge, au Canada, à l'aide d'un questionnaire transmis aux soignants à Winnipeg⁽¹¹⁾ et à Québec⁽¹²⁾ et par des études de séroprévalence à Terre-Neuve (D^r S. Ratnam, Newfoundland Public Health Laboratory [St. John's] : communication personnelle, 1999). Les résultats de ces études, qui montrent la proportion de la population réceptive à la varicelle pendant l'enfance et l'adolescence, sont présentés à la figure 1.



Taux de consultation médicale et d'hospitalisation pour la varicelle

Les données du ministère de la Santé du Manitoba pour la période de 1979 à 1997 inclusivement ont été utilisées pour établir la variation des taux de consultation médicale dans la population pour la varicelle et le zona en fonction de l'âge⁽¹¹⁾ (figure 2). Ces taux sont supérieurs aux taux d'incidence figurant dans les rapports antérieurs de Santé Canada^(13,14); toutefois, ces derniers étaient basés sur des déclarations volontaires, ce qui signifie que le nombre de cas réels était sous-estimé par un facteur de cinq au moins. Au cours de la même période, le nombre annuel de patients hospitalisés pour une varicelle au Manitoba a varié de 43 à 126. Pour l'ensemble du Manitoba, le taux annuel moyen pour ces 19 années (intervalle de confiance à 95 %) était de 6,4 (5,3 à 7,5) par 100 000 habitants par année. Parmi les personnes hospitalisées, 92,5 % étaient âgées de < 15 ans et les deux tiers étaient auparavant en bonne santé. Un examen des dossiers hospitaliers pour l'année financière 1994 indique que le codage de la varicelle était exact et qu'au moins 72 % des cas ont réellement été hospitalisés pour une varicelle ou pour une complication de cette maladie.

Figure 2
Moyennes et écarts des taux de varicelle et de zona en fonction de l'âge d'après les demandes de paiement des médecins à Santé Manitoba et les données de congés des hôpitaux pour l'ensemble de la province, 1979-1997



Diversité de la gravité de la varicelle

Le tableau 1 présente une comparaison de la gravité de l'éruption due à la varicelle en fonction de l'âge chez des personnes en bonne santé non immunisées et de la fréquence et de l'intensité des éruptions cutanées associées au vaccin antivarielleux ainsi qu'à la varicelle chez des personnes immunisées au moyen du vaccin antivarielleux⁽¹⁵⁻²²⁾.

Enfants : Des données publiées provenant des États-Unis et du Royaume-Uni indiquent que de 10 % à 73 % des enfants consultent un médecin⁽²³⁻²⁸⁾ et que de 0,1 % à 0,6 % sont hospitalisés⁽²³⁻²⁶⁾ pour la varicelle ou une complication de celle-ci. Le taux de létalité de la varicelle est très faible chez les enfants (environ 1 à 3 cas sur 100 000). Par contre, chez les enfants de < 15 ans décédés à la suite de la varicelle aux États-Unis pendant la période de 1990 à 1994 inclusivement (43 enfants par année en moyenne), 90 % n'avaient aucun facteur de risque connu de varicelle grave⁽²⁹⁾. Aux États-Unis, la varicelle est maintenant la principale cause de décès dus à des maladies évitables par des vaccins utilisés couramment pendant l'enfance (Dr J. Seward, Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis [Atlanta] : communication personnelle, 1999).

Des données canadiennes provenant de sources diverses indiquent qu'au cours d'un épisode aigu de varicelle, de 30 % à 65 % des enfants consultent un médecin et que de 0,2 % à 1,5 % sont hospitalisés^(11,12,30,31). Les taux de morbidité les plus élevés surviennent au cours de la première année de la vie et après l'âge de 15 ans. De 1973 à 1985 inclusivement, de deux à 12 décès par année (pour un total de 86) ont été attribués à la varicelle, tous âges confondus, dont 59 % chez les enfants de < 10 ans⁽¹³⁾. De 1987 à 1996 inclusivement, entre un et 16 décès par année (pour un total de 53) ont été attribués à la varicelle, tous âges confondus, dont 26 % chez les enfants de < 10 ans (Division des statistiques sur la santé, Statistiques Canada, Ottawa : données non publiées).

Parmi les décès signalés entre 1987 et 1996 chez les enfants de < 10 ans et dus à des maladies actuellement évitables par l'immunisation systématique chez les enfants, 14 étaient attribuables à la varicelle comparativement à 11 à la coqueluche, trois à la rougeole et un à la maladie invasive provoquée par *Haemophilus influenzae* type b (Division des statistiques sur la santé, Statistiques Canada, Ottawa : données non publiées).

Malgré la fréquence relativement élevée des consultations médicales, on estime que des complications spécifiques ne surviennent que dans 5 % à 10 % des cas de varicelle chez des enfants par ailleurs en bonne santé^(3,25,32). De ces complications, environ la moitié sont des infections bactériennes de la peau et des tissus mous habituellement dues à *Staphylococcus aureus* ou aux streptocoques b-hémolytiques du groupe A (SBHGA). Une otite moyenne peut se produire dans jusqu'à 5 % des cas. Des infections secondaires sérieuses telles que bactériémies, ostéomyélites, arthrites septiques, endocardites, fasciites nécrosantes et syndromes de choc toxique sont beaucoup plus rares. Par contre, des rapports récents, y compris une étude réalisée parmi la population en Ontario⁽³³⁾ et une éclosion de cas dans une garderie de Boston⁽³⁴⁾, indiquent que la varicelle augmente de 40 à 60 fois le risque d'infection grave à SBHGA chez les enfants auparavant bien portants. À la lumière de ces données et de celles de l'Ontario⁽³⁵⁾ et du Québec (Dr^e M. Douville-Fradet, Direction générale de la santé publique [Québec] : communication personnelle, 1999), on estime que la prévention de la varicelle pourrait réduire d'au moins 15 % les cas d'infection grave à SBHGA chez les enfants⁽³⁵⁾. Les complications neurologiques par ailleurs rares comprennent l'ataxie cérébelleuse (environ 1 cas sur 4 000) et l'encéphalite (environ 1 cas sur 5 000). Une hépatite légère, définie par une élévation faible à modérée des enzymes hépatiques, se produit dans 20 % à 50 % des cas, mais demeure habituellement asymptomatique. De même, de 5 % à 16 % des personnes atteintes peuvent présenter une thrombocytopénie mais peu de ces cas sont importants sur le plan clinique.

Les données sur la gravité relative de la varicelle en fonction de la présence ou de l'absence de maladie sous-jacente chez les enfants hospitalisés ont été recueillies par surveillance active dans le cadre du Programme de surveillance de l'immunisation active (IMPACT)⁽³⁶⁾. Du 1^{er} janvier 1991 au 31 mars 1996 inclusivement, 1 323 patients infectés par le VZV ont été observés dans 11 centres canadiens de soins tertiaires pour enfants. De ce groupe, 861 (65 %) avaient été hospitalisés spécifiquement en raison d'une varicelle ou d'une complication de cette maladie. Le tableau 2 présente une comparaison des caractéristiques cliniques de ces 861 cas selon l'état de santé antérieur. Il est remarquable que la morbidité chez les personnes immunodéprimées était faible, probablement à cause d'un traitement prophylactique à l'aide de VZIG, de la rapidité du diagnostic de l'infection et de l'hospitalisation ainsi que de l'utilisation quasi-universelle de l'acyclovir, surtout par voie intraveineuse.

Adultes : La primo-infection par la varicelle provoque une maladie plus grave chez les adultes que chez les enfants et elle est associée à une fréquence plus élevée de pneumonies, d'encéphalites et de décès^(37,38). Entre 1,2 % et 1,4 % des cas sont hospitalisés^(24,25). Le taux de mortalité due à la varicelle est de 10 à 30 fois plus élevé chez les adultes que chez les enfants. Bien que les adultes ne représentent que 5 % des cas annuellement, 55 % des quelque 100 décès dus à la varicelle chaque année aux États-Unis surviennent dans cette population. Comme chez les enfants, la majorité des cas ne présentent aucun facteur de risque reconnaissable de maladie grave⁽³⁷⁾. Au Canada, 70 % des décès (37 sur 53) attribuables à la varicelle qui ont été signalés entre 1987 et 1996 inclusivement se sont produits chez des adolescents et des adultes (> 15 ans) (Division des statistiques sur la santé, Statistiques Canada, Ottawa : données non publiées).

Aucun examen systématique de la gravité de la varicelle chez les adultes au Canada n'a été effectué. Une étude démographique suédoise récente révèle qu'il y a eu 0,32 hospitalisation pour la varicelle par 100 000 adultes⁽³⁹⁾. Parmi les 305 adultes hospitalisés pour la varicelle, aucun des 36 patients ayant une pneumonie (12 % des cas hospitalisés) n'est mort, alors que deux patients (9 %) des 23 atteints d'une encéphalite (8 % des hospitalisations) sont décédés. L'idée répandue selon laquelle la pneumonie associée à la varicelle chez l'adulte est une maladie grave et potentiellement fatale, surtout chez les femmes enceintes, n'est pas corroborée par les résultats des études réalisées parmi la population^(39,40). Les anomalies radiographiques sont fréquentes chez les adultes ayant une primo-infection varicelleuse mais les pneumonies symptomatiques le sont beaucoup moins. Le tabagisme est un facteur de risque d'une maladie plus grave comme en témoigne la survenue d'une pneumonie clinique chez 40 % à 50 % des fumeurs contre < 5 % chez les non-fumeurs^(41,42).

Tableau 1
Gravité de la varicelle en fonction de l'âge, déterminée par la fréquence et la gravité des éruptions cutanées et de la fièvre en fonction de l'administration antérieure d'un vaccin antivarielleux vivant atténué, du syndrome clinique, de l'état de santé antérieur et de l'âge

Antécédents de vaccination antivaricelleuse, maladie clinique, état de santé antérieur et âge	Variation dans la distribution des éruptions et le nombre de lésions (Moyenne ou médiane du nombre de lésions [écart])							Fièvre	
	Éruption générale				Éruption au point d'injection			Fréquence (%) après :	
	Formation de nouvelles lésions* (jours)	Fréquence (%) après :		Nombre (écart) de lésions	Fréquence (%) après :		Nombre (écart) de lésions		
		Dose 1	Dose 2		Dose 1	Dose 2		Dose 1	Dose 2
NON VACCINÉS Varicelle aiguë									
<i>En bonne santé</i>									
2-12 ans ⁽³⁾	3,4			347				67	
13-18 ans ⁽⁴⁾	3,2			421				62	
Adultes ⁽⁵⁾	3,9			500+				80	
<i>Immunodéprimés</i>									
Enfants cancéreux ⁽⁶⁾	7 (2-14)			500+					
VACCINÉS Éruptions liées à la varicelle dans les 42 jours									
<i>En bonne santé</i>									
1-17 ans ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾		4-5	0	11 (1-100)	3-6	0	3 (1-22)	2-5	
Adultes ^(18,19)		5-10	0,9	14 (1-100)	3	1	2	10,2	9,5
<i>Enfants atteints d'une LAL**, en rémission depuis > 1 an⁽²⁰⁾</i>									
En chimiothérapie		42	< 10					10	3-5
Sans chimiothérapie		6	< 10					10	3-5
Varicelle aiguë > 42 jours après la vaccination									
<i>En bonne santé</i>									
1-17 ans ⁽²¹⁾				36 (1-250)				28	
Adultes ⁽¹⁸⁾				31 (1-100)				25	
<i>Enfants atteints d'une LAL, en rémission depuis >1 an⁽²²⁾</i>				100 (3-400)				59	
(27 cas, 0 ont reçu VZiG en prophylaxie, 2 traités par l'acyclovir)									
* Période écoulée entre le début de l'éruption et la fin de l'apparition de nouvelles lésions									
** LAL = leucémie aiguë lymphoblastique									

* Période écoulée entre le début de l'éruption et la fin de l'apparition de nouvelles lésions

** LAL = leucémie aiguë lymphoblastique

Tableau 2
Caractéristiques des patients, de la maladie et du séjour à l'hôpital d'enfants hospitalisés dans 11 centres de soins tertiaires canadiens pour une varicelle ou une complication de cette maladie en fonction de l'état de santé antérieur***, de janvier 1991 à mars 1996**

État de santé antérieur	En bonne santé	En mauvaise santé mais immunocompétent	Immunodéprimé
Nombre total de cas (%)	488 (57%)	75 (8%)	298 (35%)
Caractéristiques des patients			
âge moyen (ans)	4,0	4,6	6,4
sexe masculin (%)	57	63	54
race blanche (%)	78	79	80
Antécédents avant l'hospitalisation			
VZIG en prophylaxie (%)	2,7	0	38,5
durée moyenne de l'éruption (jours)	5	5	2
Hospitalisation			
maladie sans complications (%)	11	21	80
traitement à l'acyclovir (%)	24	39	98
soins intensifs (%)	5	13	3
ventilation (%)	2	9	1
nombre médian de jours d'hospitalisation	4	5	6
% d'hospitalisation > 7 jours	17	26	20
mortalité (%)	0,2	4	0,5
* IMPACT			
** L'état de santé antérieur est défini de la façon suivante : en bonne santé – enfants sans problème préexistant de santé connu; en mauvaise santé mais immunocompétent – enfants ayant des problèmes préexistants présumés sans effet sur l'état immunitaire; immunodéprimé – enfants présentant une immunodéficience congénitale ou acquise à la suite d'une maladie ou d'un traitement.			

Fardeau de la maladie attribuable au zona

Le risque à vie de zona est de 15 % à 20 %. La [figure 2](#) montre l'incidence du zona en fonction de l'âge d'après les demandes de paiement des hôpitaux et des médecins au Manitoba de 1979 à 1997⁽¹¹⁾. Les taux, allant d'un minimum de moins de 1 sur 1 000 chez les nourrissons à un maximum de 10 sur 1 000 chez les personnes âgées, sont semblables à ceux qui ont été signalés aux États-Unis⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ et au Royaume-Uni⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. La morbidité du zona par rapport à celle de la varicelle est moins bien connue. Une maladie généralisée se produit dans 2 % des cas environ⁽⁴⁴⁾ et la mort est rarement attribuable exclusivement au zona. Toutefois, ce sont les algies postzostériennes qui représentent l'aspect le plus débilisant de la maladie; elles durent > 6 mois dans 9 % à 35 % des cas et les taux les plus élevés sont observés chez les personnes de >= 50 ans.

ESTIMATION DU COÛT DE LA VARICELLE AU CANADA

Une étude multicentrique canadienne subventionnée par le fabricant du vaccin a récemment été effectuée pour permettre d'estimer le fardeau financier de la varicelle selon des perspectives médicale et sociétale en prenant en considération à la fois les coûts de la perte de productivité et les coûts personnels encourus par les soignants^(30,31). Des évaluations indépendantes des coûts des cas de varicelle sans complications (cas ne nécessitant pas d'hospitalisation) et avec complications (cas hospitalisés) ont été effectuées. Dans cette petite étude (n = 179 cas sans complications et 200 cas avec complications), les coûts ont été estimés à un total annuel de 122,4 millions \$CAN ou de 353,00 \$CAN par cas. Quatre-vingt-un pour cent des coûts représentaient des dépenses personnelles et des pertes de productivité, 9 % représentaient le coût des soins ambulatoires et 10 %, les coûts des soins médicaux à l'hôpital (ces derniers étant en majeure partie attribuables au coût d'hébergement à l'hôpital).

Fardeau de la maladie et fardeau financier attribuables aux épidémies nosocomiales de varicelle

Il n'existe aucune estimation publiée des coûts des éclosons de varicelle dans les établissements de santé au Canada et, en particulier, dans les établissements de soins de courte durée. Selon des études effectuées aux États-Unis, le coût annuel de la prévention des infections s'échelonne de 41 500 \$US à 55 934 \$US alors qu'il en coûte entre 9 100 \$US et 19 000 \$US pour prévenir les éclosons individuelles⁽⁴⁹⁾. Il faudrait obtenir plus de données sur les conséquences de ces événements dans les hôpitaux pour enfants et pour adultes de soins primaires et de soins tertiaires au Canada. Les autres conséquences de la varicelle qui ne sont pas bien quantifiées comprennent les annulations et les reports d'interventions chirurgicales non urgentes ainsi que l'importance et les coûts de la prophylaxie aux VZIG.

Détermination de la réceptivité à la varicelle

Des antécédents de varicelle sont une façon très fiable et valable d'établir qu'une personne est immunisée contre la maladie quel que soit son âge. Par contre, l'absence d'antécédent de varicelle, signalée par la personne elle-même ou ses parents, est moins fiable. Les déclarations de parents d'enfants de 7 ans selon lesquelles leur enfant n'avait «certainement pas», «probablement pas» ou «peut-être pas» eu la varicelle présentaient une corrélation de 91 %, de 79 % et de 80 % avec la séronégativité à l'égard du VZV chez les sujets⁽⁵⁰⁾. Les valeurs correspondantes pour les enfants de 10 ans étaient de 72 %, 55 % et 50 %. Chez les adultes, quelle que soit la certitude de l'absence d'antécédents de varicelle, < 20 % s'avérèrent séronégatifs.

Il existe plusieurs épreuves très sensibles (86 % à 97 %) et très spécifiques (82 % à 99 %) pour confirmer l'immunité vis-à-vis du VZV qui font appel à une grande variété de techniques telles que la neutralisation, l'immunofluorescence, le dosage radio-immunologique, le dosage immunoenzymatique (ELISA) et l'agglutination au latex. Les deux dernières utilisent les glycoprotéines du virus de la varicelle comme antigènes et sont les trousseaux commerciaux de dépistage les plus répandues. Chez les personnes qui n'ont jamais eu la varicelle ou qui n'en sont pas certaines, une épreuve sérologique peut être envisagée. À mesure que les coûts de l'épreuve sérologique augmentent, les avantages d'un dépistage diminuent. Étant donné la grande fiabilité des antécédents de varicelle, les personnes chez qui l'épreuve sérologique sera la plus rentable sont les adolescents et les adultes sans antécédents de varicelle.

PRÉPARATION(S) UTILISÉE(S) POUR L'IMMUNISATION

Un vaccin vivant atténué contre la varicelle, mis au point au Japon au début des années 70, a été appelé vaccin de la souche Oka. Des vaccins dérivés de la souche Oka du virus préparé par un certain nombre de fabricants ont été homologués au Japon, aux États-Unis, en Corée, en Nouvelle-Zélande et dans certains pays européens. Un vaccin vivant atténué et lyophilisé de la souche Oka (Merck Frosst Canada Inc., VARIVAX[®]) a été homologué au Canada en décembre 1998. Un autre vaccin fait actuellement l'objet d'un examen et des déclarations additionnelles sur les vaccins contre la varicelle seront émises au besoin.

Le vaccin conserve un titre de 1 500 unités de formation de plaque (PFU) ou plus par dose pendant au moins 18 mois lorsqu'il est conservé congelé à ou sous -15 °C (+ 5 °F). Une fois reconstitué (selon les indications du fabricant) et entreposé à température ambiante pendant 30 minutes, chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient $\geq$ 1 350 PFU de virus de la varicelle Oka/Merck. Chaque dose de 0,5 mL contient également 25 mg de sucrose, 12,5 mg d'hydrolysate de gélatine, des traces d'albumine sérique bovine et de néomycine ainsi que des débris de cellules humaines diploïdes (MRC-5). Le vaccin ne contient aucun agent de conservation.

Exigences d'entreposage et de manipulation

Il est impératif de respecter les consignes de maintien de la chaîne du froid parce que VARIVAX[®] est un vaccin très sensible à la chaleur. Pour conserver son activité, le vaccin doit être conservé congelé à ou sous -15 °C (+ 5 °F). Le fabricant recommande l'entreposage dans un congélateur (p. ex., coffre, sans givre) muni d'une porte séparée fermant hermétiquement. Le vaccin conserve son activité dans le compartiment à congélation des réfrigérateurs sans givre malgré qu'il se produise des augmentations périodiques de température. Une fois décongelé et avant la reconstitution, il conserve son activité pendant 72 heures lorsqu'il est entreposé à la température d'un réfrigérateur (2 °C à 8 °C [36 °F à 46 °F]). Le vaccin non utilisé à la fin de cette période devrait être détruit. À l'instar de tout autre vaccin viral, le vaccin contre la varicelle devrait être mis à l'abri de la lumière solaire directe.

Si le vaccin doit être transporté et utilisé loin du congélateur, il devrait être conservé congelé dans un contenant approprié à l'aide d'une quantité suffisante de glace sèche afin que le vaccin qui n'aurait pas été reconstitué puisse être replacé au congélateur. Il faut surveiller la température du contenant rigoureusement et faire en sorte que la température soit maintenue à ou sous -15 °C (+ 5 °F).

- L'efficacité du vaccin sera réduite s'il n'est pas manipulé et transporté selon les directives. Pour diminuer la probabilité que le vaccin soit manipulé à des températures supérieures à celles qui sont recommandées pendant

une période trop longue, il faut le reconstituer juste avant l'administration. Le vaccin reconstitué doit être détruit s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes, à cause du risque de perte d'activité.

- **Ne recongelez pas du vaccin lyophilisé ou reconstitué.**
- **Le vaccin ne devrait pas être administré à moins qu'on soit sûr que les conditions de transport ont été respectées.**

Immunogénicité

Dans les études réalisées avant l'homologation et portant sur la réponse immunitaire aux vaccins dont l'activité variait de 1 000 à 17 000 PFU, des taux de séroconversion systématiquement élevés ($\geq 97\%$ ayant des titres d'anticorps $> 0,6$ par technique ELISA) ont été obtenus après une seule dose de vaccin chez les enfants (âgés de 12 mois à 12 ans) et après deux doses administrées à 4 semaines d'intervalle chez les adolescents et les adultes (≥ 13 ans)⁽⁵¹⁾.

Dans des études cliniques menées auprès d'enfants en bonne santé, des anticorps anti-varicelle décelables (résultat par technique ELISA $> 0,6$) ont été rapportés chez $\geq 99,0\%$ des vaccinés qui avaient reçu une dose entre 1 et 4 ans après la vaccination⁽⁵¹⁾. La proportion d'enfants ayant des anticorps décelables est demeurée systématiquement élevée ($> 96\%$) jusqu'à 7 ans après la vaccination; toutefois, le nombre d'enfants examinés a considérablement diminué. Parmi les adolescents et les adultes qui ont reçu deux doses à un intervalle de 4 à 8 semaines, la proportion ayant des taux d'anticorps décelables est demeurée $> 97\%$ jusqu'à 3 ans après la vaccination. Au Japon, des anticorps anti-VZV ont été rapportés chez 97% des enfants, de 7 à 10 ans après la vaccination, et à des concentrations comparables à celles observées chez des enfants qui avaient été infectés naturellement de 7 à 10 ans plus tôt⁽⁵²⁾.

Activité et efficacité

Dans des essais contrôlés par placebo portant sur le vaccin (17 000 PFU par dose) et effectués avant l'homologation chez des enfants de 1 à 14 ans, l'effet protecteur observé était de 100% au cours de la première année et de 96% au cours de la deuxième année après la vaccination^(16,53). Aucun essai contrôlé par placebo n'a été réalisé chez des adolescents ou des adultes. En se basant sur les données d'utilisation réelle, on estime que le vaccin offre une protection de 70% à 90% contre la varicelle quelle que soit sa gravité et de 95% contre une varicelle grave pendant au moins 7 à 10 ans après la vaccination, la période pour laquelle des données ont été relevées jusqu'ici⁽¹⁹⁾.

Les données actuelles concernant l'efficacité du vaccin et la persistance des anticorps chez les vaccinés sont fondées sur des études effectuées dans des milieux où l'exposition au VZV naturel demeure très fréquente et provoque probablement une immunostimulation naturelle. L'effet de cette stimulation naturelle sur le degré de protection procuré par la vaccination et l'effet d'une diminution de la circulation du VZV naturel sur la durée de la protection sont inconnus.

La gravité (mesurée par le nombre de lésions et la température maximale) des cas de varicelle survenant après la vaccination ne semble pas augmenter avec le temps écoulé depuis la vaccination. La varicelle se produisant après la vaccination est associée à un nombre significativement réduit de lésions (tableau 1).

Le zona après la vaccination

Parmi les 9 454 enfants en bonne santé (âgés de 12 mois à 12 ans) et les 1 648 adolescents et adultes (≥ 13 ans) qui ont été vaccinés au cours des essais cliniques, respectivement 11 et deux cas de zona ont été signalés, ce qui équivaut à une incidence estimée de zona à la suite de la vaccination de 19 cas par 100 000 années-personnes chez les enfants et à 23 cas par 100 000 années-personnes chez les adolescents et les adultes⁽⁵¹⁾. Une analyse à l'aide d'endonucléases de restriction a démontré (dans 11 des 13 cas) que la souche virale du vaccin pouvait établir une infection latente et se réactiver en zona. Dans toutes les populations étudiées (enfants, adolescents et adultes ainsi que personnes immunodéprimées), le taux de réactivation semble moins élevé et la maladie moins grave qu'après une infection naturelle. L'effet à long terme du vaccin vivant atténué de la varicelle sur l'incidence du zona, particulièrement chez les vaccinés exposés au virus de type sauvage, est inconnu. Il faudra plusieurs années d'observation avant que l'incidence véritable du zona après la vaccination ne soit établie.

Transmission du virus du vaccin

La transmission du virus du vaccin aux contacts réceptifs, mesurée par des signes cliniques, est rare. Jusqu'ici, tous les incidents signalés se sont produits dans l'entourage de personnes chez qui était apparue une éruption de varicelle après la vaccination^(19,51). Pour l'instant, il n'y a pas de preuves cliniques que la souche virale utilisée dans le vaccin et transmise d'un sujet à un autre devient plus virulente, et des déterminations limitées de séquences du virus transmis ne montrent aucune réversion vers le virus (naturel) de type sauvage plus virulent.

Association à d'autres vaccins

En général, les vaccins vivants administrés en même temps que des vaccins inactivés donnent des réponses immunitaires satisfaisantes⁽⁵⁴⁾. Lorsque cela est nécessaire ou plus pratique, le vaccin contre la varicelle peut être administré sans danger avec les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole; PENTACEL® ou QUADRACEL®, à des sites d'injection distincts et avec des seringues différentes, au cours de la même visite. L'administration concomitante est particulièrement recommandée lorsque le fournisseur de soins de santé prévoit que la vaccination régulière pourrait être indûment reportée ou omise. Si le vaccin contre la varicelle n'est pas administré en même temps que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, il devrait l'être au moins 28 jours plus tard. L'administration d'autres vaccins vivants devrait se faire en même temps que le vaccin contre la varicelle, ou alors à au moins 28 jours d'intervalle.

USAGE RECOMMANDÉ

Le [tableau 3](#) présente les catégories fondées sur les preuves pour les différentes recommandations; il est suivi d'une discussion de l'utilisation recommandée.

Tableau 3 Recommandations fondées sur les preuves		
	Qualité des preuves	Fermeté des recommandations
Vacciner toute personne âgée de ≥ 12 mois qui est réceptive à la maladie.	I	A
Le vaccin contre la varicelle peut être administré en même temps que les vaccins contre la ROR mais avec une aiguille et une seringue différentes et à un site d'injection différent.	I	A
Si les vaccins ne sont pas administrés simultanément, il faut laisser s'écouler au moins 28 jours entre l'administration des deux vaccins.	III	C
Les enfants âgés de 12 mois à 12 ans devraient recevoir une dose de 0,5 mL de vaccin. Les personnes de ≥ 13 ans devraient recevoir deux doses de 0,5 mL de vaccin à au moins 28 jours d'intervalle.	I	A
Un contrôle sérologique de l'immunité après la vaccination n'est pas recommandé à cause du taux élevé d'immunité conféré par le vaccin.	II	D
Aucune dose de rappel n'est recommandée pour l'instant.	III	C
Il n'est pas nécessaire de reprendre le schéma vaccinal si l'administration de la deuxième dose a été retardée.	III	C
Le vaccin contre la varicelle ne devrait pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge de concevoir qui se font vacciner devraient éviter de devenir enceintes au cours du mois qui suit la vaccination.	III	C
Qualité des preuves I = Données provenant d'essais comparatifs randomisés II = Données provenant d'autres études épidémiologiques III = Opinions d'experts Fermeté des recommandations A = Preuves suffisantes pour inclure B = Preuves acceptables pour inclure C = Preuves insuffisantes pour inclure ou exclure D = Preuves acceptables pour exclure		

Le vaccin antivaricelleux est recommandé pour la primo-vaccination des personnes en bonne santé âgées de ≥ 12 mois qui sont réceptives à la maladie. Les enfants âgés de 12 mois à 12 ans devraient recevoir une dose complète de vaccin (environ 0,5 mL de vaccin reconstitué), selon les instructions du fabricant contenues dans la monographie du produit. Les personnes de ≥ 13 ans devraient recevoir deux doses complètes à au moins 28 jours d'intervalle. Il n'est pas nécessaire de reprendre le schéma vaccinal si l'administration de la deuxième dose a été retardée. Le vaccin devrait être administré par voie sous-cutanée. Un contrôle sérologique de l'immunisation n'est pas recommandé à cause du haut taux d'immunité conféré par le vaccin.

Personnes immunodéficientes : À l'heure actuelle, le vaccin contre la varicelle n'est pas approuvé pour utilisation chez les personnes immunodéprimées. Toutefois, le vaccin pourrait être bénéfique dans certains cas, et l'on pourrait envisager de l'administrer à ces personnes après consultation d'un spécialiste connaissant bien la maladie à l'origine du déficit immunitaire de même que les vaccins. Il existe un protocole de recherche qui permet d'obtenir le vaccin antivaricelleux en vue de l'utiliser chez des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë. Les médecins peuvent obtenir plus d'information sur ce protocole du Centre de coordination de VARIVAX® (téléphone : 215-283-0897).

Autres considérations : Les doses de rappel après la primo-vaccination ne sont pas indiquées chez les personnes qui ont des antécédents de varicelle dans le but de prévenir ou d'atténuer un zona.

Contre-indications

Voici les contre-indications actuelles de l'utilisation du vaccin antivaricelleux :

Antécédents d'hypersensibilité : Des antécédents d'hypersensibilité à l'une des composantes du vaccin, y compris à la gélatine ou à la néomycine, sont une contre-indication (des antécédents de dermatite de contact à la néomycine ne constituent pas une contre-indication).

Personnes immunodéprimées : Le vaccin n'est pas systématiquement recommandé chez les personnes atteintes d'une maladie provoquant un déficit immunitaire. Une immunodéficiences primaire ou acquise est une contre-indication relative, mais non absolue, de la vaccination étant donné que le vaccin peut être avantageux dans certains cas particuliers (voir ci-dessus la section «Usages recommandés»).

Grossesse : Les effets du vaccin antivaricelleux sur le développement du fœtus ne sont pas connus et, par conséquent, le vaccin ne devrait pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer qui se font vacciner devraient éviter de devenir enceintes dans le mois qui suit la vaccination. Jusqu'ici, rien n'indique que le virus vivant atténué de la varicelle administré accidentellement au cours de la grossesse serait tératogène. Le fabricant, en collaboration avec les CDC, a établi un registre des grossesses VARIVAX® afin de surveiller l'issue, chez la mère et l'enfant, des grossesses au cours desquelles les femmes ont reçu par inadvertance le vaccin antivaricelleux dans les 3 mois précédant la grossesse ou durant celle-ci. Tous les cas d'immunisation de femmes enceintes survenant au Canada devraient être signalés aux Services médicaux de Merck Frosst Canada Inc. (téléphone : 1-800-684-6686).

Précautions

Pas de transmission sans éruption : Il n'a pas été démontré que le virus du vaccin contre la varicelle est transmis en absence d'éruption. Les personnes en bonne santé qui ont des éruptions varicelliformes après la vaccination ont un risque minime de transmettre le virus à une personne réceptive de leur entourage. Si une éruption se produit, elle devrait être couverte si possible; dans le cas contraire, il faut limiter les contacts avec des personnes réceptives à haut risque de complications graves (y compris les personnes immunodéprimées et les nouveau-nés) pendant toute la durée de l'éruption. Les travailleurs de la santé vaccinés devraient être écartés ou changer de tâches seulement si l'éruption ne peut être couverte et si leur travail les met en contact avec des patients à haut risque.

Interférence avec l'immunité passive : Il n'existe pas de données relatives à une éventuelle interférence des anticorps acquis de manière passive avec la réponse immunitaire à la vaccination contre la varicelle. Toutefois, parce que le vaccin antivaricelleux est vivant, il peut ne pas susciter une bonne réponse immunitaire s'il est administré à la suite d'une transfusion de sang (sauf s'il s'agit d'érythrocytes lavés) ou de plasma, ou après l'administration d'immunoglobuline (IG) ou de VZIG. L'intervalle qui doit alors s'écouler avant la vaccination est variable, de nul (érythrocytes lavés) à 10 mois (injection intraveineuse d'IG dans le traitement de la maladie de Kawasaki idiopathique)⁽⁵⁴⁾.

Après l'administration du vaccin antivaricelleux, celle d'IG, y compris de VZIG, devrait être reportée à moins que les avantages ne l'emportent sur ceux de la vaccination. Si une préparation d'IG est administrée dans les 14 jours qui suivent l'administration du vaccin, la vaccination devrait être répétée à un intervalle correspondant à la période de report recommandée (comme il est décrit précédemment) à moins qu'une épreuve sérologique n'indique que des anticorps ont été produits. Si les IG sont administrées > 14 jours après le vaccin, il n'est pas nécessaire de répéter la vaccination.

Traitement aux stéroïdes : Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués chez les personnes qui reçoivent un traitement général prolongé aux stéroïdes, bien qu'il soit probable que des personnes prenant de faibles doses d'entretien

d'immunosuppresseurs puissent recevoir le vaccin antivaricelleux sans danger. Chez les enfants qui reçoivent de fortes doses de stéroïdes par voie générale, l'administration du vaccin doit être envisagée en consultation avec des spécialistes compétents en la matière.

Maladies courantes : Les maladies mineures telles que le rhume banal avec ou sans fièvre ne constituent pas des contre-indications pour la vaccination. Des affections modérées à graves accompagnées ou non de fièvre sont une raison de reporter une immunisation systématique avec la plupart des vaccins; on évitera ainsi de surimposer les effets indésirables du vaccin et ceux de la maladie sous-jacente ou de considérer à tort une manifestation de la maladie sous-jacente comme une complication de la vaccination. La décision de retarder la vaccination dépend de la gravité et de la cause de la maladie sous-jacente.

Allaitement : L'allaitement n'est pas une contre-indication de la vaccination contre la varicelle chez la mère ou de l'enfant. Le vaccin peut être administré aux personnes vivant dans l'entourage d'un nouveau-né.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le vaccin antivaricelleux est très sûr. Les effets indésirables sont généralement bénins et comprennent les réactions au point d'injection (20 %), les éruptions cutanées à d'autres endroits (3 % à 5 %) et une fièvre (15 %) ([tableau 1](#)). De rares cas d'effets indésirables graves tels que pneumonie, convulsions fébriles, encéphalite, anaphylaxie et décès se sont produits dans la période qui a suivi la vaccination. Cependant, il n'existe aucune preuve d'un lien de causalité entre la vaccination et l'un ou l'autre de ces effets indésirables.

Dans une étude à double insu contrôlée par placebo menée auprès de 914 enfants et adolescents en bonne santé réceptifs à la varicelle selon un contrôle sérologique, les seuls effets indésirables qui se sont produits à une fréquence significativement plus élevée ($p < 0,05$) chez les vaccinés que chez les personnes qui avaient reçu le placebo étaient la douleur (26,4 % chez les vaccinés contre 17,5 % chez celles qui avaient reçu le placebo), une rougeur au point d'injection (5,0 % contre 2,5 %) et une éruption cutanée varicelliforme (4,0 % contre 2,0 %) ⁽¹⁶⁾. Une pneumonie (< 1 %) et des convulsions fébriles ($< 0,1$ %) ont été signalées dans de rares cas chez les enfants vaccinés mais aucune relation de cause à effet n'a été établie ⁽⁵¹⁾.

À l'exception d'une réaction d'hypersensibilité, une réaction à la première dose de vaccin antivaricelleux n'est pas une contre-indication à l'administration d'une dose subséquente.

PRISE EN CHARGE POST-EXPOSITION

Il n'y a pas de données concluantes sur l'efficacité d'une vaccination antivaricelleuse post-exposition. Des études limitées sur des préparations antérieures du vaccin ont révélé une efficacité de protection de ≥ 90 % lorsque les enfants (âgés de 12 mois à 12 ans) étaient vaccinés dans les 3 jours suivant l'exposition ^(55,56). Bien que le vaccin antivaricelleux ne se soit pas révélé protecteur lorsqu'il était administré post-exposition, il est sans danger. Il fournira une protection ultérieurement si la présente exposition ne produit pas d'infection. Lorsqu'une prophylaxie post-exposition est envisagée pour prévenir des éclosions, il est recommandé de consulter le service de santé publique.

Les recommandations relatives à l'utilisation d'antiviraux et de VZIG dans le traitement et la prophylaxie des personnes exposées au VZV ont déjà été publiées et, lorsqu'elles sont suivies, elles améliorent l'issue de la maladie chez les personnes à risque de maladie grave ^(10,54). Les personnes immunodéprimées exposées aux vaccinés ayant une éruption cutanée à la suite de la vaccination n'ont pas besoin d'être traitées par des antiviraux ou des VZIG.

LIMITES DES CONNAISSANCES ET PROBLÈMES DE SANTÉ PUBLIQUE

Ce vaccin n'est pas universellement accepté par les professionnels de la santé et par le public. À l'instar de tout vaccin nouvellement homologué, il sera très important, pour maximiser la couverture vaccinale, que les programmes d'immunisation comprennent des activités d'information à l'intention des professionnels de la santé et du grand public. Afin de maximiser les avantages d'un programme de vaccination universel, il sera nécessaire d'atteindre et de maintenir des taux de couverture vaccinale élevés.

Le vaccin antivaricelleux a fait l'objet d'études exhaustives, mais certains problèmes ne seront entièrement compris que lorsque le vaccin aura été utilisé par une vaste population pendant de nombreuses années. Voici quelques-unes des questions délicates pour lesquelles il manque encore des données :

- la durée de l'immunité conférée par la vaccination
- l'inhibition potentielle de la réponse immunitaire provoquée par le vaccin antivaricelleux par les anticorps transférés de manière passive
- des effets indésirables potentiels rares
- les répercussions épidémiologiques à long terme de la vaccination sur la varicelle et le zona surtout si le taux de couverture vaccinale est faible

- les taux de couverture nécessaires pour empêcher l'apparition de cohortes sensibles dans les populations plus âgées.

Bien que l'absence de données précises sur ces questions puisse soulever des inquiétudes relativement à l'implantation d'un programme universel de vaccination antivarielleuse, il faut souligner que, dans la population, la plupart des personnes seront infectées par le virus de la varicelle de type sauvage, qui est beaucoup plus dangereux et entraîne des complications plus graves que celles qui sont provoquées par la souche affaiblie du vaccin. Les complications sérieuses associées à une varicelle grave peuvent être presque complètement prévenues par le vaccin.

PHARMACOVIGILANCE

Des études sont nécessaires pour permettre de surveiller les changements potentiels de l'épidémiologie de la maladie et de déterminer la nécessité d'une vaccination de rappel et le moment opportun de cette vaccination de rappel. La surveillance de la couverture vaccinale, des effets indésirables et de l'incidence des maladies (varicelle et zona) est indispensable si l'on veut évaluer l'effet ou le succès d'un programme de vaccination, suivre les changements dans la distribution de la maladie et établir quelles interventions additionnelles pourraient être nécessaires (p. ex., doses de rappel du vaccin après un certain temps). Il est également capital d'exercer une étroite surveillance de la chaîne du froid, y compris les éventuelles ruptures de cette chaîne et leurs effets indésirables sur l'administration, l'efficacité et l'innocuité du vaccin, parce que VARIVAX® est le vaccin le plus sensible à la chaleur parmi tous les produits actuellement inclus dans le schéma d'immunisation systématique.

Références

1. Simpson REH. *Infectiousness of communicable disease in the household (measles, chickenpox, and mumps)*. Lancet 1952;2:549-55.
2. Ross AH. *Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin*. N Engl Med 1962;67:369-76.
3. Dunkle L, Arvin A, Whitley R et coll. *A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children*. N Engl J Med 1991;325:1539-44.
4. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S et coll. *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents*. J Pediatr 1992;120:627-33.
5. Wallace MR, Chamberlin CJ, Sawyer MH et coll. *Treatment of adult varicella with sorivudine: a randomized placebo-controlled trial*. J Infect Dis 1996;174:249-55.
6. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. *Varicella in children with cancer: 77 cases*. Pediatrics 1975;56:388-97.
7. Gershon AA. *Chickenpox, measles and mumps*. Dans : Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4^e éd. Philadelphia PA: WB Saunders Company, 1995:566-91.
8. Enders G. *Varicella-zoster virus infection in pregnancy*. Prog Med Virol 1984;29:166.
9. Feldman S, Lott L. *Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis*. Pediatrics 1987;80:465-72.
10. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. *Chickenpox: prevention and treatment*. Can J Paediatr 1994;1:88-93.
11. Law BJ, Brownell MD, Walld R et coll. *Chickenpox in Manitoba: a population-based assessment using the Manitoba Health Services Commission Database*. (Affiche d'exposition). 3^e Conférence canadienne nationale sur l'immunisation. 6 au 9 décembre 1998, Calgary (Alberta).
12. Boulianne N, Duval B, De Serres G et coll. *History of varicella in children aged 8 to 10 years old and the perception of their parents of the usefulness of the varicella vaccine*. (Affiche d'exposition). 3^e Conférence canadienne nationale sur l'immunisation, 6 au 9 décembre 1998, Calgary (Alberta).
13. Varughese PV. *Chickenpox in Canada, 1924-87*. Can Med Assoc J 1988;138:133-34.
14. Bentsi-Enchill A. *Description et épidémiologie des maladies causées par le virus varicelle-zona : à la recherche de meilleures méthodes de lutte – partie I*. RMTC 1998;24:193-98.
15. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS et coll. *Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987-1989*. Pediatrics 1991;87:604-10.

16. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et coll. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. N Engl J Med 1984;310:1409-15.
17. Watson B, Boardman C, Laufer S et coll. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. Clin Infect Dis 1995;20:316-19.
18. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et coll. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. J Infect Dis 1988; 158:132-37.
19. CDC. Prevention of varicella – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45(RR-11):1-36.
20. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. Pediatrics 1986;78:757-62.
21. White CJ, Kuter BJ, Ngai A et coll. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. Pediatr Infect Dis J 1992;11:19-23.
22. Gershon AA, Steinberg SP, Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. N Engl J Med 1989;320:892-97.
23. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology – a changing scene? J Infect Dis 1996;174(Suppl 3):S314-19.
24. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et coll. Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 1986;78(Suppl):723-27.
25. Choo PW, Donahue JG, Manson JE et coll. The epidemiology of varicella and its complications. J Infect Dis 1995;172:706-12.
26. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. J Pediatr 1997;130:759-65.
27. Lieu TA, Black SB, Rieser N et coll. The cost of childhood chickenpox: parents' perspective. Pediatr Infect Dis J 1994;13:173-77.
28. Sullivan-Bolyai JZ, Yin EK, Cox P et coll. Impact of chickenpox on households of healthy children. Pediatr Infect Dis J 1987;6:33-5.
29. CDC. Varicella-related deaths among children – United States, 1997. MMWR 1998;47:365-68.
30. Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et coll. Cost of chickenpox in Canada: part 1 – cost of uncomplicated cases. Pediatrics 1999. Sous presse.
31. Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et coll. Cost of chickenpox in Canada: part 2 – cost of complicated cases and total economic impact. Pediatrics 1999. Sous presse.
32. Bullowa JGM, Wishik SM. Complications of varicella. Am J Dis Child 1935;49:923-26.
33. Davies HD, McGeer A, Schwartz B et coll. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. N Engl J Med 1996;335:547-54.
34. CDC. Outbreak of invasive group A Streptococcus associated with varicella in a childcare center – Boston, Massachusetts, 1997. MMWR 1997;46:944-48.
35. Laupland K, Davies D, Low DE et coll. Does varicella-zoster virus infection predispose to invasive or severe Group A streptococcal infection? Evidence from population-based surveillance in Ontario. Affiche d'exposition. 38th Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy, 24-27 September 1998, San Diego, CA.
36. Law B and members of the CPS-LCDC Immunization Monitoring Program–ACTIVE. Pediatric hospital-based surveillance for chickenpox in Canada: 1991-1996. (Affiche d'exposition). 3^e Conférence canadienne nationale sur l'immunisation, 6 au 9 décembre 1998, Calgary (Alberta).
37. CDC. Varicella-related deaths among adults – United States, 1997. MMWR 1997;46:410-12.
38. Preblud SR. Age-specific risks of varicella complications. Pediatrics 1981;68:14-7.

39. Nilsson A, Ortqvist A. Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm County 1980-1982. Scand J Infect Dis 1996;28:121-23.
40. Baren JM, Henneman PL, Lewis RJ. Primary varicella in adults: pneumonia, pregnancy and hospital admission. Ann Emerg Med 1996;28:165-69.
41. Ellis ME, Neal KR, Webb AK. Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chickenpox? Br Med J 1987;294:1002.
42. El-Daher N, Magnussen R, Betts RF. Varicella pneumonitis: clinical presentation and experience with acyclovir treatment in immunocompetent adults. Int J Infect Dis 1998;2:147-51.
43. Donohue JG, Choo PW, Manson JE et coll. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995;155:1605-09.
44. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT et coll. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine 1982;61:310-16.
45. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et coll. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. Pediatrics 1985;76:512-17.
46. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965;58:9-20.
47. McGregor RM. Herpes zoster, chicken-pox and cancer in general practice. Br Med J 1957;8:4-7.
48. Seller HE. A study of herpes zoster particularly in its relationship to chickenpox. J Hyg 1949;47:253-62.
49. Weber DJ, Rutala WA, Parham C. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. Am J Public Health 1988;78:19-23.
50. Lieu TA, Black SB, Takahashi H et coll. Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of varicella. Pediatr Infect Dis J 1998;17:120-25.
51. Merck Frosst Canada Inc. Product Monograph – VARIVAX®. Kirkland QC: Merck Frosst Canada Inc., 1998:1-16.
52. Asano Y, Nagai T, Miyata T et coll. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of the live varicella vaccine. Pediatrics 1985;75:667-71.
53. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA et coll. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. Vaccine 1991;9:643-47.
54. Comité consultatif national de l'immunisation. Guide canadien d'immunisation, 5^e éd. Ottawa (Ont.) : Santé Canada 1998. (Ministre des travaux publics et Services gouvernementaux, N° de cat. H49-8/1998F).
55. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. Pediatrics 1986;78(Suppl):748-56.
56. Asano Y, Hirose S, Iwayama S et coll. Protective effect of immediate inoculation of a live varicella virus vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. Biken J 1982;25:43-5.

* **Membres :** D^r V. Marchessault (président), D^r J. Spika (secrétaire général), N. Armstrong (agent du secrétariat des comités consultatifs), D^r G. De Serres, D^r P. DeWals, D^r I. Gemmill, D^{re} B. Law, D^{re} M. Naus, D^{re} P. Orr, D^r W. Schlech III, D^r B. Ward.

Agents de liaison : D^r J. Carsley (ACSP), D^r G. Delage (SCP), D^{re} M. Douville-Fradet (CCE), D^r T. Freeman (CMFC), D^r J. Livengood (CDC), D^{re} N. MacDonald (SCMI), D^{re} A. McCarthy (DN), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r J. Waters (CCE).

Membres d'office : D^r L. Palkonyay (LLCM), D^r R. Pless (LLCM).

*Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.
Santé Canada*

ANNEXE 4

Avis de l'organisation mondiale de la santé



7 AUGUST 1998 • 73rd Year

73^e ANNÉE • 7 AOÛT 1998

Varicella vaccines

WHO position paper

The World Health Organization (WHO) through its global programme for vaccines and immunization (GPV) already offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization. According to its global mandate, GPV is now assuming an extended normative role in this field, and will issue a series of regularly updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. Limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the national programmes, but is not emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusion

Varicella (chickenpox) is an acute, highly contagious viral disease with worldwide distribution. While mostly a mild disorder in childhood, varicella tends to be more severe in adults. It may be fatal, especially in neonates and in immunocompromised persons. Varicella-zoster virus (VZV), the causative agent, shows little genetic variation and has no animal reservoir. Following infection, the virus remains latent in neural ganglia, and upon subsequent reactivation VZV may cause zoster (shingles), a disease mainly affecting the elderly and immunocompromised persons. Although individual cases may be prevented or modified by varicella-zoster immune globulin or treated with antiviral drugs, control of varicella can be achieved only by widespread vaccination. Varicella vaccines based on the attenu-

Vaccins antivarielleux

Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), par le biais de son programme mondial des vaccins et vaccinations (GPV), propose déjà des informations et des recommandations concernant les vaccins utilisés dans le Programme élargi de vaccination. Conformément à son mandat, le GPV joue désormais un rôle normatif plus important dans ce domaine et publiera régulièrement des notes d'information faisant le point sur les autres vaccins et associations vaccinales utilisés contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes d'information traiteront principalement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle; la vaccination destinée à la protection individuelle, principalement effectuée dans le secteur privé, constitue peut-être un complément précieux des programmes nationaux, mais ne sera pas évoquée en détail dans ce document. Ces notes récapitulent les données de base indispensables concernant les diverses maladies et vaccins et concluent en donnant la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial. Ces notes ont été revues par un certain nombre d'experts travaillant ou non pour l'OMS et sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux responsables des programmes de vaccination. Cependant, elles intéresseront peut-être également les organismes de financement internationaux, les firmes fabriquant les vaccins, la communauté médicale et les milieux scientifiques.

Résumé et conclusion

La varicelle est une maladie virale aiguë très contagieuse que l'on retrouve partout dans le monde. Si elle constitue presque toujours une affection bénigne chez l'enfant, elle a tendance à prendre un caractère plus grave chez l'adulte. Elle est parfois mortelle - en particulier chez les nouveau-nés et les sujets immunodéprimés. Le virus varicello-zonateux (VZV), qui en est l'agent causal, montre peu de variation génétique et n'a pas de réservoir animal. Après l'infection, il reste latent dans les ganglions nerveux et lors d'une réactivation ultérieure il peut provoquer un zona, maladie qui touche principalement les personnes âgées ou immunodéprimées. Si individuellement l'on peut prévenir ou modifier la survenue des cas de zona grâce à l'immunoglobuline antivarielle-zonateuse, ou si l'on peut les traiter par des antiviraux, seule la vaccination à grande échelle permet de lutter contre la varicelle. Les vaccins

CONTENTS

Varicella vaccines	
WHO position paper	241
Cholera/diarrhoea outbreak in Liberia	248
Diseases subject to the Regulations	248

SOMMAIRE

Vaccins antivarielleux	
Note d'information de l'OMS	241
Flambée de choléra/diarrhées au Libéria	248
Maladies soumises au Règlement	248

ated Oka-strain of VZV have been marketed since 1974, and the positive results of extensive safety, efficacy and cost-effectiveness analyses have warranted the introduction of these vaccines into the childhood immunization programmes of several industrialized countries. After observation of study populations for periods of up to 20 years in Japan and 10 years in the United States of America, more than 90% of immunocompetent persons who were vaccinated as children were still protected from varicella.

Information concerning several aspects of varicella vaccination is still incomplete. The duration of protection against varicella and zoster without natural exposure to the virus, the epidemiological impact of childhood vaccination at various levels of coverage, and the zoster-preventive effect of vaccination of adults and elderly people with a history of varicella need to be better understood. Furthermore, there is little information from developing countries on the disease burden of varicella and zoster, and on the incidence and impact of secondary infections. It is unlikely, however, that varicella will be among the priority vaccine-preventable diseases in most developing regions.

Decision-makers considering the use of varicella vaccine in routine immunization programmes must take into account the epidemiology and the public health and socio-economic impact of varicella relative to other health concerns competing for scarce resources. The following recommendations reflect current evidence, and are likely to be modified as additional information becomes available.

- Most developing countries have other vaccine-preventable diseases which cause significantly greater morbidity and mortality, and varicella vaccine is not a high priority for routine introduction into their national immunization programmes.
- Routine childhood immunization against varicella may be considered in countries where this disease is a relatively important public health and socioeconomic problem, where the vaccine is affordable, and where high (85%-90%) and sustained vaccine coverage can be achieved. (Childhood immunization with lower coverage could theoretically shift the epidemiology of the disease and increase the number of severe cases in older children and adults.)
- Additionally, the vaccine may be offered in any country to individual adolescents and adults without a history of varicella, in particular to those at increased risk of contracting or spreading the infection. This use in adolescents and adults entails no risk of an epidemiological shift, as childhood exposure to VZV remains unaffected.

Background information

Public health aspects

Varicella is a highly communicable viral disease with worldwide distribution. In temperate climates of the northern hemisphere, varicella occurs mainly in the period from late winter to early spring. Secondary attack rates reach close to 90% in susceptible household contacts. Its causative agent, the varicella-zoster virus (VZV), is transmitted by droplets, aerosol or direct contact, and patients are usually contagious from a few days before rash onset until the rash has crusted over. Once a case has occurred in a susceptible population, it is very hard to prevent an outbreak. As subclinical infection is rare, the disease is

antivaricelleux préparés à partir de la souche Oka atténuée du VZV sont commercialisés depuis 1974 et les résultats positifs des nombreuses analyses d'innocuité, d'efficacité et de coût/efficacité ont justifié l'introduction de ces vaccins dans les programmes de vaccination infantile de plusieurs pays industrialisés. Avec un recul qui atteint maintenant 20 ans au Japon et 10 ans aux États-Unis d'Amérique chez des populations d'étude, on s'est aperçu que plus de 90% des personnes immunocompétentes vaccinées dans leur enfance sont encore protégées contre la varicelle.

Les données relatives à plusieurs aspects de la vaccination antivaricelleuse restent incomplètes. La durée de la protection contre la varicelle et le zona sans exposition naturelle au virus, les conséquences épidémiologiques d'une vaccination infantile parvenant à divers degrés de couverture et l'effet préventif contre le zona de la vaccination des adultes et des personnes âgées ayant des antécédents de varicelle, doivent être mieux précisés. En outre, on dispose de peu d'informations concernant la charge de morbidité de la varicelle et du zona dans les pays en développement et l'incidence et les conséquences des infections secondaires. Il est cependant peu probable que la varicelle compte parmi les maladies évitables grâce aux vaccins prioritaires dans la plupart des régions en développement.

Lorsqu'ils envisagent d'utiliser le vaccin antivaricelleux en routine dans les programmes de vaccination, les décideurs doivent tenir compte de l'épidémiologie de la varicelle et des répercussions qu'elle peut avoir sur la santé publique et dans le domaine socio-économique par rapport aux autres problèmes de santé concurrents susceptibles de mobiliser des ressources limitées. Les recommandations qui suivent sont le reflet de la réalité actuelle et seront vraisemblablement modifiées au fur et à mesure qu'on disposera de nouvelles données.

- La plupart des pays en développement comptent d'autres maladies évitables grâce aux vaccins qui sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité bien plus importantes et l'introduction en routine du vaccin antivaricelleux dans leurs programmes nationaux de vaccination ne constitue pas une grande priorité.
- La vaccination infantile de routine contre la varicelle peut être envisagée dans les pays où cette maladie constitue un problème socio-économique et de santé publique relativement important, où le prix du vaccin est abordable et où l'on peut parvenir à une couverture vaccinale élevée (85%-90%) et durable. (Une couverture plus faible de la vaccination infantile risque théoriquement d'entraîner un glissement épidémiologique, avec accroissement du nombre de cas graves chez les enfants plus âgés et les adultes.)
- De plus, le vaccin peut être offert dans tous les pays aux adolescents et aux adultes qui n'ont pas eu la varicelle, en particulier à ceux qui présentent un risque accru de la contracter ou de la répandre. Cette utilisation chez l'adolescent et l'adulte n'entraîne aucun risque de glissement épidémiologique du fait que l'exposition au VZV au cours de l'enfance reste inchangée.

Généralités

Considérations relatives à la santé publique

La varicelle est une maladie virale très contagieuse distribuée dans le monde entier. Dans les climats tempérés de l'hémisphère nord, la maladie se déclare principalement à la fin de l'hiver et au début du printemps. Les taux d'atteinte secondaire avoisinent les 90% des contacts sensibles de la famille. Son agent causal, le virus varicello-zonateux (VZV), est transmis par voie respiratoire (gouttelettes, aérosols) ou par contact direct, et les malades sont habituellement contagieux quelques jours avant l'apparition de l'éruption et jusqu'à la formation des croûtes. Une fois qu'un cas se déclare dans une population sensible, il est très difficile d'éviter l'épidémie. Comme l'infection infraclinique est rare, presque tout

experienced by almost every human being. Sometimes, mild clinical infections may not be recognized or may be misdiagnosed. Thus, in temperate regions the majority of adults with a negative history for varicella are seropositive when tested.

In temperate climates most cases occur before the age of 10. The epidemiology is less well understood in tropical areas, where a relatively large proportion of adults in some countries are seronegative. Varicella is characterized by an itchy, vesicular rash, usually starting on the scalp and face, and initially accompanied by fever and malaise. As the rash gradually spreads to the trunk and extremities, the first vesicles dry out. It normally takes about 7-10 days for all crusts to disappear.

Although varicella is usually a benign childhood disease, and rarely rated as an important public health problem, the course may occasionally be complicated by VZV-induced pneumonia or encephalitis, sometimes resulting in persistent sequelae or death. Disfiguring scars may result from secondary bacterial infections of the vesicles, and necrotizing fasciitis or septicæmia may occur from such infections. In the United States and Canada, invasive group A streptococcal infections complicating varicella have been described with increased frequency. Other serious manifestations include VZV-induced pneumonitis (more commonly in adults), the rare congenital varicella syndrome (caused by varicella during the first 20 weeks of pregnancy) and perinatal varicella of newborns whose mothers develop chickenpox from 5 days before to 48 hours after delivery. In patients suffering from immunodeficiencies, including HIV infection, varicella tends to be severe and zoster may be recurrent. Severe and fatal varicella may also occur occasionally in children taking systemic steroids for treatment of asthma. In general, complications as well as fatalities from varicella are more commonly observed in adults than in children. Case-fatality ratios (deaths per 100 000 cases) in healthy adults are 30-40 times higher than among children aged 5-9. Hence, if a vaccination programme is undertaken, it is important to ensure high vaccination coverage in order that prevention programmes do not cause changes in the epidemiology of varicella resulting in higher incidence rates in adults.

In about 10%-20% of the cases, varicella is followed later in life by herpes zoster, or shingles, a painful vesicular rash with dermatomal distribution. Most cases of zoster occur after the age of 50 or in immunocompromised persons. It is a relatively common complication in HIV-positive persons. Zoster may occasionally result in permanent neurological damage such as cranial nerve palsies and contralateral hemiplegia, or in visual impairment following zoster ophthalmia. Nearly 15% of zoster patients have pain or parasthesias in the affected dermatome for at least several weeks and sometimes permanently (postherpetic neuralgia). Disseminated, sometimes fatal zoster may occur in patients suffering from malignancies, AIDS or other conditions associated with immunodeficiency. Transmission of VZV from zoster patients may cause varicella in non-immune contacts.

The pathogen

VZV is a double-stranded DNA virus belonging to the herpesvirus family. Only 1 serotype is known, and humans are the only reservoir. VZV enters the host through the nasopharyngeal mucosa, and almost invariably produces

le monde contracte cette maladie. Parfois, des infections cliniques bénignes peuvent passer inaperçues ou être mal diagnostiquées. Ainsi, dans les régions tempérées, la plupart des adultes dont on pense qu'ils n'ont pas eu la varicelle sont séropositifs lorsqu'on les teste.

Dans les climats tempérés, la plupart des cas surviennent avant l'âge de 10 ans. L'épidémiologie est moins bien connue dans les régions tropicales, où une proportion relativement importante d'adultes est séronégative dans certains pays. La varicelle se caractérise par l'apparition d'une éruption vésiculeuse provoquant des démangeaisons, qui débute habituellement sur le cuir chevelu et le visage et est accompagnée au départ par de la fièvre et une sensation de malaise. Au fur et à mesure que la vésiculation s'étend au tronc et aux extrémités, les premières vésicules se dessèchent. Il faut en général 7 à 10 jours pour que toutes les croûtes aient disparu.

Si la varicelle est habituellement une maladie infantile bénigne qui constitue rarement un problème de santé publique important, elle présente à l'occasion des complications comme la pneumopathie ou l'encéphalite varicelleuse qui entraînent parfois des séquelles durables ou le décès du malade. Une infection bactérienne secondaire des vésicules peut entraîner la formation de cicatrices défigurantes, une fasciite nécrosante ou une septicémie. Aux États-Unis et au Canada, des infections à streptocoques du groupe A invasives compliquant des varicelles ont été décrites avec une fréquence croissante. Les autres manifestations graves de la varicelle sont les suivantes: la pneumonie varicelleuse (plus fréquente chez l'adulte), le syndrome de varicelle congénitale causé par la varicelle de la mère au cours des 20 premières semaines de grossesse et la varicelle périnatale des nouveau-nés dont les mères ont présenté la varicelle dans les 5 jours précédant l'accouchement ou dans les 48 heures suivant celui-ci. Chez les sujets présentant des immunodéficiences, notamment une infection à VIH, la varicelle a tendance à être grave et à entraîner un zona récurrent. Des cas de varicelle grave, voire mortelle, peuvent également se produire de temps en temps chez des enfants prenant des stéroïdes par voie générale contre l'asthme. En général, les complications et les décès par varicelle sont plus fréquemment observés chez l'adulte que chez l'enfant. Les taux de létalité (décès pour 100 000 cas) chez les adultes en bonne santé sont 30 à 40 fois plus élevés que chez les enfants de 5 à 9 ans. Ainsi, si l'on entreprend un programme de vaccination, il est important de faire en sorte que la couverture vaccinale soit élevée de façon que les programmes de prévention ne modifient pas l'épidémiologie de la varicelle, entraînant par là des taux d'incidence plus élevés chez l'adulte.

Dans près de 10% à 20% des cas, la varicelle est suivie des années plus tard d'un zona, une éruption vésiculaire douloureuse distribuée selon les dermatomes. La plupart des cas de zona surviennent après l'âge de 50 ans ou chez des personnes immunodéprimées; c'est une complication relativement fréquente chez les personnes VIH-positives. Le zona entraîne parfois des lésions neurologiques irréversibles telles que des paralysies des nerfs crâniens et une hémiplegie controlatérale, ou une altération de la vision faisant suite à une ophtalmie. Près de 15% des malades présentent des douleurs ou des parasthésies dans le dermatome touché pendant plusieurs semaines au moins, voire en permanence (névralgie postherpétique). On observe parfois un zona disséminé mortel chez les malades atteints de cancers, du SIDA ou d'autres affections associées à une immunodéficiency. La transmission du VZV à partir de sujets présentant un zona peut provoquer une varicelle chez les contacts non immuns.

L'agent pathogène

Le VZV est un virus à ADN bicaténaire appartenant à la famille des herpétoviridés. Il n'y a qu'un seul sérotype connu, et l'homme est le seul réservoir. Le VZV pénètre chez l'hôte par la muqueuse rhinopharyngée et provoque presque inmanquablement la mala-

clinical disease in susceptible individuals. The incubation period is usually 14-16 (10-21) days. Following varicella, the virus persists in sensory nerve ganglia, from where it may later be reactivated to cause zoster. Serum antibodies against viral membrane proteins and glycoproteins are utilized in diagnostic tests, but are less reliable as correlates of immunity, particularly to zoster. As with other human herpesviruses, nucleoside analogues such as acyclovir inhibit the replication of VZV, although less efficiently than in the case of *Herpes simplex*.

Immune response

Natural infection induces lifelong immunity to clinical varicella in almost all immunocompetent persons. New-born babies of immune mothers are protected by passively acquired antibodies during their first months of life. Temporary protection of non-immune individuals can be obtained by injection of varicella-zoster immune globulin within 3 days of exposure. The immunity acquired in the course of varicella prevents neither the establishment of a latent VZV infection, nor the possibility of subsequent reactivation as zoster. Although antibody assays are conveniently used as an indication of previous infection or response to vaccination, failure to detect antibodies against VZV does not necessarily imply susceptibility, as the corresponding cell-mediated immunity may still be intact. On the other hand, about 20% of persons aged 55-65 show no measurable cell-mediated immunity to VZV in spite of persisting antibodies, and a history of previous varicella. Zoster is closely correlated to a fall in the level of VZV-specific T-cells, and an episode of zoster will reactivate the specific T-cell response.

The justification for vaccine control

Except for vaccination, no countermeasures are likely to control the dissemination of varicella or the frequency of zoster in a susceptible community. Varicella-zoster immune globulin and antiherpesviral drugs are very costly, and mainly applied for postexposure prophylaxis or the treatment of varicella in persons at high risk of severe disease. Due to its extremely contagious nature, varicella is experienced by almost every child or young adult in the world. Each year from 1990 to 1994, prior to availability of varicella vaccine, about 4 million cases of varicella occurred in the United States. Of these cases approximately 10 000 required hospitalization and 100 died. Although varicella is not commonly perceived as an important public health problem, the socioeconomic consequences in industrialized countries of a disease that affects practically every child and causes the carer absence from work should not be underestimated.

The recently marketed varicella vaccines have been shown to be safe and effective. From a societal perspective, a recent cost-benefit analysis in the United States showed that routine chickenpox vaccination is likely to save 5 times the investment. Even when only direct costs were considered, benefits almost balanced the costs. Similar studies from developing countries are not available. However, the socioeconomic aspect of varicella is likely to be of less importance in countries with a different social organization. On the other hand, the public health impact of varicella and zoster may be increasing in regions with high endemic rates of HIV infection.

die clinique chez les sujets sensibles. La période d'incubation est habituellement de 14-16 jours (10-21). A la suite de la varicelle, le virus persiste dans les ganglions nerveux sensoriels, à partir desquels il pourra par la suite être réactivé et provoquer un zona. On utilise dans les tests diagnostiques des anticorps sériques dirigés contre les protéines et glycoprotéines de la membrane virale, mais ce ne sont pas des indicateurs immunologiques de protection fiables, en particulier contre le zona. Comme pour les autres virus herpétiques, des analogues de nucléosides tels que l'aciclovir inhibent la répllication du VZV, même s'ils sont moins efficaces que contre le virus de l'herpès.

Réponse immunitaire

L'infection naturelle induit une immunité à vie contre la varicelle clinique chez presque toutes les personnes immunocompétentes. Les nouveau-nés de mères immunes sont protégés par les anticorps maternels au cours des premiers mois de leur vie. On peut obtenir une protection temporaire des sujets non immuns en injectant de l'immunoglobuline antivaricello-zonateuse dans les 3 jours suivant l'exposition. Manifestement, l'immunité acquise lors d'une varicelle ne permet d'éviter ni l'infection latente par le VZV, ni la possibilité d'une réactivation ultérieure sous forme de zona. Si les dosages d'anticorps sont utiles pour attester une infection antérieure ou la réponse à la vaccination, le fait de ne pas détecter des anticorps contre le VZV ne signifie pas nécessairement que le sujet soit sensible, car l'immunité à médiation cellulaire correspondante peut toujours être intacte. Par ailleurs, environ 20% des personnes de 55 à 65 ans ne montrent aucune immunité à médiation cellulaire mesurable contre le VZV malgré la présence persistante d'anticorps et des antécédents de varicelle. Le zona est étroitement corrélié à une chute des lymphocytes T spécifiques du VZV et sa survenue réactivera la réponse en lymphocytes T spécifiques.

Raison d'être de la vaccination

A part la vaccination, aucune autre mesure ne permet de lutter contre la dissémination de la varicelle ou la fréquence du zona dans une communauté sensible. L'immunoglobuline antivaricello-zonateuse et les antiherpétiques sont très coûteux et principalement appliqués pour la prophylaxie postexposition ou le traitement de la varicelle chez des personnes à haut risque. En raison de sa nature extrêmement contagieuse, la varicelle touche pratiquement tous les enfants ou jeunes adultes du monde. Entre 1990 et 1994, c'est-à-dire avant de pouvoir disposer d'un vaccin antivaricelleux, on a enregistré environ 4 millions de malades par an aux Etats-Unis, dont environ 10 000 ont été hospitalisés et 100 sont décédés. Si la varicelle n'est pas communément perçue comme un problème de santé publique important, dans les pays industrialisés, les conséquences socio-économiques d'une maladie qui touche pratiquement tous les enfants et entraîne l'absence de ceux qui s'en occupent ne doivent pas être sous-estimées.

On a montré que les vaccins antivaricelleux récemment commercialisés sont sûrs et efficaces. Du point de vue de la société, une analyse coût-avantage récemment effectuée aux Etats-Unis a montré que la vaccination de routine contre la varicelle permettrait sans doute d'économiser 5 fois l'investissement demandé. Même lorsque l'on ne tient compte que des coûts directs, les économies réalisées compensent pratiquement les coûts. On ne dispose pas d'études analogues pour les pays en développement. Toutefois, l'aspect socio-économique de la varicelle est probablement moins important dans les pays ayant une organisation sociale différente. Par ailleurs, il se peut que les répercussions de la varicelle et du zona sur la santé publique se fassent davantage sentir dans les régions où les taux d'endémie de l'infection à VIH sont élevés.

It is not yet sufficiently documented that the varicella vaccine, administered either in childhood or in adult populations, will protect against zoster. However, several indications, including the results of vaccination studies in certain immunodeficient groups, are encouraging in this regard. The public health as well as the socioeconomic impact of this vaccine would increase drastically if proven to protect against zoster in the general population. In industrialized countries considerable amounts are spent on medical care in complicated cases of zoster in immunocompromised or elderly persons, and the increasing incidence of zoster in HIV-affected areas is well documented.

Varicella vaccines

The currently marketed varicella vaccines are based on the so-called Oka strain of VZV, which has been modified through sequential propagation in different cell cultures. Various formulations of such live, attenuated vaccines have been tested extensively and are approved for use in Japan, the Republic of Korea, the United States and several countries in Europe. Some formulations are approved for use at 9 months of age and older.

Following a single dose of the above-mentioned vaccines, seroconversion is seen in about 95% of healthy children. From a logistic as well as an epidemiological point of view, the optimal age for varicella vaccination is 12-24 months. In Japan and several other countries 1 dose of the vaccine is considered sufficient, regardless of age. In the United States, 2 doses, 4-8 weeks apart, are recommended for adolescents and adults, in whom 78% were found to have seroconverted after the first, and 99% after the second dose of the vaccine. Children below 13 years receive only 1 dose.

Small studies, using formulations different to that currently licensed in the United States, show that when the vaccine is administered within 3 days after exposure to VZV, a postexposure protective efficacy of at least 90% may be expected. Varicella in persons who have received the vaccine ("break-through varicella") is substantially less severe than the disease in unvaccinated individuals. Further studies are needed to clarify the postexposure efficacy of the currently-licensed product, especially in outbreak situations.

When given at separate sites and with separate syringes, simultaneous vaccination of varicella with other vaccines is as safe and immunogenic as when the vaccines are given at intervals of several weeks. However, in order to induce the same immune response as the monovalent varicella vaccine, the dose of the varicella component had to be increased when included in a tetravalent vaccine with the combined measles-mumps-rubella vaccine. A multivalent vaccine is not yet licensed.

As judged from the Japanese experience, immunity to varicella following vaccination lasts for at least 10-20 years. In the United States, childhood vaccination against varicella provides 70%-90% protection against infection, and >95% protection against severe disease 7-10 years after immunization. From investigation of a varicella outbreak in a day-care centre, postlicensure efficacy was found to be 100% in preventing severe disease and 86% in preventing all disease. The attack rate in unvaccinated susceptible children was 88%. It is likely, but as yet not proven, that some protection is also achieved against zoster. However, in Japan as well as in the United States, the vaccine coverage in the population is quite limited, and the continued

On ne dispose pas actuellement de suffisamment d'éléments pour affirmer que le vaccin antivarielleux, administré au cours de l'enfance ou dans les populations adultes, protégera contre le zona. Cependant plusieurs indices, notamment les résultats des études portant sur la vaccination de certains groupes immunodéficients, sont encourageants. Les conséquences pour la santé publique et l'impact socio-économique de ce vaccin seront considérables s'il s'avère qu'il protège contre le zona dans la population générale. Dans les pays industrialisés, des sommes considérables sont dépensées pour les soins médicaux liés aux complications du zona chez les sujets immunodéprimés ou chez les personnes âgées, et l'incidence accrue du zona dans les régions touchées par le VIH est bien établie.

Vaccins antivarielleux

Les vaccins antivarielleux actuellement commercialisés sont préparés à partir de la souche dite Oka du VZV, qui a été modifiée par des repiquages en série dans différentes cultures cellulaires. Diverses formulations de ces vaccins atténués ont été abondamment testées et leur usage est autorisé aux Etats-Unis, au Japon, en République de Corée et dans certains pays d'Europe. L'usage de certaines formulations a été autorisé dès l'âge de 9 mois.

Après une dose unique de ces vaccins, on observe une séroconversion chez près de 95% des enfants en bonne santé. Du point de vue de la logistique et de l'épidémiologie, l'âge optimal de la vaccination se situe entre 12 et 24 mois. Au Japon et dans plusieurs autres pays, on estime qu'une dose de vaccin suffit, quel que soit l'âge. Aux Etats-Unis, on recommande 2 doses de vaccin à 4-8 semaines d'intervalle pour les adolescents et les adultes, dont on a montré que 78% effectuent une séroconversion après la première dose et 99% après la seconde. Les enfants de moins de 13 ans ne reçoivent qu'une seule dose.

De petites études, effectuées à l'aide de formulations différentes de celles actuellement homologuées aux Etats-Unis, montrent que lorsqu'on administre le vaccin dans les 3 jours qui suivent l'exposition au VZV, on peut s'attendre à une efficacité postexposition d'au moins 90%. Chez les personnes vaccinées la varicelle est sensiblement moins grave que chez des sujets non vaccinés. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre l'efficacité postexposition des produits actuellement homologués, en particulier en cas d'épidémie.

Administrée en des points différents au moyen de seringues différentes, la vaccination simultanée contre la varicelle et d'autres maladies est aussi sûre et immunogène que lorsque les vaccins sont administrés à plusieurs semaines d'intervalle. Toutefois, pour provoquer la même réponse immunitaire qu'avec le vaccin antivarielleux monovalent, il faut augmenter la dose du constituant antivarielleux lorsque celui-ci entre dans la composition d'un vaccin tétravalent avec le vaccin associé antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux. Jusqu'ici, aucun vaccin multivalent n'a été homologué.

A en juger d'après l'expérience japonaise, l'immunité contre la varicelle conférée par la vaccination dure au moins 10 à 20 ans. Aux Etats-Unis, la vaccination infantile contre la varicelle assure une protection de 70% à 90% contre l'infection et de plus de 95% contre une varicelle grave durant 7 à 10 ans. L'étude postcommercialisation effectuée à l'occasion d'une épidémie de varicelle dans un hôpital de jour a montré une efficacité de 100% contre un épisode grave et de 86% contre la maladie. Le taux d'atteinte chez les enfants sensibles non vaccinés a été de 88%. Il est probable, bien que cela ne soit pas encore prouvé, qu'on obtienne ainsi également une certaine protection contre le zona. Toutefois, au Japon comme aux Etats-Unis, la couverture vaccinale de la population est très limitée, et le VZV de type sauvage qui continue à

circulation of wild type VZV is likely to cause postvaccination boosting. Hence, the long-term protection induced by the vaccine alone is difficult to assess at this time.

In immunocompromised persons, including patients with advanced HIV infection, varicella vaccination is currently contraindicated for fear of disseminated vaccine-induced disease. Vaccine safety is however being evaluated in asymptomatic HIV-infected children with CD4 counts $>1\,000$, and a killed varicella vaccine has been studied in VZV-positive bone marrow transplant patients where a multiple-dose schedule has been shown to reduce the severity of zoster. Furthermore, in carefully supervised trials, patients with leukaemia in remission or solid tumours before chemotherapy, and uraemic patients waiting for transplantation, have received the vaccine. In most cases, 1-2 doses resulted in high rates of protection, with only moderate side effects. A significant reduction in the rate of zoster has also been recorded in these patients.

Vaccine-associated adverse events

In healthy children the adverse effects of the vaccination are limited to some local swelling and redness at the site of injection during the first hours following vaccination (27%), and in a few cases ($<5\%$) the vaccinees experience a mild varicella-like disease with rash within 4 weeks. In a placebo-controlled study involving 900 healthy children and adolescents, pain and redness at the site of vaccination were the only documented adverse events following vaccination. The vaccine was similarly well tolerated by already immune persons who were inadvertently immunized. Rare occasions of mild zoster following vaccination show that the currently used vaccine strains may induce latency, with the subsequent risk of reactivation. Since licensure and distribution of more than 10 million doses of vaccine in the United States, the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) has received reports of encephalitis, ataxia, pneumonia, thrombocytopenia, arthropathy and erythema multiforme occurring after vaccination. These events may not be causally related and they occur at much lower rates than following natural disease.

Contraindications for varicella vaccination

These include a history of anaphylactic reactions to any component of the vaccine (including neomycin), pregnancy (due to theoretical risk to the fetus; pregnancy should be avoided for 4 weeks following vaccination), ongoing severe illness, and advanced immune disorders of any type. Except for patients with acute lymphatic leukaemia in stable remission, ongoing treatment with systemic steroids (for adults >20 mg/day, for children >1 mg/kg/day) is considered a contraindication for varicella vaccination. A history of congenital immune disorders in close family members is a relative contraindication. Fortunately, both varicella-zoster immune globulin (VZIG) and antiviral drugs are available should persons in the immunocompromised categories receive the vaccine by mistake. Administration of blood, plasma or immunoglobulin less than 5 months before or 3 weeks after immunization is likely to reduce the efficacy of the vaccine. Due to the theoretical risk of Reye syndrome, the use of salicylates is discouraged for 6 weeks following varicella vaccination.

circuler pourrait jouer le rôle d'un rappel. Il est donc difficile d'évaluer pour le moment la protection à long terme conférée par le seul vaccin.

Chez les personnes immunodéprimées, notamment les malades présentant une infection à VIH avancée, la vaccination antivarielle est actuellement contre-indiquée de crainte de voir apparaître une varicelle postvaccinale disséminée. On évalue néanmoins l'innocuité du vaccin chez des enfants infectés par le VIH et asymptomatiques dont le nombre de CD4 est supérieur à 1 000, et un vaccin antivarielleux tué a été étudié chez des sujets VZV-positifs ayant reçu une transplantation de moelle osseuse, chez qui un calendrier d'administration en plusieurs doses a permis de diminuer la gravité du zona. En outre, lors d'essais soigneusement supervisés, des sujets leucémiques en rémission ou des malades présentant une tumeur solide avant chimiothérapie et des sujets atteints d'urémie et en attente de transplantation, ont reçu le vaccin. Dans la plupart des cas, 1-2 doses ont suffi à conférer des taux de protection élevés, les effets secondaires étant restés modérés. On a également noté chez ces malades une diminution sensible du nombre de cas de zona.

Réactions indésirables associées au vaccin

Chez les enfants en bonne santé, les effets indésirables se limitent à des tuméfactions ou des rougeurs locales au point d'injection au cours des quelques heures suivant la vaccination (27%), et à quelques cas (moins de 5%) d'une maladie de type varicelle bénigne accompagnée d'une éruption, survenant dans les 4 semaines. Dans une étude contre placebo portant sur 900 enfants et adolescents en bonne santé, les seules réactions indésirables documentées après la vaccination ont été une douleur et une rougeur au point d'injection. Le vaccin a également été bien toléré par des personnes déjà immunisées vaccinées par inadvertance. Les rares cas de zona bénin après vaccination montrent que les souches vaccinales actuellement utilisées risquent d'induire un phénomène de latence, avec le risque ultérieur de réactivation qu'il comporte. Depuis que l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée, plus de 10 millions de doses de vaccin ont été distribuées aux États-Unis et le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) a reçu des rapports faisant état de cas d'encéphalite, d'ataxie, de pneumopathie, de thrombocytopénie, d'arthropathie et d'érythème polymorphe survenus à la suite de la vaccination, qui ne sont pas forcément liés à cette dernière et sont beaucoup moins nombreux qu'après une varicelle naturelle.

Contre-indications de la vaccination contre la varicelle

Ce sont: des antécédents de réactions anaphylactiques à un constituant du vaccin (y compris la néomycine), la grossesse (en raison du risque théorique pour le fœtus; on évitera toute grossesse dans les 4 semaines suivant la vaccination), une maladie grave et des troubles immunitaires prononcés de toutes sortes. Un traitement par voie générale par les stéroïdes (adultes: plus de 20 mg par jour, enfants: plus de 1 mg/kg/jour) est une contre-indication à la vaccination antivarielle, sauf pour les sujets atteints de leucémie lymphocytaire qui sont en rémission stable. Des antécédents de troubles immunitaires congénitaux chez des membres de la famille proche constituent une contre-indication relative. Heureusement, on dispose de l'immunoglobuline antivarielle-zonanteuse (VZIG) et d'antiviraux au cas où des personnes immunodéprimées recevraient le vaccin par erreur. L'administration de sang, de plasma ou d'immunoglobuline dans les 5 mois qui précèdent ou dans les 3 semaines qui suivent la vaccination, risque de diminuer l'efficacité du vaccin. À cause du risque théorique de syndrome de Reye, l'emploi des salicylés est déconseillé pendant les 6 semaines suivant la vaccination.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- meet the quality requirements as defined in the GPV policy statement on vaccine quality;¹
- be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of the national childhood immunization programmes;
- not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;
- be appropriately priced for different markets.

WHO position on varicella vaccines

The current varicella vaccines seem to meet the above WHO guidelines as far as their use in industrialized countries is concerned. However, from the global perspective, there are limitations in terms of price and storage. For example, one of the currently available vaccines requires storage at -15 °C and use within 30 minutes of reconstitution.

The likelihood that every child will contract varicella, combined with a socioeconomic structure that implies high indirect costs for each case, make varicella relatively important in industrialized countries with temperate climates. Routine childhood vaccination against this disease is estimated to be cost-effective in such areas. Limited seroprevalence studies have suggested that susceptibility to varicella is more common among adults in tropical than in temperate climates. Thus, from the public health point of view, varicella could prove to be more important in tropical regions than previously assumed, in particular in areas where HIV is highly endemic. The impact of varicella in the global context requires further investigation. On the other hand, in most developing countries other new vaccines, including hepatitis B, rotavirus, as well as conjugated *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal vaccines, have the potential for a much greater public health impact, and should therefore be given priority over varicella vaccines. Hence, at the present time WHO does not recommend the inclusion of varicella vaccination into the routine immunization programmes of developing countries.

Varicella vaccine may be used either at an individual level to protect susceptible adolescents and adults, or at a population level, to cover all children as part of a national immunization programme. Vaccination of adolescents and adults will protect at-risk individuals, but will not have a significant impact on the epidemiology of the disease on a population basis. On the other hand, extensive use as a routine vaccine in children will have a significant impact on the epidemiology of the disease. If sustained high coverage can be achieved, the disease may virtually disappear. If only partial coverage can be obtained, the epidemiology may shift, leading to an increase in the number of cases in older children and adults. Hence, routine childhood varicella immunization programmes should emphasize high, sustained coverage.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle pour la santé publique doivent:

- satisfaire aux normes de qualité définies dans le document d'information sur la qualité des vaccins du GPV;¹
- être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation;
- être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS concernant les vaccins antivarielleux

Les vaccins antivarielleux actuels semblent satisfaire aux directives OMS qui précèdent pour ce qui est de leur utilisation dans les pays industrialisés. Toutefois, sur le plan mondial, leurs points faibles sont leur prix et leur mode de conservation. Par exemple, l'un des vaccins actuellement disponibles doit être conservé à -15 °C et utilisé dans les 30 minutes suivant sa reconstitution.

La forte probabilité pour que tous les enfants contractent la varicelle, associée à une structure socio-économique telle qu'il y aura des coûts indirects élevés pour chaque cas, fait de la varicelle une maladie relativement importante dans les pays industrialisés de climat tempéré. On estime que la vaccination infantile de routine contre cette maladie aura dans ces régions un bon rapport coût/efficacité. Des études limitées sur la séroprévalence laissent à penser qu'il y a plus d'individus sensibles chez les adultes vivant sous des climats tropicaux que dans les pays tempérés. Ainsi, du point de vue de la santé publique, la varicelle pourrait s'avérer plus importante dans les régions tropicales qu'on ne le pensait auparavant, en particulier dans les régions de forte endémie de l'infection à VIH. Les conséquences de la varicelle à l'échelle mondiale doivent être mieux étudiées. Par ailleurs, dans la plupart des pays en développement d'autres nouveaux vaccins, y compris ceux contre l'hépatite B, le rotavirus et les vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* de type b et antipneumococques auront potentiellement davantage d'impact en santé publique et devraient par conséquent avoir la priorité sur les vaccins antivarielleux. L'OMS ne recommande donc pas pour l'instant d'inclure la vaccination antivarielleuse dans les programmes de vaccination habituels des pays en développement.

Le vaccin antivarielleux peut être utilisé à l'échelon individuel pour protéger des adolescents et des adultes sensibles, ou à l'échelle de la population pour couvrir tous les enfants dans le cadre d'un programme national de vaccination. La vaccination des adolescents et des adultes protégera des sujets à risque mais n'aura aucune conséquence sur l'épidémiologie de la maladie dans la population. En revanche, l'usage répandu de ce vaccin chez l'enfant aura des conséquences profondes sur l'épidémiologie de la maladie. Si l'on peut obtenir durablement de forts taux de couverture, la maladie pourrait pratiquement disparaître. Si l'on ne parvient qu'à une couverture partielle, il s'opérera un glissement épidémiologique entraînant une augmentation du nombre de cas chez les enfants plus âgés et les adultes. Il faut donc que les programmes de vaccination infantile visent un taux de couverture élevé et durable.

¹ Unpublished document WHO/VSQ/GEN/96.02. Available on request from: GPV documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Document non publié WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponible sur demande auprès du Centre de documentation GPV, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Although observations in selected immunodeficient groups indicate that childhood varicella vaccination also reduces the risk of zoster, the period of observation since introduction of the vaccine is too short to permit firm conclusions about its zoster-preventive effect in the general population. Moreover, carefully conducted vaccination studies in adults and the elderly are required before recommendations may be made concerning the use of varicella vaccines for the prevention of zoster in those age groups.

Recommendations on possible use of this vaccine for persons in certain states of immunodeficiency are beyond the scope of this article. Advice is provided by several expert panels such as the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in the United States.

Cholera/diarrhoea outbreak in Liberia

The national health authorities of Liberia have reported an outbreak of cholera/diarrhoea which started at the end of May. The areas affected by the outbreak are Nimba county and Margibi county. Up to 26 June 1998, a total of 560 cases with 12 deaths had occurred. The county health teams carried out various control measures in the areas affected (chlorination of wells, health education, opening of ORT treatment centres). Additional support and supplies were requested from the Ministry of Health. Follow-up missions were undertaken by WHO in collaboration with the 2 county health teams involved. Another outbreak of severe diarrhoea was reported in Sinoe county at the beginning of July, although the number of cases is not yet known. Heavy rains in the area have hampered aid to the area as bridges have been washed away.

As well as the activities carried out by the county health teams, WHO, UNICEF, the Belgian Red Cross and other NGOs are collaborating with the national health authorities and the local communities to provide aid.

Si les observations effectuées dans des groupes choisis de sujets immunodéficients indiquent que la vaccination infantile diminue également le risque de zona, on ne dispose pas de suffisamment de recul depuis l'introduction du vaccin pour tirer des conclusions définitives concernant son effet préventif contre le zona dans la population générale. En outre, il faut effectuer avec soin des études portant sur la vaccination des adultes et des personnes âgées pour pouvoir formuler des recommandations relatives à l'utilisation de ces vaccins antivarielleux pour la prévention du zona dans ces groupes d'âge.

La formulation de recommandations relatives à l'utilisation possible de ce vaccin dans certains états d'immunodéficiency n'entre pas dans le cadre de cet article. Plusieurs tableaux d'experts tels que l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) des États-Unis se sont prononcés sur la question.

Flambée de choléra/diarrhées au Libéria

Les autorités sanitaires nationales du Libéria ont signalé une flambée de choléra/diarrhées qui a débuté fin mai. Les zones affectées sont le comté de Nimba et celui de Margibi. Au 26 juin 1998, on dénombrait un total de 560 cas dont 12 mortels. Les équipes sanitaires de 2 comtés ont pris un certain nombre de mesures pour combattre l'épidémie (chloration de l'eau des puits, éducation sanitaire, ouverture de centres de réhydratation par voie orale). Une aide et du matériel supplémentaires ont été demandés au Ministère de la Santé. L'OMS a organisé des missions sur place pour suivre l'évolution de la situation en collaboration avec les équipes sanitaires des 2 comtés. Une autre flambée d'affections diarrhéiques graves a été signalée début juillet dans le comté de Sinoé, mais on ignore encore le nombre de cas. Les fortes précipitations qui se sont produites dans la région ont emporté les ponts, faisant obstacle à l'acheminement de l'aide.

Parallèlement aux activités déployées par les équipes sanitaires des comtés, une assistance est apportée par l'OMS, l'UNICEF, la Croix-Rouge belge et diverses ONG en collaboration avec les autorités sanitaires nationales et les collectivités locales.

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

MALADIES SOUMISES AU RÉGLEMENT

Notifications received from 31 July to 6 August 1998

C - cases, D - deaths, ... - data not yet received,
i - imported, r - revised, s - suspect

Cholera • Choléra

Africa • Afrique

	C	D
Benin - Bénin	1.V-7.VII	
	47	0
Burundi	19.V-15.VI	
	62	0
Central African Republic - République centrafricaine	1-24.VI	
	22	3
Kenya	9.VI-9.VII	
	1 172	63
Liberia - Libéria	29.V-26.VI ¹	
	560	12
Mozambique	1.V-30.VI	
	5 173	235

Asia • Asie

	C	D
Hong Kong Special Administrative Region of China - Hong Kong, Région administrative Spéciale de la Chine	29.VII	
	1 ¹	0
Singapore - Singapour	22.VII ²	
	2	1
Sri Lanka	4-24.VII	
	185	6
Europe		
	C	D
Norway - Norvège	4.VI-21.VII	
	2 ¹	0

Plague • Peste

Americas • Amériques

	C	D
United States of America - États-Unis d'Amérique	5.VII	
New Mexico State		
Santa Fe County	1	0

¹ See note above. - Voir note ci-dessus.

² Date of notification. - Date de la notification.

Newly infected areas as at 6 August 1998

For criteria used in compiling this list, see No. 23, 1998, p. 176.

Cholera • Choléra

Africa • Afrique

Liberia - Libéria
Margibi County
Nimba County

Zones nouvellement infectées au 6 août 1998

Les critères appliqués pour la compilation de cette liste sont publiés dans le N° 23, 1998, p. 176.

Asia • Asie

Sri Lanka

Puttalam Health Division
Kalpitiya District
Kurunegala Health Division
Kurunegala District

Rapport sur l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec (version 2 – 99/12/01)

Comité sur l'immunisation du Québec
Décembre 1999

1-Résumé des recommandations

Le groupe de travail sur la varicelle, ayant pris en considération les conclusions et recommandations de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle tenue à Montréal du 5 au 7 mai 1999, les données de la littérature médicale ainsi que les études épidémiologiques effectuées au Québec et au Canada, émet les recommandations suivantes :

1-Le groupe de travail considère que la varicelle engendre une morbidité et des complications ainsi que des coûts sociaux et pour le système de santé qui pourraient être réduits par la mise en place d'un programme d'immunisation universel contre la varicelle. L'objectif premier d'un programme de santé publique est de réduire la morbidité et le fardeau social que peut représenter la varicelle.

2-Qu'un programme universel d'immunisation contre la varicelle soit mis en place d'ici l'an 2005, en tenant compte des critères d'introduction d'un tel programme décrits dans la recommandation # 1 .

3-Le groupe de travail endosse les critères d'introduction d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle proposés lors de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle, à savoir :

- comme pré-requis :
 - La disponibilité d'un vaccin sécuritaire ;
 - La disponibilité d'un vaccin efficace ;
 - La disponibilité d'un vaccin présentant un bénéfice individuel ;
 - Un fardeau de la maladie justifiant de considérer la mise en place d'un programme ;
- comme critères absolus :
 - l'accessibilité universelle au programme ;
 - la capacité d'atteindre une couverture vaccinale > 90% dans les populations ciblées.
- comme critères relatifs :
 - la disponibilité d'un produit réfrigéré ;
 - la disponibilité d'un produit combiné ;
 - un coût du produit comparable au coût des autres produits immunisants utilisés dans le calendrier régulier d'immunisation des enfants ;

4-Que le programme d'immunisation universel soit offert au plus jeune âge possible pour prévenir le maximum de cas, soit dès l'âge de 12 mois, en une seule dose donnée en même temps que le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Pour prévenir la survenue d'épidémies subséquentes et la création d'une cohorte à risque d'adultes et d'adolescents, il est indispensable de mettre en place parallèlement un programme de rattrapage en pré-adolescence vers l'âge de 10 ans, vraisemblablement jumelé au programme d'immunisation contre l'hépatite B, et à l'entrée scolaire vers l'âge de cinq ans, avec le rappel vaccinal prévu à cet âge. Ce programme de rattrapage durerait cinq ans.

5-Qu'en attendant la disponibilité d'un produit immunisant permettant de respecter les critères d'introduction d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle, le produit congelé actuellement homologué soit offert aux adolescents et adultes réceptifs dans le cadre d'un programme de santé publique visant la protection individuelle de personnes à risque. Dans ce contexte, les groupes devant se voir offrir l'immunisation devraient être par ordre de priorité :

- le personnel soignant réceptif (y compris les stagiaires du domaine de la santé) ;
- les personnes réceptives vivant avec des personnes immunodéprimées.
- les pré-adolescents réceptifs avant l'âge de 13 ans (moment où l'immunisation nécessite 2 doses). Cette offre systématique correspond à la première étape d'un programme universel d'immunisation et à la mise en place du filtre systématique tardif du programme de rattrapage ;
- Lorsque les ressources le permettront, certains groupes d'adultes réceptifs, en particulier ceux oeuvrant dans les milieux suivants (par ordre de priorité) :
 - centres de la petite enfance et garderies en milieu familial ;
 - écoles primaires ;
 - écoles secondaires.

6-Que la procédure d'identification des personnes réceptives soit :

- pour le groupe des pré-adolescents : une histoire clinique de varicelle négative ou douteuse sans épreuve sérologique ;
- pour les autres groupes : une histoire clinique de varicelle négative ou douteuse avec un résultat sérologique négatif ou l'absence d'immunisation antérieure.

7- Connaissant les complications sévères décrites chez l'adulte, une approche opportuniste visant à offrir l'immunisation à tout adulte réceptif devrait être favorisée.

8-Que l'usage du vaccin contre la varicelle dans le contrôle d'éclosions soit pris en considération uniquement après la mise en place d'un programme universel d'immunisation avec son volet de rattrapage. Le groupe de travail considère que tant qu'un programme d'immunisation universel n'est pas en place, il n'est pas utile d'effectuer le contrôle d'éclosions. D'autre part, le groupe de travail reconnaît l'efficacité de l'utilisation du vaccin chez une personne réceptive dans les cinq jours après un contact avec un cas de varicelle pour assurer sa protection individuelle.

9-Qu'avant d'entreprendre un programme d'immunisation de rattrapage systématique chez les pré-adolescents en milieu scolaire, une étude de faisabilité soit effectuée pour apporter les ajustements nécessaires au succès du programme.

10-Qu'un programme d'information sur la varicelle et de promotion de l'immunisation soit planifié et mis en application, avec les outils appropriés, avant et pendant la mise en place d'un programme d'immunisation contre la varicelle.

11-Qu'un programme de surveillance de la varicelle et de ses complications, de la couverture vaccinale et des manifestations cliniques liées dans le temps à l'immunisation soit mis en place et adapté à l'évolution de l'incidence de la maladie et des objectifs de santé publique visés.

12-Qu'un mécanisme de contrôle de la qualité du maintien de la chaîne de congélation soit mis en place pendant la période d'usage d'un vaccin congelé, le cas échéant. Parmi les éléments à prendre en considération citons notamment :

- la disponibilité de congélateurs aptes à maintenir le vaccin à une température de -150°C ;
- la disponibilité d'un système de monitoring approprié ;
- la disponibilité d'un système de transport apte à maintenir le vaccin à une température de -150°C ;
- la formation appropriée de tous ceux qui auront à manipuler le vaccin ;
- une attention particulière au contrôle des pertes de vaccin, compte tenu du coût de celui-ci
- une disponibilité généralisée de glace sèche.

13-Que l'accès aux épreuves sérologiques de la varicelle soit facilité dans toutes les régions du Québec.

14-Que des programmes de recherche soient mis en place pour étudier notamment les questions suivantes :

- suivi sérologique d'une cohorte de vaccinés dans le but de documenter la chute de la persistance de l'immunité contre la varicelle en situation de réduction importante de la circulation du virus sauvage et pour déterminer la pertinence de l'introduction d'une dose de rappel à l'âge adulte ;
- études plus approfondies sur le zona notamment pour établir les caractéristiques socio-démographiques des patients atteints, mesurer l'impact de la maladie sur les patients et le système de soins et évaluer les complications et les hospitalisations ;
- la réceptivité des populations migrantes en provenance des zones tropicales, là où l'incidence de la varicelle est reconnue comme moins importante ;
- la vaccination des personnes immunodéprimées qui ne peut se faire que dans le cadre de projets de recherche présentement ;
- l'évolution des attitudes et des croyances sur la maladie et le vaccin dans la population générale et les professionnels de la santé ;
- la surveillance de l'épidémiologie de la varicelle en relation avec la grossesse ;

2-Mandat et composition du groupe de travail

Le 28 novembre 1997, le Comité sur l'immunisation du Québec mandatait un groupe de travail pour émettre des recommandations sur l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle devant être homologué incessamment. Plus précisément il s'agissait de :

- dresser le portrait de l'épidémiologie de la maladie ;
- résumer les connaissances sur les impacts sanitaires, sociaux et économiques de la maladie en tenant compte dans la mesure du possible de la réalité québécoise ;
- résumer les connaissances scientifiques sur le vaccin contre la varicelle ;
- proposer des recommandations sur la façon d'utiliser le vaccin contre la varicelle au Québec en précisant les options possibles et leurs avantages et inconvénients ;
- préciser les éléments de connaissance qu'il serait souhaitable de posséder pour améliorer la prise de décision et l'évaluation ultérieure des interventions (priorités de recherche).

ANNEXE 5

Avis de l'Advisory Committee on Immunization Practices

Since 1981, a total of 9,454 healthy children and 1,648 healthy adolescents and adults have received several formulations of the Oka/Merck vaccine as part of clinical trials conducted in the United States (76-83). The occurrence of serious adverse events has been minimal (see Vaccine-Associated Adverse Events). Antibody responses have been measured by gpELISA.

Immunogenicity

The seroconversion rate (gpELISA >0.3 U) after one dose of vaccine among 1,889 susceptible children 12 months-12 years of age was demonstrated to be 97% (6% of these children achieved antibody titers of gpELISA ≥5 U (Merck and Company, Inc., unpublished data). Persistence of antibody (i.e., IgG >5 by FAMA) measured yearly for 4 years after vaccination was consistently high (i.e., >90%) in children vaccinated at 12, 13, 14, 15, 16-23, 24-36, or 48-144 months of age, although the numbers of children tested decreased considerably as the length of time since vaccination increased. Six years after vaccination at ages ranging from 1 to 12 years, 35 children had no decrease in antibody titers (84). In Japan, antibodies to VZV were present in 97% of children 7-10 years after vaccination, and titers were comparable to those in children who had natural varicella infection 7-10 years earlier (85). A subsequent 20-year follow-up study revealed that antibody levels were higher than those observed 10 years earlier (86). These higher levels might have resulted from asymptomatic boosting of vaccine-induced immunity by exposure to wild-type VZV, because <20% of children in Japan were vaccinated during 1991-1993.

Among persons ≥13 years of age, 78% of vaccinees seroconverted after the first dose of varicella virus vaccine, and 99% seroconverted after a second dose, which was administered 4-8 weeks later (Merck and Company, Inc., unpublished data); the proportion of vaccinees who seroconverted did not differ by age. Detectable antibody levels have persisted for at least 1 year in 97% of adolescents and adults who were administered two doses of vaccine 4-8 weeks apart.

Efficacy and Breakthrough Infections

In clinical trials, the vaccine has proven to be effective for >10 years in preventing varicella. However, breakthrough infections (i.e., cases of varicella that occur in some vaccinated persons following exposure to wild-type virus) can occur, usually resulting in mild illness.

In a double-blind, placebo-controlled trial using vaccine that contained 7,430 PFUs, efficacy among children 1-14 years of age was 100% after the first varicella season and 96% after the second season. On the basis of a long-term evaluation of a subset of vaccinees whose vaccination status was revealed after the second year following vaccination, efficacy was an estimated 95% after 7 years (77). A controlled efficacy trial was not conducted for adults.

Data from all trials in which vaccinees of all ages were actively followed for up to 10 years indicated that varicella developed in <1%-4.4% of vaccinees per year, depending on vaccine lot and time interval since vaccination (Merck and Company, Inc., unpublished data). Active and passive surveillance data collected during 6 years of follow-up have indicated that each year, varicella developed in 2.1%-3.6% of the 1,142 children who received earlier lots of vaccine containing 1,000-1,625 PFUs of attenuated virus. Natural varicella attack rates in children 1-9 years of age are an

estimated 8.3%-9.1%; thus, these data represent an estimated 67% (range: 57%-77%) decrease from the total number of expected cases. For up to 3 years of follow-up, varicella developed in 0.2%-1% of 1,164 children who received the current vaccine containing 2,900-9,000 PFUs per year, representing an average 93% decrease from expected rates. The attack rate after household exposure for a subset of 259 persons who received early lots of vaccine decreased by 77% compared with the expected attack rate for unvaccinated persons (attack rate: 20% and 87%, respectively) (45,64; Merck and Company, Inc., unpublished data). In these clinical trials, varicella subsequently developed in substantially fewer children who had postvaccination gpELISA titers of ≥5 U varicella than those children who had postvaccination gpELISA titers of <5 U.

Varicella is substantially less severe among vaccinated persons than unvaccinated persons, who usually have fever and several hundred vesicular lesions (87). For vaccinees in whom varicella has developed, the median number of skin lesions has been <50 (88,89; Merck and Company, Inc., unpublished data). In addition, most vaccinees have been afebrile, have had fewer vesicular lesions, and have had shorter duration of illness than unvaccinated persons. Illnesses associated with vaccine failure are attenuated and have not increased in severity during the 7-10 years of follow-up study.

The rate of disease transmission from vaccinees in whom varicella develops is low for children but has not been studied in adults. In 10 different trials conducted from 1981 through 1989 involving 2,141 vaccinated children, breakthrough infections occurred in 78 vaccinated children during the 1-8 year follow-up period of active surveillance, resulting in secondary transmission to 11 (12.2%) of their 90 vaccinated siblings (89). Illness was mild in both index and secondary case-patients. Transmission to a susceptible mother from a vaccinated child in whom breakthrough disease occurred also has been reported (Merck and Company, Inc., unpublished data).

Varicella virus vaccine provides 70%-90% protection against infection and 95% protection against severe disease for 7-10 years after vaccination. Data are insufficient to evaluate the extent of the protection provided by varicella vaccination against serious complications from varicella (e.g., bacterial infections of skin lesions, pneumonia, and encephalitis) in persons of all ages. However, serious complications are anticipated to be reduced, because data indicate attenuation of common manifestations of disease in vaccinees.

Current data concerning vaccine efficacy and persistence of antibody in vaccinees are based on research that has been conducted when natural VZV infection has been highly prevalent and has not been affected by wide use of the vaccine. Thus, the extent to which the protection provided by vaccination has been increased by boosting from exposure to natural virus and whether longer term immunity may wane as the circulation of natural VZV decreases are unknown.

Transmission of Vaccine Virus

Available data suggest that healthy children are unlikely to transmit vaccine virus to susceptible contacts, but that risk for transmission from vaccinees who are immunocompromised is higher and may be associated with occurrence of rash following vaccination. Risk for transmission of vaccine virus was assessed in siblings of vaccinated children who received placebo themselves (76). During the 8 weeks following vaccination, six (1%) of 439 placebo recipients seroconverted without rash; their

vaccinated siblings also had no rash. Among three of the six children who seroconverted, serologic data suggested that the preparations administered to the assigned vaccine and placebo recipients were mistakenly switched. In addition, varicella developed in three other placebo recipients during months of high varicella incidence (i.e., from December through June); one recipient had had an exposure to natural varicella at school. In another study, no evidence of transmission of vaccine virus was found after vaccinating 37 healthy siblings of 30 immunocompromised children (90). None of the immunocompromised children had rash or demonstrated evidence of humoral or cell-mediated immune responses.

Higher risk for transmission of vaccine virus has been documented among children who have both rash following vaccination and leukemia. Data from one study indicated that varicella virus vaccine infection occurred in 15 (17%) of 88 exposed, healthy siblings of leukemic vaccine recipients; mild rash developed in 11 siblings (91). In one family, tertiary transmission to a second healthy sibling occurred, with rash developing 18 days after rash onset in the secondary case-patient and 33 days after rash onset in the leukemic child. Both healthy siblings had mild rash (i.e., 11 and 40 lesions, respectively), and vaccine virus was isolated from all three case-patients.

These data suggest that healthy, vaccinated persons have a minimal risk for transmitting vaccine virus to their contacts; this risk may be higher in vaccinees in whom a varicella-like rash develops following vaccination. In clinical trials, nonlocalized rash developed in 3.8% of children and 5.5% of adolescents and adults (median: five lesions) after the first injection and 0.9% of adolescents and adults after the second injection.

Herpes Zoster Following Vaccination

The incidence of herpes zoster after varicella vaccination among otherwise healthy children is approximately 18 per 100,000 person years of follow-up (Merck and Company, Inc., unpublished data). A population-based study indicated that the incidence of herpes zoster after natural varicella infection among healthy children was 77 per 100,000 person years. However, these two rates should be compared cautiously, because the latter rate was based on a larger pediatric population that was monitored for a longer period of time than were the vaccinees (92,93). One case of herpes zoster has been reported among adult vaccinees, resulting in an incidence of 12.8 per 100,000 person years. Although unknown, the rate of herpes zoster in unvaccinated adults is expected to be higher than that in adult vaccinees. All of the vaccinees' illnesses were mild and without complications. Wild-type virus was identified in one vaccinated child and one vaccinated adult by using restriction endonuclease analysis in cultures from vesicles, which suggests that some herpes zoster cases in vaccinees may result from antecedent natural varicella infection (Merck and Company, Inc., unpublished data;94).

Vaccine as Postexposure Prophylaxis

No data exist regarding postexposure efficacy of the current varicella virus vaccine. Postexposure prophylaxis of children using previous formulations of varicella virus vaccine has been conducted in two controlled studies. In Japan (95) and the United States (79), protective efficacy was $\geq 90\%$ when children were vaccinated within

Cost Benefit of Vaccine

A recent cost-effectiveness study (96) was performed using current estimates of morbidity and mortality (CDC, unpublished data), mathematical modeling of the projected impact of vaccination (97), and current direct and indirect costs. Unlike a previous study published in 1985 (98), the recent analysis accounted for potential changes in the frequency and severity of varicella-related complications resulting from expected changes in the epidemiology and age distribution of varicella following widespread use of varicella virus vaccine. Additional efficacy data for 1985-1993 were available, and empiric data on medical utilization and costs of work-loss resulting from varicella were used. The results of this study, which were determined using an estimated cost of \$35 per dose of vaccine and \$5 for vaccine administration, indicated a savings of \$5.40 for each dollar spent on routine vaccination of preschool-age children when direct and indirect costs were considered. When only direct medical costs were considered, the benefit-cost ratio was 0.90:1. Benefit-cost ratios were only slightly lower when lower estimates of the short-term and long-term effectiveness of the vaccine were used.

DISTRIBUTION, HANDLING, AND STORAGE OF VACCINE

To maintain potency, the lyophilized vaccine must be stored frozen at an average temperature of $\leq 5^\circ\text{F}$ ($\leq -15^\circ\text{C}$). Household freezers manufactured since the mid-1980s are designed to maintain temperatures from -4°F (-20°C) to 5°F (-15°C). When tested, VARIVAX® has remained stable in frost-free refrigerators. Refrigerators with ice compartments that are either not tightly enclosed or enclosed with unsealed, uninsulated doors (e.g., small, dormitory-style refrigerators) may not meet temperature requirements. Regardless of the type of freezer, providers should check the adequacy of their freezer by verifying its temperature before obtaining vaccine.

The diluent should be stored separately either at room temperature or in the refrigerator. The vaccine should be reconstituted according to the directions in the package insert and only with the diluent supplied with the vaccine, which does not contain preservative or other antiviral substances that could inactivate the vaccine virus. Once reconstituted, the vaccine should be used immediately to minimize loss of potency. The vaccine should be discarded if not used within 30 minutes after reconstitution.

Handling of Vaccine Within a Clinic and for Clinics That do not Have Adequate Facilities to Store Vaccine

When an immunization session is being held at a site distant from the freezer in which the vaccine is stored, the needed number of vaccine vials for the immunization session should be stored in a suitable container (i.e., the original shipping container or a comparable container with a properly fitting lid) with an adequate quantity of dry ice (i.e., a minimum of 6 lbs/box), so that dry ice would remain if any unreconstituted vaccine must be returned to the freezer. Dry ice, when placed in a suitable container, will maintain a temperature of 5°F (-15°C) or colder.

When optimal handling conditions are not feasible because of the location of the freezer storage area or concern for security of the room where vaccines are administered within a clinic, or when vaccine must be transported to a clinic site distant from the freezer storage area, minimal potency can be maintained if varicella virus vaccine

s stored continuously for up to 72 hours at temperatures of 36–46 F (2–8 C). This vaccine should be discarded if not used within 72 hours of placing it into storage.*

Minimizing Wastage of Vaccine

Vaccine wastage can be minimized by accurately determining the number of doses needed for clinics that do not have adequate freezer-storage facilities. To ensure maximal vaccine potency, smaller shipments of vaccine should be ordered more frequently—preferably at least once every 3 months. Vaccine lots with a longer expiration period (i.e., >12 months to expiration) should be selected for use in clinics that do not have adequate facilities to store vaccine.

Transfer of Vaccine Between Clinic Sites

When transferring vaccine between clinic sites is required (e.g., when supply must be adjusted), the vaccine should be packed in the manufacturer's shipping container or a container with comparable insulating qualities using appropriate quantities of dry ice (e.g., a minimum of 6 lbs/box). Residual dry ice should be available at the receiving site. If dry ice is not available, the vaccine should be discarded unless a temperature recorder has been included in the transport box; if the temperature has been ≤36–46 F (≤2–8 C) for up to 72 hours, the vaccine can be used within 72 hours of removal from the freezer-storage area.

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF VARICELLA VIRUS VACCINE

Persons <13 Years of Age

Varicella virus vaccine has been approved for use among healthy children 12 months–12 years of age. Children in this age group should receive one 0.5-mL dose of vaccine subcutaneously.

Children who have a reliable history of varicella are considered immune, and those who do not have such a history or who have an uncertain history of varicella are considered susceptible. Serologic testing of children before vaccination is not warranted because a) most children 12 months–12 years of age who do not have a clinical history of varicella are susceptible and b) the vaccine is well tolerated in seropositive persons.

12–18 Months of Age. All children should be routinely vaccinated at 12–18 months of age. Varicella virus vaccine may be administered to all children at this age—regardless of a history of varicella; however, vaccination is not necessary for children who have reliable histories of varicella. Varicella virus vaccine preferably should be administered routinely to children at the same time as measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. Varicella virus vaccine is safe and effective in healthy children ≥12 months of age when administered at the same time as MMR vaccine at separate sites and with separate syringes or when administered separately ≥30 days apart. The number and types of adverse events in children who have received VARIVAX® and MMR concurrently have not differed from those in children who have been administered the vaccines at different visits (Merck and Company, Inc., unpublished data). Data concerning the effect of simultaneous administration of VARIVAX® with various

combinations of MMR-, diphtheria and tetanus toxoids and pertussis (DTP)-, and *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-containing vaccines have not yet been published. However, data regarding simultaneous administration of an investigational quadrivalent vaccine containing varicella (MMR-II V™) with diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) and Hib vaccines suggest that no notable interactions exist between varicella and any other vaccines that are routinely administered to young children (e.g., measles, mumps, rubella, diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus influenzae* type b vaccines). Furthermore, the simultaneous administration of most widely used live, attenuated and inactivated vaccines has not resulted in impaired antibody response or an increased rate of adverse events. Therefore, varicella virus vaccine may be administered simultaneously with all of the vaccines recommended for children 12–18 months of age. Simultaneous administration is particularly important when health-care providers anticipate that, because of certain factors (e.g., previously missed vaccination opportunities), a child may not return for subsequent vaccination.

19 Months–12 Years of Age. Varicella vaccine is recommended for all susceptible children by their 13th birthday. After 12 years of age, natural varicella is more severe and complications are more frequent. Recently, ACIP recommended establishing a routine immunization visit at 11–12 years of age to review immunization status and to administer necessary vaccinations (99). Although vaccine may be administered at any time after 18 months of age, varicella virus vaccine should be administered to susceptible children during this routine visit.

Persons ≥13 Years of Age

Varicella vaccine is approved for use among healthy adolescents and adults. Because natural VZV infection can be severe in older adolescents and adults, varicella immunity is desirable in these age groups. Persons ≥13 years of age should be administered two 0.5-mL doses of vaccine, subcutaneously, 4–8 weeks apart. If >8 weeks elapse following the first dose, the second dose can be administered without restarting the schedule.

Persons ≥13 years of age who have reliable histories of varicella are considered immune. Those who do not have such histories are considered susceptible and can be tested to determine immune status or can be vaccinated without testing. Because 71%–93% of adults who do not have a reliable history of varicella are actually immune (1,26,42,46,47), serologic testing before vaccination is likely to be cost effective for both adults and adolescents (100).

Adolescents and adults should be assessed for varicella immune status, and those who are susceptible should be vaccinated. Priority should be given to vaccination of susceptible adolescents and adults who are at high risk for exposure and for transmitting disease; specific assessment efforts are targeted to these persons (Box 1).

Health-Care Workers*

All susceptible health-care workers should ensure that they are immune to varicella. In health-care institutions, serologic screening of personnel who have a negative or uncertain history of varicella is likely to be cost effective.

*For information regarding use of vaccine inadvertently exposed to conditions not addressed

*The recommendations for health-care workers were prepared jointly by ACIP and the Hospital

Routine testing for varicella immunity after two doses of vaccine is not necessary for the management of vaccinated health-care workers who may be exposed to varicella, because 99% of persons are seropositive after the second dose. Seroconversion, however, does not always result in full protection against disease. Testing vaccinees for seropositivity immediately after exposure to VZV is a potentially effective strategy for identifying persons who remain at risk for varicella. Prompt serologic results may be obtained using the LA test. Varicella is unlikely to develop in persons who have detectable antibody; persons who do not have such antibody can be retested in 5–6 days to determine if an anamnestic response is present, in which case development of disease is unlikely. Persons who remain susceptible may be furloughed. Alternatively, persons can be monitored daily to determine clinical status and then furloughed at the onset of manifestations of varicella. Institutional guidelines are needed for the management of exposed vaccinees who do not have detectable antibody and for persons who develop clinical varicella.

More information is needed concerning the risk for transmission of vaccine virus from vaccinees in whom varicella-like rash develops following vaccination. On the basis of available data, the risk appears to be minimal, and the benefits of vaccinating susceptible health-care workers outweigh this potential risk. As a safeguard, institutions may wish to consider precautions for personnel in whom rash develops

OX 1. Vaccination of persons ≥13 years of age

- Vaccination is recommended for susceptible persons who have close contact with persons at high risk for serious complications (e.g., health-care workers and family contacts of immunocompromised persons).
- Vaccination should be considered for susceptible persons in the following groups who are at high risk for exposure:
 - a) Persons who live or work in environments in which transmission of VZV is likely (e.g., teachers of young children, day-care employees, and residents and staff in institutional settings).
 - b) Persons who live or work in environments in which varicella transmission can occur (e.g., college students, inmates and staff of correctional institutions, and military personnel).
 - c) Nonpregnant women of childbearing age. Vaccination of women who are not pregnant—but who may become pregnant in the future—will reduce the risk for VZV transmission to the fetus. Varicella immunity may be ascertained at any routine health-care visit or in any setting in which vaccination history may be reviewed (e.g., upon college entry). Women should be asked if they are pregnant and advised to avoid pregnancy for 1 month following each dose of vaccine.
 - d) International travelers. Vaccination should be considered for international travelers who do not have evidence of immunity to VZV (e.g., serologic tests), especially if the traveler expects to have close personal contact with local populations, because varicella is endemic in most countries.
- Vaccination of other susceptible adolescents and adults is desirable and may be offered during routine health-care visits.

following vaccination and for other vaccinated personnel who will have contact with susceptible persons at high risk for serious complications.

Vaccination should be considered for unvaccinated health-care workers who are exposed to varicella and whose immunity is not documented. However, because the protective effects of postexposure vaccination are unknown, persons vaccinated after an exposure should be managed in the manner recommended for unvaccinated persons.

Household Contacts of Immunocompromised Persons

Immunocompromised persons are at high risk for serious varicella infections. Disseminated disease occurs in approximately 30% of such persons who have primary infection. Vaccination of household contacts provides protection for immunocompromised persons by decreasing the likelihood that wild-type varicella virus will be introduced into the household. Vaccination of household contacts of immunocompromised persons theoretically may pose a minimal risk of transmission of vaccine virus to immunocompromised persons, although in one study, no evidence of transmission of vaccine virus was found after vaccinating 37 healthy siblings of 30 children with malignancy. Available data indicate that disease caused by vaccine virus in immunocompromised persons is milder than wild-type disease and can be treated with acyclovir. More information is needed concerning the risk for transmission of the vaccine virus from both vaccinees who have and who do not have varicella-like rash following vaccination. On the basis of available data, the benefits of vaccinating susceptible household contacts of immunocompromised persons outweigh the potential risk for transmission of vaccine virus to immunocompromised contacts.

VACCINE-ASSOCIATED ADVERSE EVENTS

Varicella virus vaccine has been well tolerated when administered to >11,000 healthy children, adolescents, and adults during clinical trials. Inadvertent vaccination of persons immune to varicella has not resulted in an increase in adverse events. In a double-blind, placebo-controlled study of 914 healthy, susceptible children and adolescents (76), pain and redness at the injection site were the only adverse events that occurred significantly more often ($p < 0.05$) in vaccine recipients than in placebo recipients.

Persons 12 Months–12 Years of Age

In uncontrolled clinical trials of approximately 8,900 healthy children (Merck and Company, Inc., package insert) who were administered one dose of vaccine and then monitored for up to 42 days, 14.7% developed fever (i.e., oral temperature $\geq 102^\circ\text{F}$ [$\geq 39^\circ\text{C}$]); these febrile episodes occurred throughout the 42-day period and were usually associated with intercurrent illness. A total of 19.3% of vaccine recipients had complaints regarding the injection site (e.g., pain/soreness, swelling, erythema, rash, pruritus, hematoma, induration, and stiffness), 3.4% had a mild, varicella-like rash at the injection site consisting of a median number of two lesions and occurring at a peak of 8–19 days postvaccination, and 3.8% had a nonlocalized, varicella-like rash consisting of a median number of five lesions and occurring at a peak of 5–26 days postvaccination. Febrile seizures following vaccination occurred in <0.1% of children; a causal relationship has not been established.

Persons ≥13 Years of Age

In uncontrolled trials of persons ≥13 years of age, approximately 1,600 vaccinees who received one dose and 955 who received two doses of varicella vaccine were monitored for 42 days for adverse events (Merck and Company, Inc., package insert). After the first and second doses, 10.2% and 9.5% of vaccinees, respectively, developed fever (i.e., oral temperature ≥100 F [37.7 C]); these febrile episodes occurred throughout the 42-day period and were usually associated with intercurrent illness. After one and two doses, 24.4% and 32.5% of vaccinees, respectively, had complaints regarding the injection site (e.g., soreness, swelling, erythema, rash, pruritus, hematoma, pyrexia, induration, and numbness); a varicella-like rash at the injection site consisting of a median number of two lesions and occurring at a peak of 6–20 days and 0–6 days postvaccination, respectively, developed in 3% and 1% of vaccinees, respectively; and a nonlocalized rash consisting of a median number of five lesions developed in 5.5% and 0.9% of vaccinees, respectively, and occurred at a peak of 7–11 days and 0–23 days postvaccination, respectively.

Postlicensure Adverse Vaccine Events

During the first 12 months following vaccine licensure, more than 2.3 million doses of vaccine were distributed in the United States. The Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and the vaccine manufacturer have received a limited number of reports of serious medical events occurring within 6 weeks after varicella virus vaccination, including encephalitis (n=4), ataxia (n=7), and erythema multiforme (n=10). Three cases of anaphylaxis have occurred within 10 minutes of vaccination. A causal relationship between the vaccine and these events has not been determined. Potential delayed or underreporting of events to VAERS may have occurred. Physicians and health-care providers are encouraged to report any suspected adverse events that occur after varicella virus vaccination (see Reporting of Adverse Events). Postmarketing surveillance for adverse events will be ongoing.

Reporting of Adverse Events

The National Vaccine Injury Act of 1986 (101) requires physicians and other health-care providers who administer vaccines to maintain permanent immunization records and to report occurrences of adverse events for selected vaccines. Although the Act currently does not apply to varicella virus vaccine, the same recording and reporting requirements should be followed. Serious adverse events (i.e., all events requiring medical attention), regardless of whether they are suspected to have been caused by varicella virus vaccine, should be reported to VAERS. VAERS forms and instructions are available in the *FDA Drug Bulletin* and the *Physicians' Desk Reference* or by calling the 24-hour VAERS information recording (telephone: [800] 822-7967).

CONTRAINDICATIONS AND PRECAUTIONS

Allergy to Vaccine Components

The administration of live varicella virus vaccine rarely results in hypersensitivity. The information in the package insert should be carefully reviewed before vaccine is administered; vaccination is contraindicated for persons who have a history of ana-

vaccine does not contain preservatives or egg protein—substances that have caused hypersensitive reactions to other vaccines. Varicella virus vaccine should not be administered to persons who have a history of anaphylactic reaction to neomycin. Neomycin allergy is usually manifested as a contact dermatitis, which is a delayed-type immune response rather than anaphylaxis. For persons who experience such a response, the adverse reaction, if any, would be an erythematous, pruritic nodule or papule present 48–96 hours after vaccination. A history of contact dermatitis to neomycin is not a contraindication to receiving varicella virus vaccine.

Illness

Vaccination of persons who have severe illness should be postponed until recovery. The decision to delay vaccination depends on the severity of symptoms and on the etiology of the disease. Vaccine can be administered to susceptible children who have mild illnesses with or without low-grade fever (e.g., diarrhea or upper-respiratory infection) (102). Studies suggest that failure to vaccinate children with minor illnesses can impede vaccination efforts (103).

Although no data exist regarding whether either varicella or live varicella virus vaccine exacerbates tuberculosis, vaccination is not recommended for persons who have untreated, active tuberculosis. Tuberculin skin testing, however, is not a prerequisite for varicella vaccination.

Altered Immunity

Varicella virus vaccine is not licensed for use in persons who have any malignant condition, including blood dyscrasias, leukemia, lymphomas of any type, or other malignant neoplasms affecting the bone marrow or lymphatic systems. However, vaccine is available to any physician free of charge from the manufacturer* through a research protocol (104) for use in patients who have acute lymphoblastic leukemia (ALL) who a) are 12 months–17 years of age, b) have disease that has been in remission for at least 12 continuous months, c) have a negative history of varicella disease, d) have a peripheral blood-lymphocyte count of >700 cells/mm³, and e) have a platelet count of >100,000 cells/mm³ within 24 hours of vaccination. The vaccine is well tolerated, immunogenic, and protective in children who meet these criteria (105–110). The most common reaction to the vaccine in patients who have ALL is a mild to moderate varicella-like rash (i.e., two to 200 lesions), which occurs in approximately 5% of children who have completed their chemotherapy before vaccination and 40% of vaccinees on maintenance chemotherapy (106).

Varicella virus vaccine should not be administered to persons who have primary or acquired immunodeficiency, including immunosuppression associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or other clinical manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infections, cellular immunodeficiencies, hypogammaglobulinemia, and dysgammaglobulinemia. The use of varicella virus vaccine in persons who are infected with HIV has not been studied; therefore, vaccination of these persons is not recommended, although routine screening for HIV before

*The physician must provide information requested in the protocol, and the protocol and consent form for the study must be approved by the institution's Investigational Review Board. Information may be obtained about eligibility from the VARIVAX® Coordinating Center, BioPharm Clinical Services, Inc., 4 Valley Square, Blue Bell, PA 19422; telephone (215) 283-0897.

vaccination also is not recommended. The use of varicella virus vaccine in HIV-infected children is being investigated. If inadvertent vaccination of HIV-infected persons results in clinical disease, the use of acyclovir may modify the severity of disease.

Varicella virus vaccine should not be administered to persons who have a family history of congenital or hereditary immunodeficiency in first-degree relatives (e.g., parents and siblings) unless the immune competence of the potential vaccine recipient has been clinically substantiated or verified by a laboratory.

Varicella virus vaccine should not be administered to persons receiving immunosuppressive therapy—except children who have ALL in remission, as previously described. Such persons are more susceptible to infections than healthy persons. Administration of live, attenuated varicella virus vaccine can result in a more extensive vaccine-associated rash or disseminated disease in persons receiving immunosuppressive doses of corticosteroids (111). This contraindication does not apply to persons who are receiving corticosteroid-replacement therapy.

Children Who Have Conditions That Require Steroid Therapy

No data have been published concerning whether susceptible children receiving only inhaled doses of steroids can be vaccinated safely. However, most experts concur, on the basis of clinical experience, that vaccination of these children is safe. Susceptible children who are receiving systemic steroids for certain conditions (e.g., asthma) and who are not otherwise immunocompromised can be vaccinated if they are receiving <2 mg/kg of body weight or a total of 20 mg/day of prednisone or its equivalent. Antibody status should be assessed 6 weeks postvaccination, and children who have not seroconverted should be revaccinated. Some experts suggest withholding steroids for 2–3 weeks following vaccination when possible. Data from one study conducted in Japan indicated that children taking steroids for nephrosis were vaccinated safely when the steroids were suspended for 1–2 weeks before vaccination, although no serious reactions occurred among children vaccinated when steroid therapy was not suspended (112). Children who are receiving high doses of systemic steroids (i.e., ≥2 mg/kg prednisone) for ≥2 weeks may be vaccinated after steroid therapy has been discontinued for at least 3 months in accordance with the general recommendations for the use of live-virus vaccines (113); however, withholding steroids for at least 1 month before varicella vaccination is probably sufficient.

Exposure of Immunocompromised Persons to Vaccinees

Healthy persons in whom varicella-like rash develops following vaccination appear to have a minimal risk for transmission of vaccine virus to their close contacts (e.g., family members). Seroconversion has been documented in healthy siblings of healthy vaccinees in whom rash did not develop, although such an occurrence is rare (76). Vaccinees in whom vaccine-related rash develops, particularly health-care workers and household contacts of immunocompromised persons, should avoid contact with susceptible persons who are at high risk for severe complications. If a susceptible, immunocompromised person is inadvertently exposed to a person who has a vaccine-related rash, VZIG need not be administered because disease associated with this type of transmission is expected to be mild.

Recent Administration of Blood, Plasma, or Immune Globulin

Although passively acquired antibody is known to interfere with response to measles and rubella vaccines (114), the effect of the administration of immune globulin (IG) on the response to varicella virus vaccine is unknown. The duration of interference with the response to measles vaccination depends on the dosage and ranges from 3–11 months. Because of the potential inhibition of the response to varicella vaccination by passively transferred antibodies, varicella virus vaccine should not be administered for at least 5 months after administration of blood (except washed red blood cells), plasma, IG, or VZIG (113). In addition, IG and VZIG should not be administered for 3 weeks after vaccination unless the benefits exceed those of vaccination. In such cases, the vaccinee should either be revaccinated 5 months later or tested for immunity 6 months later and then revaccinated if seronegative.

Use of Salicylates

No adverse events associated with the use of salicylates after varicella vaccination have been reported. However, the vaccine manufacturer recommends that vaccine recipients avoid using salicylates for 6 weeks after receiving varicella virus vaccine because of the association between aspirin use and Reye syndrome following varicella. Vaccination with subsequent close monitoring should be considered for children who have rheumatoid arthritis or other conditions requiring therapeutic aspirin because the risk for serious complications associated with aspirin is likely to be greater in children in whom natural varicella disease develops than in children who receive the vaccine containing attenuated VZV. No association has been documented between Reye syndrome and analgesics or antipyretics that do not contain salicylic acid.

Pregnancy

The effects of the varicella virus vaccine on the fetus are unknown; therefore, pregnant women should not be vaccinated. Nonpregnant women who are vaccinated should avoid becoming pregnant for 1 month following each injection. For susceptible persons, having a pregnant household member is not a contraindication to vaccination.

If a pregnant woman is vaccinated or becomes pregnant within 1 month of vaccination, she should be counseled about potential effects on the fetus. Wild-type varicella poses only a very small risk to the fetus (see Prenatal and Perinatal Exposure). Because the virulence of the attenuated virus used in the vaccine is less than that of the wild-type virus, the risk to the fetus, if any, should be even lower. In most circumstances, the decision to terminate a pregnancy should not be based on whether vaccine was administered during pregnancy. The manufacturer, in collaboration with CDC, has established the VARIVAX® Pregnancy Registry to monitor the maternal-fetal outcomes of pregnant women who are inadvertently administered varicella virus vaccine 3 months before or at any time during pregnancy (telephone: [800] 986-8999) (115).

Nursing Mothers

Whether attenuated vaccine VZV is excreted in human milk and, if so, whether an infant could be infected are not known. Most live vaccines have not been

demonstrated to be secreted in breast milk. Attenuated rubella vaccine virus has been detected in breast milk but has produced only asymptomatic infection in the nursing infant. Therefore, varicella virus vaccine may be considered for a nursing mother.

USE OF VZIG FOR POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS

Studies conducted in 1969 indicated that zoster immune globulin (ZIG) (prepared from patients recovering from herpes zoster) prevented clinical varicella in susceptible, healthy children if administered within 72 hours of exposure (116). ZIG also lowered attack rates among immunocompromised persons if administered no later than 96 hours after exposure (116).

VZIG (prepared from plasma obtained from healthy, volunteer blood donors who are identified by routine screening to have high antibody titers to VZV) became available in 1978. Both serologic and clinical evaluations have demonstrated that the product is equivalent to ZIG in preventing or modifying clinical illness in susceptible, immunocompromised persons who are exposed to varicella. VZIG is a sterile, 10%–18% solution of the globulin fraction of human plasma, primarily immunoglobulin G (IgG) in 0.3 M glycine as a stabilizer and 1:10,000 thimerosal as a preservative. VZIG is prepared by using Cohn cold ethanol precipitation, which eliminates hepatitis B virus, HIV, and other known infectious agents from the product. VZIG prepared using an additional viral-inactivation step (the solvent detergent treatment) has recently become available.

Supply

VZIG is produced by the United States Biologics Laboratories (Massachusetts) and is distributed by American Red Cross regional distribution centers and service areas (Appendix). In Massachusetts, VZIG is distributed by the Massachusetts Department of Public Health.

Administration

VZIG provides maximum benefit when administered as soon as possible after the presumed exposure, but it may be effective if administered as late as 96 hours after exposure. The effectiveness of VZIG when administered 96 hours after initial exposure has not been evaluated. VZIG is not recommended for vaccinated persons who were previously seropositive and found to be seronegative following exposure because such persons would be expected to have a mild case; no further benefit would be gained by administering VZIG.

VZIG has not been proven to be useful in treating clinical varicella or herpes zoster or in preventing disseminated zoster and is not recommended for such use. The duration of protection that is provided after administration of VZIG is unknown, but protection should last at least one half-life of the Ig (i.e., approximately 3 weeks). Susceptible persons at high risk for whom varicella vaccination is contraindicated and who are again exposed ≥ 3 weeks after a dose of VZIG should receive another full dose of VZIG.

Dosage

VZIG is supplied in two different dosages—the 125-U vial and the 625-U vial. The recommended dose is 125 U/10 kg (22 lbs) of body weight, up to a maximum of

625 U. The minimum dose is 125 U; fractional doses are not recommended. VZIG administration has not been evaluated as a prophylactic measure in healthy or immunocompromised adults. Therefore, the appropriate dose for prophylaxis in adults cannot be calculated. However, 625 U should be sufficient to modify or prevent infection in healthy adults. Higher doses may be necessary for immunocompromised adults.

VZIG should be administered intramuscularly as directed by the manufacturer. VZIG should never be administered intravenously.

Indications for the Use of VZIG

The decision to administer VZIG to a person exposed to varicella should be based on a) whether the patient is susceptible (either by having a negative history of varicella or by lacking documentation of vaccination), b) whether the exposure is likely to result in infection, and c) whether the patient is at greater risk for complications than the general population. VZIG is costly (i.e., approximately \$90 per 125-U vial or \$400 for persons >40 kg [88 lbs] body weight) and only provides temporary protection. The long-term effects of VZIG on immunity and on the occurrence of herpes zoster are unknown.

For immunocompromised persons, an accurate history of varicella should be obtained before determining immune status and whether to administer VZIG. Immunocompromised persons who do not have histories of disease, but who have low levels of antibody detected by the most sensitive assays, have contracted varicella. Presumably, the low levels of antibody in most of these patients were passively acquired from recent transfusions of blood, blood derivatives, or blood products containing antibody.

Both healthy and immunocompromised children and adults who have positive histories of varicella (except for bone-marrow transplant recipients) can be considered immune (see Recommendations for the Use of Varicella Virus Vaccine). However, varicella may develop in some infants after exposure despite the presence of detectable antibody, although in most circumstances such illness is less severe than the illness occurring in infants who do not have detectable antibody. Therefore, sensitive assays may not be useful in assessing whether clinical disease will develop in neonates or young infants exposed to varicella.

The association between positive histories of varicella in bone-marrow donors and susceptibility to varicella in recipients following transplants has not been adequately studied. Thus, persons who receive bone-marrow transplants should be considered susceptible—regardless of prior history of varicella or varicella vaccination in themselves or in their donors. Bone-marrow recipients in whom varicella or herpes zoster develops following transplantation should subsequently be considered immune.

Types of Exposure

Several types of exposure can place susceptible persons at risk for varicella. Direct contact exposure is defined as >1 hour of direct contact with an infectious person while indoors; substantial exposure for hospital contacts consists of sharing the same hospital room with an infectious patient or prolonged, direct, face-to-face contact with an infectious person (e.g., health-care workers). Brief contacts with an infectious

person (e.g., contact with x-ray technicians or housekeeping personnel) are less likely result in VZV transmission than are more prolonged contacts.

Persons with continuous exposure to household members who have varicella are greatest risk for infection. Varicella develops in approximately 90% of susceptible household contacts. Following household exposure, attack rates among immunocompromised children administered VZIG are 33%–50%. Data are not available for immunocompromised, susceptible persons who were not administered VZIG. The risk of varicella following close contact (e.g., contact with playmates) or hospital exposure is approximately 20% of the risk occurring from household exposure.

The attack rate in healthy neonates who are exposed in utero within 5 days of delivery and administered VZIG after birth is 30%–40%, which is not substantially different from rates reported for neonates who are similarly exposed but not treated with VZIG. However, the occurrence of complications and fatal outcomes is substantially lower for neonates who are treated with VZIG than for those who are not.

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF VZIG

Persons <13 Years of Age

Immunocompromised children. VZIG primarily is used for passive immunization of susceptible, immunocompromised children after substantial exposure to varicella herpes zoster—including children who a) have primary and acquired immunodeficiency disorders, b) have neoplastic diseases, and c) are receiving immunosuppressive treatment.

Data are limited regarding whether routine therapy with intravenous IG yields the persistence of a sufficient amount of passively acquired VZV antibody to protect susceptible, immunocompromised persons who become exposed to VZV. Data from one study indicated that three of 17 HIV-infected children in whom varicella developed were receiving regular intravenous IG and had detectable antibody against varicella (7). One of the three children had been treated with VZIG after two previous exposures to varicella that did not result in disease but was not administered VZIG after an unrecognized exposure, which resulted in varicella. To ensure protection against severe disease, immunocompromised persons receiving intravenous IG should be administered VZIG if exposed to wild-type VZV.

Neonates whose mothers become infected with varicella shortly before delivery. VZIG is indicated for neonates whose mothers have signs and symptoms of varicella within 5 days before and 2 days after delivery. VZIG is probably not necessary for neonates whose mothers have signs and symptoms of varicella >5 days before delivery, because those infants should be protected from severe varicella by transplacentally acquired maternal antibody. No evidence exists suggesting that infants born to mothers in whom varicella develops >48 hours after delivery are at increased risk for serious complications (e.g., pneumonia or death).

Postnatal exposure of neonates. Transmission of varicella in the hospital nursery is rare because most neonates are protected by maternal antibody. Premature infants who have substantial postnatal exposure should be evaluated on an individual basis. The risk for complications of postnatally acquired varicella in premature infants is unknown. Because the immune systems of premature infants may be compromised, administration of VZIG to those who are exposed and born to susceptible mothers

may be prudent. These infants should be considered at risk for as long as they are hospitalized. Premature infants who are <28 weeks' gestation or who weigh ≤1,000 g at birth who are exposed to VZV should receive VZIG, regardless of maternal history, because such infants may not have acquired maternal antibody. Most premature infants of ≥28 weeks' gestation born to immune mothers have enough acquired maternal antibody to protect them from severe disease and complications.

Although infants are at higher risk for serious and fatal complications than are older children, the risk for healthy, full-term infants who develop varicella following postnatal exposure is substantially less than for infants whose mothers were infected 5 days before to 2 days after delivery. VZIG is not recommended for healthy, full-term infants who are exposed postnatally, even if their mothers have no history of varicella infection.

Persons ≥13 Years of Age

Rates of complications and death for immunocompromised adolescents and adults in whom varicella develops are higher than those for healthy adolescents and adults. To prevent complications, immunocompromised persons who are considered susceptible and who have had substantial exposure to varicella should receive VZIG. The rationale for the use of VZIG among adolescent and adult patients routinely treated with intravenous IG (IVIg) is equivalent to that for the use of VZIG among immunocompromised children (see Immunocompromised Children).

Varicella is usually more severe in otherwise healthy adolescents or adults than in healthy children. The decision to administer VZIG to susceptible, healthy adolescents and adults should be made on an individual basis. The objective of using VZIG among healthy adolescents and adults is to modify, rather than to prevent, illness with the hope of inducing lifetime immunity. When deciding whether to administer VZIG, clinicians should consider the patients' health status, the type of exposure, and the likelihood of previous varicella infection. Adults who were older siblings in large families or whose children have had varicella likely are immune. If, after careful evaluation, a healthy, unvaccinated adolescent or adult who has had substantial exposure is determined as being susceptible, VZIG can be considered. If varicella is prevented through the use of VZIG, vaccination should be offered later. As the use of varicella virus vaccine becomes widespread, the demand for VZIG should decrease.

Pregnant women. Pregnant women should be evaluated in the same manner as other adults; however, because such women are at higher risk for severe varicella and complications (8,13,118), VZIG should be strongly considered for susceptible pregnant women who have been exposed. Administration of VZIG to susceptible, pregnant women has not been found to prevent viremia, fetal infection, congenital varicella syndrome, or neonatal varicella. Thus, the primary indication for VZIG in pregnant women is to prevent complications of varicella in the mother, rather than to protect the fetus. VZIG may extend the incubation period of the virus from 10–21 days to ≥28 days. Neonates born to mothers who have signs and symptoms of varicella within 5 days preceding or 2 days after delivery should receive VZIG—regardless of whether the mother received VZIG.

Hospital personnel. Varicella virus vaccine is recommended for all susceptible hospital personnel; widespread use of the vaccine should limit the need for VZIG in this setting. If exposed, hospital personnel who have negative or uncertain histories of

varicella and no history of vaccination should be evaluated in the same manner as other adults. In addition, types of exposure and histories of prior exposure to patients with varicella should be considered before administration of VZIG. Serologic testing also may help in assessing whether to administer VZIG and in determining whether work restrictions are necessary during the incubation period. In general, the same control measures apply—regardless of whether susceptible personnel or patients receive VZIG. Because VZIG can prolong the incubation period of the virus, the period of removal from direct patient contact should be extended at least 1 week.

VZIG-ASSOCIATED ADVERSE EVENTS AND PRECAUTIONS

The most frequent adverse reaction following VZIG administration is local discomfort at the injection site. Pain, redness, and swelling occur at the injection site in approximately 1% of persons. Less frequent adverse events include gastrointestinal symptoms, malaise, headache, rash, and respiratory symptoms, which occur in approximately 0.2% of recipients. Severe events, such as angioneurotic edema and anaphylactic shock, are rare (i.e., occurring in approximately <0.1% of recipients).

VZIG may be indicated for patients who have severe thrombocytopenia or any other coagulation disorder that would ordinarily be a contraindication to intramuscular injections. In this circumstance, the expected benefits of administering this biologic usually outweigh the risks.

FUTURE CONCERNS

As the use of varicella virus vaccine increases, the epidemiologic features of the disease are expected to change. The circulation of wild-type VZV is not currently affected by the use of the vaccine. Under present conditions, antibody to varicella has been demonstrated to persist for 6–10 years following vaccination in children; however, the extent to which longer-term immunity may wane is unknown. The importance of immunologic boosting following exogenous reexposure to VZV to the long-term persistence of both humoral and cell-mediated immunity to varicella is unknown. The significance of the loss of natural boosting in relation to the incidence of herpes zoster in persons who were vaccinated or exposed to wild-type virus is also unknown. Increased antibody levels have been observed in vaccinees following exposure to natural varicella; however, opportunities for immunologic boosting will be greatly reduced with widespread use of the vaccine. Revaccination 4–6 years after initial vaccination also has resulted in a boost in antibody levels. In addition, the changes in epidemiology of varicella resulting from the widespread use of vaccine in younger children are expected to decrease the circulation of wild-type virus and may establish a population of older children who were neither vaccinated nor exposed to wild-type virus, eventually resulting in a population of adults who are susceptible to varicella. School requirements for varicella immunization are possible mechanisms to ultimately prevent an increase in the population of susceptible adults. To foster more rapid control of varicella and achieve high immunity levels, state legislatures may consider including varicella vaccination in their requirements for entry into school and lead Start or day care programs. Before instituting these or other such requirements, the distribution of and access to varicella virus vaccine should be determined as

adequate to accomplish universal vaccination of those children subjected to the requirements.

The need for any changes in vaccine use will be determined by both postmarketing surveillance (conducted by the manufacturer of the vaccine) and ongoing surveillance (conducted by CDC). Presently, only 4%–5% of expected cases of varicella are reported annually to NNDSS. Enhanced surveillance, focused on improvement in the proportion of cases reported and the type of information obtained (including vaccination status), is needed to monitor the impact of vaccination on the incidence of varicella, the age distribution and other demographic features of infected persons, and the associated morbidity and mortality. Several active-surveillance sites have been established to provide this information until the widespread use of the vaccine reduces incidence to a manageable level and varicella becomes a nationally reportable disease.

Acknowledgment

The authors thank the following former members of the Advisory Committee on Immunization Practices and the associated liaison groups who were members of the Varicella Working Group: Barbara A. DeBuono, M.D., State of New York Department of Health, New York, NY; Kathryn M. Edwards, M.D., Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN; Anne A. Gershon, M.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY; Caroline B. Hall, M.D., American Academy of Pediatrics, Rochester, NY; Edward A. Mortimer, Jr., M.D., American Medical Association, Cleveland, OH; Georges Peter, M.D., American Academy of Pediatrics, Providence, RI; and Ronald C. Van Buren, M.D., American Academy of Family Physicians, Columbus, OH.

Summary of Recommendations for Varicella Vaccination

PERSONS <13 YEARS OF AGE

- Persons of this age group should receive one 0.5-mL dose of vaccine subcutaneously.
- Children who have not been vaccinated previously and who lack a reliable history of varicella infection are considered susceptible.

12–18 Months of Age

- All children should be routinely vaccinated at 12–18 months of age. Varicella virus vaccine may be administered to all children at this age regardless of prior history of varicella; however, vaccination is not necessary for children who have reliable histories of varicella.

19 Months–12 Years of Age

- Varicella vaccine is recommended for immunization of all susceptible children by the 13th birthday.
- Varicella virus vaccine should be administered to susceptible children during the routine immunization visit at 11–12 years of age but may be administered at any time during childhood.

PERSONS ≥13 YEARS OF AGE

- Persons in this age group should be administered two 0.5-mL doses of vaccine, subcutaneously, 4–8 weeks apart.
- Vaccination is recommended for susceptible persons who have close contact with persons at high risk for serious complications (e.g., health-care workers and family contacts of immunocompromised persons).
- Vaccination should be considered for susceptible persons in the following groups who are at high risk for exposure:
 - a) Persons who live or work in environments in which transmission of VZV is likely (e.g., teachers of young children, day-care employees, and residents and staff in institutional settings).
 - b) Persons who live or work in environments in which varicella transmission can occur (e.g., college students, inmates and staff of correctional institutions, and military personnel).
 - c) Nonpregnant women of childbearing age. Vaccination of women who are not pregnant—but who may become pregnant in the future—will reduce the risk for VZV transmission to the fetus. Varicella immunity may be ascertained at any routine health-care visit or in any setting in which vaccination history may be reviewed (e.g., upon college entry). Women should be asked if they are pregnant and advised to avoid pregnancy for 1 month following each dose of vaccine.

Summary of Recommendations for Varicella Vaccination — Continued

- d) International travelers. Vaccination should be considered for international travelers who do not have evidence of immunity to VZV (e.g., serologic tests), especially if the traveler expects to have close personal contact with local populations, because varicella is endemic in most countries.
- Vaccination of other susceptible adolescents and adults is desirable and may be offered during routine health-care visits.

References

1. Kelly PW, Petrucci BP, Stehr-Green P, Erickson RL, Mason CJ. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections: a national serosurvey of US Army recruits. *JAMA* 1991;266:2724-9.
2. Longfield JN, Winn RE, Gibson RL, Juchau SV, Hoffman PV. Varicella outbreak in army recruits from Puerto Rico. Varicella susceptibility in a population from the tropics. *Arch Intern Med* 1990; 150:970-3.
3. Hurwitz EJ, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. *New Engl J Med* 1985;313:849-57.
4. Remington RL, Rowley D, McGee H, et al. Decreasing trends in Reye's syndrome and aspirin use in Michigan. *Pediatrics* 1986;77:93-8.
5. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;336:1167-71.
6. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:146-50.
7. Gershon AA, Raker R, Steinberg S, Topf-Olstein B, Drusin LM. Antibody to varicella-zoster virus in parturient women and their offspring during the first year of life. *Pediatrics* 1976; 58:692-6.
8. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;314:1542-6.
9. Brunell PA, Kotchmar GS. Zoster in infancy: failure to maintain virus latency following intrauterine infection. *J Pediatr* 1981;98:71-3.
10. Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus, and the newborn: problems in management. *J Infect Dis* 1992;166(suppl 1):S42-7.
11. Laforet EG, Lynch C. Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl J Med* 1947;236:534-7.
12. Enders G. Varicella-zoster virus infection in pregnancy. *Prog Med Virol* 1984;29:166-96.
13. Balducci J, Rodis JF, Rosengren S, Vintzileos AM, Spivey G, Vosseller C. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:5-6.
14. 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;343:1548-50.
15. Pastuszak AL, Levy M, Shick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-5.
16. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risks reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215-7.
17. Brunell PA. Fetal and neonatal varicella-zoster infections. *Semin Perinatol* 1983;7:47-56.
18. Miller E, Craddock-Watson JE, Ridehalgh MKS. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; ii:371-3.
19. Meyers JD, MacQuarrie MB, Merigan TC, Jennison MH. Nosocomial varicella: part 1—outbreak in oncology patients at a children's hospital. *West J Med* 1979;130:196-9.
20. Morens DM, Bregman DJ, West CM, et al. An outbreak of varicella-zoster virus infection among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;93:414-9.
21. Baltimore RS. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit. *Yale J Biol Med* 1984;57:185-97.
22. Gustafson TL, Shehab Z, Brunell PA. Outbreak of varicella in a newborn intensive care nursery. *Am J Dis Child* 1984;138:548-50.
23. Hyams PJ, Stuewe MCS, Heitzer V. Herpes zoster causing varicella (chickenpox) in hospital employees: cost of a casual attitude. *Am J Infect Control* 1984;12:2-5.
24. Shehab ZM, Brunell PA. Susceptibility of hospital personnel to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1984;150:786.
25. Weitekamp MR, Schan P, Aber RC. An algorithm for the control of nosocomial varicella-zoster virus infection. *Am J Infect Control* 1985;13:193-8.
26. Alter SJ, Hammond JA, McVey CJ, Myers MG. Susceptibility to varicella-zoster virus among adults at high risk for exposure. *Am J Infect Control* 1986;7:448-51.
27. Krasinski K, Holzman RS, LaCouture R, Florman A. Hospital experience with varicella-zoster virus. *Infect Control* 1986;7:312-6.
28. Haiduvén-Griffiths D, Fecko H. Varicella in hospital personnel: a challenge for the infection control practitioner. *Am J Infect Control* 1987;15:207-11.
29. Weber DJ, Rutala WA, Parham C. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. *Am J Public Health* 1988;78:19-23.
30. Garner JS. Guidelines for isolation precautions in hospitals. *Infect Cont Hosp Epid* 1996;17:54-80.
31. Asano Y, Iwayama S, Miyata T, et al. Spread of varicella in hospitalized children having no direct contact with an indicator zoster case and its prevention by a live vaccine. *Biken J* 1980; 23:157-61.
32. Leclair JM, Zaia JA, Levine MJ, Congdon RG, Goldmann DA. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J Med* 1980;302:450-3.
33. Gustafson TL, Lavelly GB, Brawner ER, Hutcheson RH, Wright PF, Schaffner W. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics* 1982;70:550-6.
34. Josephson A, Gombert ME. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *J Infect Dis* 1988;158:238-41.
35. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital room. *J Infect Dis* 1994;169:91-4.
36. Myers MG, Rasley DA, Hierholzer WJ. Hospital infection control for varicella zoster virus infection. *Pediatrics* 1982;70:199-202.
37. Anderson JD, Bonner M, Scheifele DW, Schneider BC. Lack of spread of nosocomial varicella in a pediatric hospital with negative pressure ventilated patient rooms. *Am J Infect Control* 1985;6:120-1.
38. Sayre MR, Lucid EJ. Management of varicella-zoster virus-exposed hospital employees. *Ann Emerg Med* 1987;16:421-4.
39. Preblud SR. Nosocomial varicella: worth preventing but how? *Am J Public Health* 1988;78:13-5.
40. Stover BH, Cost KM, Hamm C, Adams G, Cook LN. Varicella exposure in a neonatal intensive care unit: case report and control measures. *Am J Infect Control* 1988;16:167-72.
41. Lipton SV, Brunell PA. Management of varicella exposure in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1989;261:1782-4.
42. Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J Hosp Infect* 1990;15:347-51.
43. Josephson A, Karanfil L, Gombert ME. Strategies for the management of varicella-susceptible healthcare workers after a known exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:309-13.
44. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Lond* 1965;58:9-20.
45. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-76.
46. Struewing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am J Public Health* 1993;83:1717-20.
47. McKinney WP, Horowitz MM, Battiola RJ. Susceptibility of hospital-based health care personnel to varicella-zoster virus infections. *Am J Infect Control* 1989;17:26-30.
48. Weller TH. Varicella and herpes zoster. In: Lennette EH, Schmidt NJ, eds. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 1979:375-98.
49. Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster antigens measured by indirect immunofluorescence. *J Infect Dis* 1974;130:669-72.
50. Zaia JA, Oxman MN. Antibody to varicella-zoster virus-induced membrane antigen: immunofluorescence assay using monodisperse glutaraldehyde-fixed target cells. *J Infect Dis* 1977;136:519-30.
51. Schmidt NJ, Lennette EH, Woodie JD, Ho HH. Immunofluorescent staining in the laboratory diagnosis of varicella-zoster infections. *J Lab Clin Med* 1965;66:403-12.
52. Asano Y, Albrecht P, Vujcic LK, Quinnan GV Jr, Takahashi M. Evaluation of humoral immunity to varicella-zoster virus by an enhanced neutralization test and by the fluorescent antibody to membrane antigen test. *Arch Virol* 1983;75:225-8.
53. Furukawa T, Plotkin SA. Indirect hemagglutination test for varicella-zoster infection. *Infect Immun* 1972;5:835-9.

54. Wreghitt TG, Tedder RS, Nagington J, Ferns RB. Antibody assays for varicella virus: comparison of competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), competitive radioimmunoassay (RIA), complement fixation, and indirect immuno-fluorescence assays. *J Med Virol* 1984;13:361-70.
55. Demmler GJ, Steinberg SP, Blum G, Gershon AA. Rapid enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibody to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1988;157:211-2.
56. LaRussa P, Steinberg S, Waithe E, Hanna B, Holzman P. Comparison of five assays for antibody to varicella-zoster virus and the fluorescence-antibody-to-membrane-antigen test. *J Clin Microbiol* 1987;25:2059-62.
57. Bogger-Goren S, Baba K, Hurley P, Yabuuchi H, Takahashi M, Ogra PL. Antibody response to varicella-zoster virus after natural or vaccine-induced infection. *J Infect Dis* 1982;146:260-5.
58. Provost PJ, Krah DL, Kuter BJ, et al. Antibody assays suitable for assessing immune responses to live varicella vaccine. *Vaccine* 1991;9:111-6.
59. Steinberg SP, Gershon AA. Measurement of antibodies to varicella-zoster virus by using a latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 1991;29:1527-9.
60. Gershon AA, LaRussa PS, Steinberg SP. Detection of antibody to varicella zoster virus using the latex agglutination assay. *Clin Diag Virol* 1994;2:271-8.
61. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children—a collaborative study. *J Pediatr* 1982;101:622-5.
62. Balfour HH Jr. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunosuppressed children. *J Pediatr* 1984;104:134-6.
63. Nyerger G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. *J Infect Dis* 1988;157:309-13.
64. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;116:633-9.
65. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539-44.
66. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr* 1992;120:627-33.
67. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC III. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. *Ann Intern Med* 1992;117:358-63.
68. Feder HM Jr. Treatment of adult chickenpox with oral acyclovir. *Arch Intern Med* 1990;150:2061-5.
69. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993;91:674-6.
70. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988;85(suppl):84-9.
71. Famciclovir for herpes zoster. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1994;36:97-8.
72. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92:219-22.
73. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993;69:639-42.
74. Conway SP. Commentary. *Arch Dis Child* 1993;69:639-43.
75. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
76. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984;310:1409-15.
77. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991;9:643-7.
78. Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, et al. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: further clinical and laboratory assessment. *JAMA* 1985;254:2435-9.
79. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986;78(suppl):748-56.
80. Arbeter AM, Starr SE, Preblud SR, et al. Varicella vaccine trials in healthy children: a summary of comparative and follow-up studies. *Am J Dis Child* 1984;138:434-8.
81. Johnson CE, Shurin PA, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. Live attenuated varicella vaccine in healthy 12 to 24 month old children. *Pediatrics* 1989;81:512-8.

82. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials 1987-1989. *Pediatrics* 1991;87:604-10.
83. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, et al. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1988;158:132-7.
84. Johnson CE, Kumar ML, Rome LP, Fattlar DC, Stancin T. Varicella antibody persistence and reinfections six years post vaccination [Abstract]. *Pediatr Res* 1992;31.
85. Asano Y, Nagai T, Miyata T, et al. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 1985;75:667-71.
86. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994;94:524-6.
87. Bernstein HH, Rothstein EP, Pennridge Pediatric Associates, et al. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993;92:833-7.
88. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:19-23.
89. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993;91:17-22.
90. Diaz PS, Au D, Smith S. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 1991;87:166-70.
91. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990;116:185-9.
92. White CJ. Letters to the editor. *Pediatrics* 1992;318:354.
93. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
94. Hammerschlag MR, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb LD. Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989;160:535-7.
95. Asano Y, Hirose S, Iwayama S, Miyata T, Yazaki T, Takahashi M. Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. *Biken J* 1982;25:43-5.
96. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for U.S. Children. *JAMA* 1994;271:375-81.
97. Halloran ME, Cochi SL, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children. *Am J Epidemiol* 1994;140:81-104.
98. Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med J* 1985;61(suppl):17-22.
99. CDC. Adolescent immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996 (in press).
100. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME, Black SB, Shinefield HR. Cost effectiveness of varicella sero-testing vs. presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics* 1995;95:632-8.
101. CDC. National Childhood Vaccine Injury Act: requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. *MMWR* 1988;37:97-100.
102. Dennehy PH, Saracen CL, Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine of children with upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1994;94:514-6.
103. Farizo KM, Stehr-Green PA, Markowitz LE, Patriarca PA. Vaccination levels and missed opportunities for measles vaccination: a record audit in a public pediatric clinic. *Pediatrics* 1992;89:589-92.
104. CDC. Change in source of information: availability of varicella vaccine for children with acute lymphocytic leukemia. *MMWR* 1993;42:499.
105. Brunell PA, Shehab Z, Geiser C, Waugh JE. Administration of live varicella vaccine to children with leukemia. *Lancet* 1982;2:1069-73.
106. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy for children with leukemia in remission. *JAMA* 1984;252:355-62.

107. Gershon AA, Steinberg SP, Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989;320:892-7.
108. Arbeter A, Granowetter L, Starr S, Lange B, Wimmer R, Plotkin S. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990;85:338-44.
109. Gershon AA, Steinberg SP, Galasso G, et al. Live attenuated varicella vaccine in children with leukemia in remission. *Biken J* 1984;27:77-81.
110. Brunell PA, Geiser CF, Novelli V, Lipton S, Narkewicz S. Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1987;79:922-7.
111. Lydick E, Kuter BJ, Zajac BA, Guess HA, The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukaemia who received Oka/Merck varicella vaccine. *Vaccine* 1989;7:549-53.
112. Takahashi M, Kamiya H, Baba K, Ozaki T, Horiuchi K. Clinical experience with Oka live varicella vaccine in Japan. *Postgrad Med J* 1985;61(suppl):61-7.
113. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1994;43:1-38.
114. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122:204-11.
115. CDC. Establishment of VARIVAX® Pregnancy Registry. *MMWR* 1996;45:239.
116. CDC. Varicella zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *MMWR* 1984;33:84-90,95-100.
117. Srugo I, Israele V, Wittek AE, Courville T, Vimal VM, Brunell PA. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Am J Dis Child* 1993;147:742-5.
118. Haris RE, Rhoades ER. Varicella pneumonia complicating pregnancy: report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1965;25:734-40.

MMWR

The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Series is prepared by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and is available free of charge in electronic format and on a paid subscription basis paper copy. To receive an electronic copy on Friday of each week, send an e-mail message to rv@listserv.cdc.gov. The body content should read *SUBscribe mmwr-toc*. Electronic copy also is available from CDC's World-Wide Web server at <http://www.cdc.gov/> or from CDC's file transfer protocol server at <ftp.cdc.gov>. To subscribe for paper copy, contact Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402; telephone (202) 512-1800. Data in the weekly MMWR are provisional, based on weekly reports to CDC by state health departments. Reporting week concludes at close of business on Friday; compiled data on a national basis are officially released to the public on the following Friday. Address inquiries about the MMWR Series, including material considered for publication, to: Editor, MMWR Series, Mailstop C-08, CDC, 1600 Clifton Rd., N.E., Atlanta, GA 30333; telephone (888) 232-3228. All material in the MMWR Series is in the public domain and may be used and reprinted without restriction; citation as to source, however, is appreciated.

☆U.S. Government Printing Office: 1999-733-228/87078 Region IV

UNITED STATES GOVERNMENT PRINTING OFFICE
SUPERINTENDENT OF DOCUMENTS
Washington, D.C. 20402

OFFICIAL BUSINESS
Penalty for Private Use, \$300
Return Service Requested

BULK RATE
POSTAGE & FEES PAID
GPO
Permit No. G-26



MMWRTM

MORBIDITY AND MORTALITY
WEEKLY REPORT

May 28, 1999 / Vol. 48 / No. RR-6

Recommendations and Reports

Prevention of Varicella

Update Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Atlanta, Georgia 30333



The MMWR series of publications is published by the Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA 30333.

SUGGESTED CITATION

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48(No. RR-6):[inclusive page numbers].

Centers for Disease Control and Prevention Jeffrey P. Koplan, M.D., M.P.H.
Director

Material in this report was prepared for publication by
National Immunization Program Walter A. Orenstein, M.D.
Director

Epidemiology and Surveillance Division John R. Livengood, M.D., M.Phil.
Director

Production of this report as an MMWR serial publication was coordinated in
Epidemiology Program Office Stephen B. Thacker, M.D., M.Sc.
Director

Office of Scientific and Health Communications John W. Ward, M.D.
Director
Editor, MMWR Series

Recommendations and Reports Suzanne M. Hewitt, M.P.A.
Managing Editor

Amanda Crowell
Project Editor

Morie M. Higgins
Peter M. Jenkins

Visual Information Specialist

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.

Copies can be purchased from Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402-9325. Telephone: (202) 512-1800.

Contents

Introduction	1
Recommendations.....	1
Day Care and School Entry Requirements	1
Postexposure Vaccination and Outbreak Control	2
Vaccination of Persons Aged ≥ 13 Years at High Risk for Exposure or Transmission	2
Vaccination of HIV-Infected Children and Other Persons With Altered Immunity	2
Adverse Reactions	3
Reporting of Postlicensure Adverse Events	3
Development of Herpes Zoster	4
Transmission of Vaccine Virus	4
Conclusion.....	4
References.....	5

The following CDC staff members prepared this report:

Karin Galil, M.D., M.P.H.
Gina P. Mootrey, D.O., M.P.H.
Jane Seward, M.B.B.S., M.P.H.
Melinda Wharton, M.D., M.P.H.
*Epidemiology and Surveillance Division
National Immunization Program*

Prevention of Varicella

Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Summary

In February 1999, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) expanded recommendations for varicella (chickenpox) vaccine to promote wider use of the vaccine for susceptible children and adults. The updated recommendations include establishing child care and school entry requirements, use of the vaccine following exposure and for outbreak control, use of the vaccine for some children infected with the human immunodeficiency virus (HIV), and vaccination of adults and adolescents at high risk for exposure. These recommendations also provide new information on varicella vaccine postlicensure safety data.

INTRODUCTION

Varicella (i.e., chickenpox) is a highly contagious disease caused by the varicella zoster virus (VZV). Varicella is usually a self-limited disease that lasts 4–5 days and is characterized by fever, malaise, and a generalized vesicular rash typically consisting of 250–500 lesions. Infants, adolescents, adults, and immunocompromised persons are at higher risk for complications. Before the availability of varicella vaccine, varicella disease was responsible for an estimated 4 million cases, 11,000 hospitalizations, and 100 deaths each year in the United States (CDC, unpublished data, 1999). Approximately 90% of cases occurred in children. A vaccine was licensed in the United States in 1995, and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) issued recommendations for prevention of varicella in July 1996 (1).

RECOMMENDATIONS

Day Care and School Entry Requirements

Because varicella incidence is highest among children aged 1–6 years, implementing vaccination requirements for child care and school entry will have the greatest impact on reducing disease incidence. ACIP recommends that all states require that children entering child care facilities and elementary schools either have received varicella vaccine or have other evidence of immunity to varicella. Other evidence of immunity should consist of a physician's diagnosis of varicella, a reliable history of the disease, or serologic evidence of immunity. To prevent susceptible older children from entering adulthood without immunity to varicella, states should also consider implementing a policy that requires evidence of varicella vaccination or other evidence of immunity for children entering middle school (or junior high school).

Postexposure Vaccination and Outbreak Control

Data from the United States and Japan from household, hospital, and community settings indicate that varicella vaccine is effective in preventing illness or modifying varicella severity if used within 3 days, and possibly up to 5 days, of exposure (2-4). ACIP now recommends the vaccine for use in susceptible persons following exposure to varicella. If exposure to varicella does not cause infection, postexposure vaccination should induce protection against subsequent exposure. If the exposure results in infection, no evidence indicates that administration of varicella vaccine during the presymptomatic or prodromal stage of illness increases the risk for vaccine-associated adverse events. Although postexposure use of varicella vaccine has potential applications in hospital settings, vaccination is routinely recommended for all susceptible health-care workers and is the preferred method for preventing varicella in health-care settings (1,5).

Varicella outbreaks in some settings (e.g., child care facilities, schools, institutions) in the last 3-6 months. Varicella vaccine has been used successfully by state and local health departments and by the military for outbreak prevention and control. Therefore, state and local health departments should consider using the vaccine for outbreak control either by advising exposed susceptible persons to contact their health-care providers for vaccination or by offering vaccination through the health department. Guidelines for varicella outbreak investigation and control are available from the National Immunization Program (NIP), CDC.

Vaccination of Persons Aged ≥ 13 Years at High Risk of Exposure or Transmission

ACIP has strengthened its recommendations for susceptible persons aged 13 years at high risk for exposure or transmission, including designating adolescents and adults living in households with children as a new high-risk group. Varicella vaccine is recommended for susceptible persons in the following high-risk groups: a) persons who live or work in environments where transmission of VZV is likely (e.g., teachers of young children, day care employees, and residents and staff members in institutional settings), b) persons who live and work in environments where transmission can occur (e.g., college students, inmates and staff members of correctional institutions, and military personnel), c) nonpregnant women of childbearing age, d) adolescents and adults living in households with children, and e) international travelers.

Vaccination of HIV-Infected Children and Other Persons With Altered Immunity

Varicella vaccine is not licensed for use in persons who have blood dyscrasias, leukemia, lymphomas of any type, or other malignant neoplasms affecting the bone marrow or lymphatic systems. The manufacturer makes free vaccine available to any physician through a research protocol for use in patients who have acute lymphoblastic leukemia (ALL) and who meet certain eligibility criteria (1). ACIP has previously recommended that varicella vaccine should not be administered to persons with primary or acquired immunodeficiency, including immunosuppression associated

with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or other clinical manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infections, cellular immunodeficiencies, hypogammaglobulinemia, and dysgammaglobulinemia. ACIP maintains its recommendation that varicella vaccine should not be administered to persons who have cellular immunodeficiencies, but persons with impaired humoral immunity may now be vaccinated. In addition, some HIV-infected children may now be considered for vaccination. Limited data from a clinical trial in which two doses of varicella vaccine were administered to 41 asymptomatic or mildly symptomatic HIV-infected children (CDC class N1 or A1,* age-specific CD4+ T-lymphocyte percentage of $\geq 25\%$) (6) indicated that the vaccine was immunogenic and effective (Pediatric AIDS Clinical Trial Group, unpublished data, 1999). Because children infected with HIV are at increased risk for morbidity from varicella and herpes zoster (i.e., shingles) compared with healthy children, ACIP recommends that, after weighing potential risks and benefits, varicella vaccine should be considered for asymptomatic or mildly symptomatic HIV-infected children in CDC class N1 or A1 with age-specific CD4+ T-lymphocyte percentages of $\geq 25\%$. Eligible children should receive two doses of varicella vaccine with a 3-month interval between doses. Because persons with impaired cellular immunity are potentially at greater risk for complications after vaccination with a live vaccine, these vaccinees should be encouraged to return for evaluation if they experience a postvaccination varicella-like rash. The use of varicella vaccine in other HIV-infected children is being investigated further. Recommendations regarding use of varicella vaccine in persons with other conditions associated with altered immunity (e.g., immunosuppressive therapy) or in persons receiving steroid therapy have not changed (1).

ADVERSE REACTIONS

Reporting of Postlicensure Adverse Events

Data on potential adverse events are available from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). During March 1995-July 1998, a total of 9.7 million doses of varicella vaccine were distributed in the United States. During this time, VAERS received 6,580 reports of adverse events, 4% of them serious. Approximately two thirds of the reports were for children aged < 10 years. The most frequently reported adverse event was rash (rate: 37/100,000 vaccine doses distributed). Polymerase chain reaction (PCR) analysis confirmed that most rash events occurring within 2 weeks of vaccination were caused by wild-type virus (Merck and Company, Inc., unpublished data, 1998). Postlicensure VAERS and vaccine manufacturer reports of serious adverse events, without regard to causality, have included encephalitis, ataxia, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, pneumonia, thrombocytopenia, seizures, neuropathy, and herpes zoster (CDC, unpublished data, 1998). For serious adverse events for which background incidence data are known, VAERS reporting rates are lower than the rates expected after natural varicella or the background rates of disease in the community (CDC, unpublished data, 1998). However, VAERS data are limited by underreporting and unknown sensitivity of the reporting system, making it difficult to

*In CDC's pediatric HIV Classification system, Class 1 is an immunologic category defined as "no evidence of suppression." For this ACIP recommendation, two clinical categories under Class 1 are used — N1, defined as "no signs or symptoms," and A1, defined as "mild signs or

compare adverse event rates following vaccination reported to VAERS with those from complications following natural disease. Nevertheless, the magnitude of these differences makes it likely that serious adverse events following vaccination occur at a substantially lower rate than following natural disease. In rare cases, a causal relationship between the varicella vaccine and a serious adverse event has been confirmed (e.g., pneumonia in an immunocompromised child or herpes zoster). In some cases, wild-type VZV or other causal organisms have been identified. However, in most cases, data are insufficient to determine a causal association. Of the 14 deaths reported to VAERS, eight had definite other explanations for death, three had other plausible explanations for death, and three had insufficient information to determine causality. One death from natural varicella occurred in a child aged 9 years who died from complications of wild-type VZV 20 months after vaccination.

Development of Herpes Zoster

The VAERS rate of herpes zoster after varicella vaccination was 2.6/100,000 vaccine doses distributed (CDC, unpublished data, 1998). The incidence of herpes zoster after natural varicella infection among healthy children aged <20 years is 68/100,000 person years (7) and, for all ages, 215/100,000 person years (8). However, these rates should be compared cautiously because the latter rates are based on populations monitored for longer time periods than were the vaccinees. For PCR-confirmed herpes zoster cases, the range of onset was 25–722 days after vaccination (Merck and Company, Inc., unpublished data, 1998). Cases of herpes zoster have been confirmed by PCR to be caused by both vaccine virus and wild-type virus, suggesting that some herpes zoster cases in vaccinees might result from antecedent natural varicella infection (Merck and Company, Inc., unpublished data, 1998) (9).

Transmission of Vaccine Virus

Transmission of the vaccine virus is rare and has been documented in immunocompetent persons by PCR analysis on only three occasions out of 15 million doses of varicella vaccine distributed. All three cases resulted in mild disease without complications. In one case, a child aged 12 months transmitted the vaccine virus to his pregnant mother (10). The mother elected to terminate the pregnancy, and fetal tissue tested by PCR was negative for varicella vaccine virus. The two other documented cases involved transmission from healthy children aged 1 year to a healthy sibling aged 4 1/2 months and a healthy father, respectively. Secondary transmission has not been documented in the absence of a vesicular rash postvaccination.

CONCLUSION

This report updates previous ACIP recommendations for the prevention of varicella. Implementing state requirements that children entering day care facilities and schools either have received varicella vaccine or have evidence of immunity will increase vaccine coverage. Vaccination is now recommended for outbreak control and postexposure, and the vaccine is now available to children with humoral immunodeficiencies and selected children with HIV infection (i.e., in CDC Class N1 or A1, with age-specific CD4+ T-lymphocyte percentages of $\geq 25\%$). Recommendations

for adult vaccination have been strengthened for persons at high risk for exposure and now include adolescents and adults who live in households with children.

References

1. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45(No. RR-11).
2. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with varicella vaccine. Pediatrics 1977;59:3–7.
3. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. Pediatrics 1986;78(suppl):748–56.
4. Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. Pediatr Infect Dis J 1998;17(3):256–7.
5. CDC. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1997;46(No. RR-18).
6. CDC. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43(No. RR-12):1–10.
7. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 1986;78(suppl):723–7.
8. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995;155:1605–9.
9. Hammerschlag MR, Gershon AA, Steinberg SP, Clarke L, Gelb LD. Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine [published erratum appears in J Infect Dis 1989; 160(6):1095]. J Infect Dis 1989;160(3):535–7.
10. Long SS. Toddler-to-mother transmission of varicella-vaccine virus: how bad is that? J Pediatrics 1997;131:10–2.

MMWR

The *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* Series is prepared by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and is available free of charge in electronic format and on a paid subscription basis or paper copy. To receive an electronic copy on Friday of each week, send an e-mail message to lists@list.cdc.gov. The body content should read *subscribe mmwr-toc*. Electronic copy also is available from CDC's World-Wide Web server at <http://www.cdc.gov/> or from CDC's file transfer protocol server at [ftp.cdc.gov](ftp://ftp.cdc.gov). To subscribe for paper copy, contact Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402; telephone (202) 512-1800.

Data in the weekly *MMWR* are provisional, based on weekly reports to CDC by state health departments. The reporting week concludes at close of business on Friday; compiled data on a national basis are officially released to the public on the following Friday. Address inquiries about the *MMWR* Series, including material to be considered for publication, to: Editor, *MMWR* Series, Mailstop C-08, CDC, 1600 Clifton Rd., N.E., Atlanta, GA 30333; telephone (404) 332-4555.

All material in the *MMWR* Series is in the public domain and may be used and reprinted without permission; citation as to source, however, is appreciated.

☆U.S. Government Printing Office: 1996-733-175/47013 Region IV

OFFICIAL BUSINESS
Penalty for Private Use, \$300

UNITED STATES GOVERNMENT PRINTING OFFICE
SUPERINTENDENT OF DOCUMENTS
Washington, D.C. 20402

BULK RATE
POSTAGE & FEES PAID
GPO
Permit No. G-25

Redistribution using permit imprint is illegal

CDC
CENTERS FOR DISEASE CONTROL
AND PREVENTION

YU E2 1458Y01
July 12, 1996 / Vol. 45 / No. RR-11

MMWR

Recommendations
and
Reports

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

Prevention of Varicella

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
Centers for Disease Control
and Prevention (CDC)
Atlanta, Georgia 30333



The *MMWR* series of publications is published by the Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA 30333.

SUGGESTED CITATION

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45(No. RR-11):[inclusive page numbers].

Centers for Disease Control and Prevention David Satcher, M.D., Ph.D.
Director

The material in this report was prepared for publication by:

National Immunization Program Walter A. Orenstein, M.D.
Director

Epidemiology and Surveillance Division Stephen C. Hadler, M.D.
Director

The production of this report as an *MMWR* serial publication was coordinated in:

Epidemiology Program Office Stephen B. Thacker, M.D., M.Sc.
Director

Richard A. Goodman, M.D., M.P.H.
Editor, MMWR Series

Scientific Information and Communications Program

Recommendations and Reports Suzanne M. Hewitt, M.P.A.
Managing Editor

Rachel J. Wilson
Project Editor

Morie M. Higgins
Visual Information Specialist

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the Public Health Service or the U.S. Department of Health and Human Services.

Copies can be purchased from Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402-9325. Telephone: (202) 783-3238.

Contents

Introduction.....	1
Epidemiology of Varicella	1
Varicella Antibody Testing.....	5
Acyclovir for the Treatment and Prevention of Varicella	6
Live, Attenuated Varicella Virus Vaccine.....	7
Distribution, Handling, and Storage of Vaccine	11
Recommendations for the Use of Varicella Virus Vaccine	12
Vaccine-Associated Adverse Events	15
Contraindications and Precautions	16
Use of VZIG for Postexposure Prophylaxis	20
Recommendations for the Use of VZIG	22
VZIG-Associated Adverse Events and Precautions.....	24
Future Concerns.....	24
Summary of Recommendations for Varicella Vaccination.....	26
Appendix	28
References.....	32

Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

The following CDC staff members prepared this report:

Sandra J. Holmes, Ph.D.
Susan Reef, M.D.
Stephen C. Hadler, M.D.
Walter W. Williams, M.D., M.P.H.
Melinda Wharton, M.D., M.P.H.
*Epidemiology and Surveillance Division
National Immunization Program*

Summary

These recommendations represent the first statement by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) on the use of live, attenuated varicella virus vaccine—VARIVAX[®]—manufactured by Merck and Company, Inc. and licensed in March 1995 for use in healthy persons ≥ 12 months of age. In addition to presenting information regarding vaccine, this statement updates previous recommendations concerning the use of varicella zoster immune globulin (VZIG) as prophylaxis against varicella (MMWR 1984;33:84-90,95-100).

INTRODUCTION

Varicella (i.e., chickenpox) is a highly contagious disease caused by varicella zoster virus (VZV). Secondary attack rates for this virus may reach 90% for susceptible household contacts. VZV causes a systemic infection that usually results in lifetime immunity. In otherwise healthy persons, clinical illness after reexposure is rare; such illness is more likely to occur among immunocompromised persons. However, as with other viral diseases, reexposure to wild-type varicella often leads to reinfection that boosts antibody titers without causing clinical illness or detectable viremia. VZV remains dormant in sensory-nerve ganglia and may be reactivated at a later time causing herpes zoster (i.e., shingles)—a painful vesicular rash usually appearing in a dermatomal distribution of one or two sensory-nerve roots.

Among children, varicella is usually a self-limited disease that lasts 4–5 days and is characterized by fever, malaise, and a generalized vesicular rash typically consisting of 250–500 lesions. Adolescents, adults, and immunocompromised persons usually have more severe disease and are at higher risk for complications. Primary subclinical infection with VZV is rare for persons of all ages.

EPIDEMIOLOGY OF VARICELLA

General

VZV is transmitted from person to person by a) direct contact, droplet, or aerosol from vesicular fluid of skin lesions or b) secretions from the respiratory tract. The virus enters the host through the upper-respiratory tract.

The average incubation period for varicella is 14–16 days; however, this period can range from 10 to 21 days. The period of contagiousness of infected persons is estimated to begin 1–2 days before the onset of rash and end when all lesions are crusted, which is usually 4–5 days after onset of rash. Persons who have progressive varicella may be contagious longer, presumably because their immune response is depressed, which allows viral replication to persist.

Because varicella develops in nearly all persons who live in the United States, the incidence is estimated to approximate the birth cohort. Data from the National Health Interview Survey (NHIS) for the period 1980–1990 indicated that an estimated

3.7 million cases occur annually (annual incidence rate: 1,498 cases per 100,000 population) (CDC, unpublished data). Varicella is not a nationally notifiable disease, and surveillance data are limited. In 1994, only 28 states, the District of Columbia, and New York City reported cases to CDC's National Notifiable Disease Surveillance System (NNDSS), and reporting within states was incomplete. Reporting efficiency is only an estimated 4%–5%.

Age-specific incidence data were derived from NHIS for the period 1980–1990 (CDC, unpublished data). An estimated 33% of cases occurred in preschool-age children (i.e., children 1–4 years of age [annual incidence rate: 82.8 cases per 1,000 children]), and 44% occurred in school-age children (i.e., children 5–9 years of age [annual incidence rate: 91.1 cases per 1,000 children]) (Figure 1). More than 90% of cases occurred in persons <15 years of age, and few cases occurred in persons >49 years of age. Epidemiologic and serologic studies confirm that >90% of adults are immune to VZV (CDC, unpublished data; 1). Rates of immunity may be lower for adults who were raised in certain tropical or subtropical areas (e.g., Puerto Rico) (2).

Otherwise healthy children and adolescents (i.e., persons <15 years of age) comprise the largest proportion (80%) of an estimated 9,300 annual varicella-related hospitalizations. However, the rate of complications is substantially higher for persons ≥15 years of age and for infants (i.e., children <1 year of age). The most common complications of varicella, which can result in hospitalization, are bacterial infections of skin lesions, pneumonia, dehydration, encephalitis, and hepatitis. Since the association between Reye syndrome and aspirin use was identified, Reye syndrome, which was once considered a common complication resulting from varicella infection, now rarely occurs (3,4).

The mean annual number of persons who died in the United States as a result of complications of varicella decreased from 106 persons during 1973–1979 to

57 persons during 1982–1986. This decrease may have resulted from a) the substantial reduction in cases of Reye syndrome, b) the availability of acyclovir, c) the selective use of varicella zoster immune globulin (VZIG), and d) improvements in supportive care. However, during 1987–1992, the mean annual number of varicella-related deaths increased to 94 persons; the cause of this increase is unknown. The case-fatality rate is lower for children and adolescents 1–14 years of age than for infants (0.75 cases per 100,000 children and 6.23 cases per 100,000 infants). Among persons ≥15 years of age, the risk for death increases with age, from 2.7 per 100,000 among persons 15–19 years of age to 25.2 per 100,000 among persons 30–49 years of age (CDC, unpublished data). Although the varicella-related mortality rate among children generally is low, during periods of increased varicella incidence, the circulation of virulent strains of group A *streptococci* (which are more likely to cause invasive, fatal infections) can result in an unusually high number of hospitalizations and deaths among children (5,6).

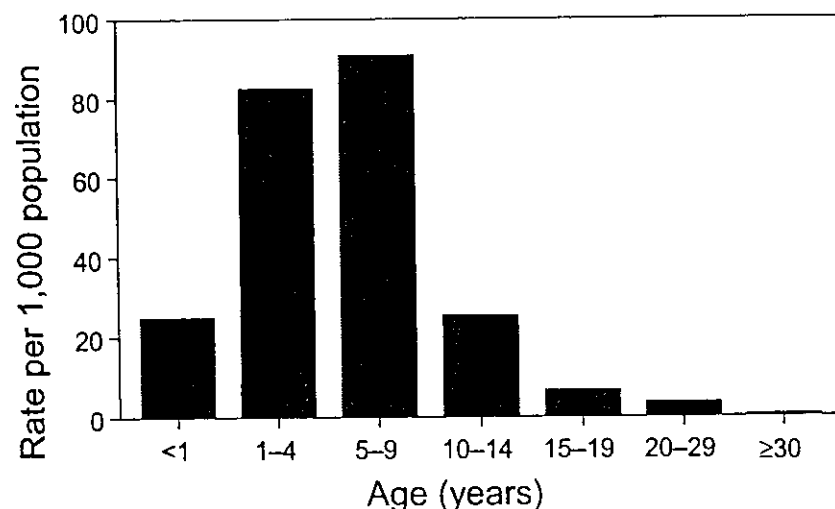
Prenatal and Perinatal Exposure

Although prenatal infection is uncommon because most women of childbearing age are immune to VZV (7), varicella in pregnant women is associated with a risk for VZV transmission to the fetus or newborn. Intrauterine VZV infection may result in congenital varicella syndrome, clinical varicella (during the newborn period), or clinical zoster (during infancy or early childhood) (8–17). Infants who are prenatally exposed to VZV, even if asymptomatic, may have measurable varicella-specific IgM antibody during the newborn period, have persistent varicella-specific IgG immunity after 1 year of age without a history of postnatal varicella, or demonstrate positive lymphocyte transformation in response to VZV antigen (8).

Congenital varicella syndrome, first recognized in 1947 (11), can occur among infants born to mothers infected during the first half of pregnancy and may be manifested by low birthweight, cutaneous scarring, limb hypoplasia, microcephaly, cortical atrophy, chorioretinitis, cataracts, and other anomalies. Aggregate results from prospective studies (8,13–15) indicate that congenital varicella syndrome developed in four (0.7%) of 564 infants born to mothers who had varicella during the first trimester of pregnancy. In a prospective study conducted in the United Kingdom and West Germany from 1980 to 1993, a higher risk for congenital varicella syndrome was observed when maternal infection occurred during 13–20 weeks' gestation than when infection occurred from conception through 12 weeks' gestation (2% versus 0.4%, respectively) (14). In this same population, herpes zoster developed during infancy or early childhood in four (0.8%) of 477 infants who were exposed to VZV during 13–24 weeks' gestation and six (1.7%) of 345 infants who were exposed during 25–36 weeks' gestation.

The onset of varicella in pregnant women from 5 days before to 2 days after delivery results in severe varicella infection in an estimated 17%–30% of their newborn infants. These infants are exposed to VZV without sufficient maternal antibody to lessen the severity of disease. The risk for death among neonates has been estimated to be 31% among those infants whose mothers had onset of rash 0–4 days before giving birth (16). This estimated risk was based on a limited number of infant deaths and may be inflated because some cases resulted from selective reporting and occurred before neonatal intensive care was available. When cases were reevaluated, several infants had been at higher risk for death because of low birthweight. In at least one

FIGURE 1. Age-specific annual incidence of varicella,* — United States, 1980–1990



use, another cause of death had been probable (17). Although the risk for death among neonates who do not receive VZIG intervention is likely substantially lower than was previously estimated, VZIG has had a salutary effect on neonatal disease. For example, although only 21 neonatal deaths were reported in the United Kingdom during a 20-year period before VZIG was available, the proportion of deaths among neonates infected with varicella decreased from 7% to none after routine use of VZIG (18).

Nosocomial Transmission

Nosocomial transmission of VZV is well recognized (19-29), and guidelines for the prevention of nosocomial VZV infection previously have been published (30). Guidelines concerning infection control for hospital personnel are being developed (CDC, unpublished data). Sources of nosocomial exposure have included patients, hospital staff, and visitors (e.g., the children of hospital employees) who are infected with varicella or herpes zoster. In hospitals, airborne transmission of VZV has been demonstrated when varicella has occurred in susceptible persons who have had no direct contact with the index case-patient (31-35).

Although severe varicella disease and complications can occur in all susceptible, hospitalized patients, certain conditions are associated with higher risk. Patients at high risk for severe disease and complications include a) premature infants born to susceptible mothers, b) infants who are born at <28 weeks' gestation or who weigh <1,000 g (regardless of maternal immune status), and c) immunocompromised persons of all ages—including persons who are undergoing immunosuppressive therapy, have malignant disease, and are immunodeficient.

Strategies for managing clusters of VZV infection in hospitals have included isolating patients who have varicella and susceptible patients who have been exposed to the virus; controlling air flow; using rapid serologic testing; furloughing or screening exposed, susceptible personnel daily for skin lesions, fever, and systemic symptoms; and temporarily reassigning susceptible personnel to locations remote from patient-care areas (36-43). Appropriate isolation of hospitalized patients who have confirmed or suspected VZV infection can reduce the risk for transmission to personnel. Only personnel who are immune to varicella should care for these patients. If susceptible personnel are exposed to varicella, they are potentially infective 10-21 days after exposure and are often furloughed, usually at substantial cost. The use of VZIG following exposure can be costly, does not necessarily prevent varicella, and may prolong the incubation period by ≥1 week, thus extending the time during which personnel should not work in patient areas.

Herpes Zoster

Following varicella, VZV persists in a latent form in sensory-nerve ganglia without any clinical manifestation. The latent virus can be reactivated, causing herpes zoster. Approximately 15% of the population will experience herpes zoster during their lifetimes (44). Herpes zoster develops most frequently among immunocompromised persons and the elderly. Disseminated herpes zoster with generalized skin eruptions and central nervous system, pulmonary, hepatic, and pancreatic involvement is more likely to occur in immunocompromised persons than in the general population. VZV can be transmitted from the lesions of patients who have herpes zoster to susceptible

contacts, although the likelihood of transmission of VZV from herpes zoster is much less than that from primary varicella. Transmission of VZV from patients who have herpes zoster results in primary varicella in susceptible contacts.

VARICELLA ANTIBODY TESTING

A reliable history of varicella is a valid measure of immunity. Because the rash is distinctive and subclinical cases rarely occur, most parents know if their child has had varicella. A negative history of varicella substantiated by a parent may be more accurate than a self-reported negative history given by an adult. Data from one study indicated that the attack rate following household exposure in parents who reported themselves as being susceptible was 5%; however, among children whose parents reported them as being susceptible, the attack rate was 87%. In children with positive histories, the attack rate was 7% (45).

Serologic tests have been used to assess the accuracy of reported histories of varicella (1,26,42,46,47). In adults, a positive history of varicella is highly predictive of serologic immunity (97%-99% of persons are seropositive); however, the majority of adults who have negative or uncertain histories are also seropositive (71%-93%).

The appropriateness of a laboratory test to detect antibody to VZV depends on the purpose for obtaining the information; tests differ in their ability to detect antibody acquired from natural varicella versus antibody acquired from vaccination—levels of which are lower than those following natural infection. Likewise, tests that rapidly assess the susceptibility of persons at high risk who are exposed to varicella differ from those used in serologic surveys. Certain tests require equipment or techniques that are not appropriate for general diagnostic laboratories. Thus, the criteria for selection of an antibody-detection assay include test sensitivity and specificity, the length of time required to obtain results, and availability of the assay.

Many methods have been used to detect antibody to VZV, including complement fixation (CF), indirect fluorescent antibody (IFA), fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA), neutralization (N), indirect hemagglutination (IHA), immune adherence hemagglutination (IAHA), radioimmunoassay (RIA), latex agglutination (LA), and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (48-60). IFA, FAMA, N, and RIA are sensitive tests, but they are time consuming and have requirements that make them unsuitable for use in general diagnostic laboratories. The CF test has been widely used but is the least sensitive test; antibody may diminish to levels undetectable by CF several months after natural varicella infection. RIA and ELISA are equal in sensitivity; both tests are tenfold more sensitive than IFA and twentyfold more sensitive than CF (54). ELISA tests, which are commercially available, range in sensitivity from 86% to 97% and range in specificity from 82% to 99% in detecting antibody after natural varicella infection. A highly sensitive gpELISA using purified viral glycoproteins as antigens has been used in clinical trials for the large-scale testing of immunogenicity of varicella virus vaccine, but it is not commercially available (58). A commercially available LA test using latex particles coated with VZV glycoprotein antigens can be completed in 15 minutes and does not require special equipment (59). The sensitivity and specificity of the LA test are comparable to those of FAMA in detecting antibody response following natural varicella infection, but the LA test is less sensitive in detecting antibody following vaccination; for both purposes, the LA test generally is

more sensitive than commercial ELISAs. The LA test has detected antibody for up to 1 years after varicella vaccination (60).

ACYCLOVIR FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF VARICELLA

Acyclovir is a synthetic nucleoside analog that inhibits replication of human herpes viruses, including VZV. Intravenous acyclovir has been available since the early 1980s for use in immunocompromised persons who have varicella and, when administered within 24 hours of onset of rash, has been effective in reducing the morbidity and mortality associated with varicella (61-63).

In 1992, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of oral acyclovir for the treatment of varicella in otherwise healthy children. Approval was based on placebo-controlled, double-blind studies (64-65) that indicated that beneficial clinical effects occurred (i.e., a decrease in the number of days in which new lesions appeared, the duration of fever, and the severity of cutaneous and systemic signs and symptoms) when acyclovir was administered within 24 hours of onset of rash. No serious adverse events occurred during the period of drug administration. Acyclovir did not decrease transmission of varicella or reduce the duration of absence from school. The rate of complications from varicella is low for healthy children. Data from these studies could not determine whether acyclovir had a significant effect on this rate because too few complications occurred. In these studies, antibody titers following infection in children receiving acyclovir were not substantially different from titers of children in the control group (64,65). Clinical trials among adolescents and adults (66-68) have indicated that acyclovir is safe and effective in reducing the duration and severity of clinical illness if the drug is administered within 24 hours of the onset of rash.

The Committee on Infectious Disease of the American Academy of Pediatrics (AAP) published a statement on the use of acyclovir (69). The Committee did not consider the administration of acyclovir to healthy children to be beneficial enough to justify routine administration to such children; however, the Committee acknowledged that certain circumstances may justify the minimal clinical benefit. Complications and more severe varicella may occur in adolescents and adults or in secondary case-patients who live in the households of infected children; therefore, AAP considered such situations appropriate for the use of this drug.

The safety of systemic acyclovir therapy among pregnant women has not been established. Although studies involving animals have not indicated teratogenic effects, adequate, well-controlled studies among pregnant women have not been conducted. Acyclovir is classified as Category C in the FDA use-in-pregnancy rating (i.e., risk cannot be ruled out, but potential benefits may justify the possible risk) (Burroughs Wellcome Company, Zovirax™ package insert). AAP does not recommend oral acyclovir for pregnant women; however, in instances of serious, viral-mediated complications (e.g., pneumonia), AAP stated that intravenous acyclovir should be considered. Burroughs Wellcome Company maintains the Acyclovir in Pregnancy Registry to monitor the maternal-fetal outcomes of pregnant women who are

administered systemic acyclovir. The registry is a collaborative effort of Burroughs Wellcome Company, CDC, and academic epidemiologists.*

Two nucleoside analogs, acyclovir and famciclovir, have been approved by FDA for treating herpes zoster. If administered within 72 hours of rash onset, acyclovir has accelerated the rate of cutaneous healing and has reduced the severity of acute necrosis in adults who have herpes zoster (70). Oral famciclovir, when administered during the same period of time, has similar efficacy (71).

The prophylactic use of acyclovir in susceptible children following household exposure to varicella recently has been studied. These studies indicated fewer and less severe cases among children administered acyclovir than among children in the control group. Data from one study indicated that varicella developed in 16% of children treated with acyclovir during the second week after exposure compared with 100% of children in the control group (72). In another study, 85% of children who were treated during the first week after exposure seroconverted (a fourfold or greater increase in antibody in convalescent sera), as did 79% of those treated during the second week after exposure (73). Seroconversion in the absence of clinical disease occurred more frequently in children who received acyclovir during the second week after exposure (73%) than among those who received acyclovir during the first week after exposure (9%). Thus, although acyclovir appeared to prevent or modify clinical disease in most cases, some children remained susceptible. Serologic testing is required to distinguish those children with subclinical disease who seroconverted from those children who were not infected (74).

Postexposure use of acyclovir may be a less costly alternative to the use of VZIG in some susceptible persons. However, before such a strategy could be considered, additional data are needed concerning the prophylactic use of acyclovir in healthy and immunocompromised persons in all age groups.

LIVE, ATTENUATED VARICELLA VIRUS VACCINE

The varicella virus vaccine licensed in the United States is composed of the Oka strain of live, attenuated VZV. The Oka strain was isolated in Japan (75) in the early 1970s from vesicular fluid in a healthy child who had natural varicella and was attenuated through sequential propagation in cultures of human embryonic lung cells, embryonic guinea-pig cells, and human diploid cells (WI-38). The virus in the Oka/Merck vaccine has undergone further passage through human diploid-cell cultures (MRC-5) for a total of 31 passages. Varicella virus vaccine was first licensed for use among high-risk children in several European countries in 1984, in Japan in 1986, and in Korea in 1988. In Japan and Korea, licensure was extended to healthy children in 1989. no concerns about vaccine safety have been identified after the administration of >2 million doses in these countries.

Varicella virus vaccine is lyophilized, and when reconstituted as directed in the package insert and stored at room temperature for 30 minutes, the vaccine contains >1,350 plaque forming units (PFUs) of Oka/Merck VZV in each 0.5-mL dose. Each 0.5-mL dose also contains 12.5 mg of hydrolyzed gelatin, trace amounts of neomycin and fetal bovine serum, 25 mg of sucrose, and trace residual components of MRC-5 cells (including DNA and protein). The vaccine does not contain preservatives.

*Physicians are encouraged to register pregnant patients who are being treated with acyclovir by calling (800) 722-9292 ext. 58465.