

Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the public.

This updated position paper on varicella (chickenpox) and herpes zoster (shingles) vaccines replaces the previous 1998 WHO position paper on varicella vaccines and summarizes recent developments in the field. It integrates new information related to global prevalence and burden of disease caused by varicella and herpes zoster (HZ)

Vaccins contre la varicelle et le zona: note de synthèse de l'OMS, juin 2014

Introduction

Conformément à son mandat qui est de fournir aux États Membres des conseils sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes de synthèse sont examinées par des experts internationaux et des membres du personnel de l'Organisation, puis sont analysées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer la qualité des éléments disponibles. Une description des procédures suivies pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables de la santé publique au niveau national et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les comités consultatifs techniques sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le public.

Cette note de synthèse actualisée sur les vaccins contre la varicelle et le zona remplace la note d'information de l'OMS de 1998 sur les vaccins antivaricelleux et récapitule les faits récents dans le domaine. Elle intègre de nouvelles informations concernant la prévalence et la charge mondiale de morbidité due à la varicelle et au zona et des données sur

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

06.2014
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

with data on the safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness of varicella and HZ vaccines and the duration of protection conferred by these vaccines, as well as cost-effectiveness considerations. Recommendations on the use of varicella and HZ vaccines were discussed by SAGE in April 2014; evidence presented at this meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Background

Epidemiology

Varicella-zoster virus (VZV) is a highly contagious herpes virus which causes both varicella (chickenpox), usually during childhood, and herpes zoster (shingles), usually much later in adult life. VZV is present worldwide and, in the absence of a varicella vaccination programme, most people become infected by mid-adulthood. There is some geographic variation in the age at which varicella occurs, with later acquisition of infection observed more frequently in many tropical regions. The virus is transmitted from person to person by direct contact with the varicella or HZ rash, inhalation of aerosolized droplets from respiratory tract secretions of patients with varicella, or rarely from the inhalation of aerosolized droplets from vesicular fluid of skin lesions of patients with varicella or disseminated HZ. The virus enters the host through the upper respiratory tract or the conjunctiva. After primary infection with VZV, the virus remains dormant in the sensory nerve ganglia and can reactivate later in life, causing HZ.^{1,2}

Varicella: Most population-based data on the epidemiology of varicella are from high-income countries, with more limited data from low-to-middle income country settings. In temperate high-income countries in the pre-vaccination era, >90% infections occurred before adolescence and <5% of adults remained susceptible. The disease is often more severe in adults than in children. In many tropical settings, acquisition of infection occurs at older ages resulting in higher susceptibility among young adults. The reasons for the differences are poorly understood and may relate to properties of VZV, climate, population density and risk of exposure.

Varicella shows a strong seasonality in temperate settings and in most tropical settings, with peak incidence during winter and spring,² or in the coolest, driest months in the tropics. Periodic large outbreaks occur with an inter-epidemic cycle of 2–5 years.

Seroprevalence studies from island populations and from tropical countries in South Asia are consistent with older age of acquisition of varicella infection compared to that found in Europe and North America. Lower seroprevalence has been noted in rural versus

l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins contre ces maladies, ainsi que sur la durée de la protection qu'ils confèrent, et des considérations sur leur rapport coût/efficacité. Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins contre la varicelle et le zona ont été examinées par le SAGE en avril 2014; les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Généralités

Épidémiologie

Le virus varicelle-zona (VZV) est un herpès virus hautement contagieux capable de provoquer à la fois la varicelle, habituellement au cours de l'enfance, et l'herpès-zoster (zona) généralement bien plus tard dans la vie d'adulte. Le VZV est présent partout dans le monde et en l'absence de programme de vaccination antivarielleuse, la plupart des individus sont infectés avant d'arriver à la moitié de leur vie. L'âge auquel est contractée la varicelle varie quelque peu géographiquement, l'acquisition tardive de la maladie s'observant plus fréquemment dans nombre de régions tropicales. Le virus se transmet d'une personne à une autre par contact direct avec l'éruption varicelleuse ou zostérienne, inhalation de gouttelettes aérosolisées de fluide vésiculaire provenant d'individus porteurs d'une varicelle ou d'un zona disséminée. Le virus pénètre chez l'hôte par les voies respiratoires supérieures ou la conjonctive. Après l'infection primaire par le VZV, le virus reste dormant dans les ganglions nerveux sensoriels et peut se réactiver ultérieurement dans la vie en provoquant un zona.^{1,2}

Varicelle: la plupart des données en population sur l'épidémiologie de la varicelle proviennent de pays à revenu élevé, les données concernant des pays à revenu faible ou intermédiaire étant plus limitées. Au cours de l'ère pré-vaccinale dans les pays tempérés à revenu élevé, plus de 90% des infections survenaient avant l'adolescence et moins de 5% des adultes restaient sensibles. La maladie est souvent plus sévère chez l'adulte que chez l'enfant. Les raisons de ces différences sont mal comprises et pourraient être liées aux propriétés du VZV, au climat, à la densité de population et au risque d'exposition.

La varicelle présente une forte saisonnalité dans les pays tempérés et dans la plupart des contrées tropicales, le pic d'incidence apparaissant en hiver ou au printemps² ou pendant les mois les plus froids et les plus secs sous les tropiques. Des flambées périodiques de grande ampleur surviennent avec un cycle inter-épidémique de 2 à 5 ans.

Les études de séroprévalence réalisées sur des populations insulaires et dans des pays tropicaux d'Asie du Sud-Est confirment l'acquisition à un âge plus tardif de l'infection varicelleuse par rapport à ce que l'on observe en Europe et en Amérique du Nord. On a relevé une séroprévalence plus basse dans les zones

¹ Gershon A et al. Varicella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. Vaccines. 6th ed: Saunders Elsevier; 2013. pp 836–869.

² Background paper on varicella vaccines- SAGE working group. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; accessed April 2014.

¹ Gershon A et al. Varicella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. Vaccines. 6th ed: Saunders Elsevier; 2013. pp 836–869.

² Background paper on varicella vaccines- SAGE working group. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; consulté en avril 2014.

urban settings.^{2,3,4} A study from South India found that health-care workers in the tropics may be vulnerable to hospital-acquired varicella infection and may further transmit infection to susceptible hospitalized patients, as well as to other susceptible children and adults.⁵ These higher risks of acquisition and transmission of infection have also been demonstrated among health-care personnel from the tropics employed in temperate regions.⁶ Seroprevalence studies in health-care workers or students have demonstrated seronegative prevalences ranging from <5% in the USA to 14%–19% in Saudi Arabia, 26% in India and approximately 50% in Sri Lanka. Although population-based epidemiological data on varicella from Africa are very limited, a significant disease burden in children with HIV has been noted, as well as varicella in adults.

The estimated global burden of disease-specific mortality caused by varicella is considerably lower than that due to other major infectious diseases such as measles, pertussis, rotavirus, or invasive pneumococcal disease.⁷ Based on conservative estimates, the global annual varicella disease burden would include 4.2 million severe complications leading to hospitalization and 4200 deaths.⁸ Despite the routine use of measles and pertussis vaccination, the age-standardized death rates (per 100 000 cases) in 2010 was 0.1 (95% CI: 0.0–0.7) for varicella compared to 1.7 (95% CI: 0.6–4.1) for measles and 1.1 (95% CI: 0.0–5.5) for pertussis. In the pre-vaccine era in high-income developed countries, case fatality rates for varicella were approximately 3 per 100 000 cases compared to 1–3 per 1000 cases for measles. Nevertheless, as other vaccine-preventable diseases are controlled, varicella may represent a considerable preventable disease burden in the population, with significant health-care and societal costs. Factors which influence the severity of disease and outcomes in populations include the proportion of cases among infants, pregnant women and other adults, the prevalence of immunocompromising conditions including HIV infection, and the extent of access to care and appropriate treatment. In otherwise healthy children, varicella is usually self-limiting.

Herpes zoster: The incidence and severity of HZ disease increase with age, with a marked increase after 50 years of age, which correlates with ageing-related decline in

rurales que dans les zones urbaines.^{2,3,4} Une étude menée dans le sud de l'Inde a constaté que le personnel soignant pouvait être plus vulnérable sous les tropiques aux infections varicelleuses acquises en milieu hospitalier et transmettre ensuite cette infection aux patients hospitalisés sensibles, ainsi qu'à d'autres enfants et adultes susceptibles.⁵ Ce plus grand risque de contracter et de transmettre l'infection a aussi été mis en évidence chez le personnel soignant originaire de régions tropicales employé dans des zones tempérées.⁶ Des études de séroprévalence menées chez des soignants ou des étudiants ont aussi fait apparaître des prévalences de la séronégativité allant de <5% aux Etats-Unis à 14-19% en Arabie saoudite, ou à 26% en Inde et approximativement 50% au Sri Lanka. Bien que les données épidémiologiques sur la varicelle parmi les populations africaines soient très limitées, une importante charge de morbidité chez les enfants porteurs du VIH a été notée, ainsi que des cas de varicelle chez les adultes.

La charge mondiale estimée de mortalité spécifiquement due à la varicelle est considérablement plus faible que celle imputable aux autres grandes maladies infectieuses telles que la rougeole, la coqueluche, les maladies à rotavirus ou les maladies pneumococques invasives.⁷ Sur la base d'estimations prudentes, la charge mondiale annuelle de morbidité due à la varicelle devrait couvrir 4,2 millions de cas de complications sévères entraînant une hospitalisation et 4200 décès.⁸ Malgré l'administration systématique des vaccinations anti-rougeoleuse et anticoquelucheuse, le taux de mortalité standardisé selon l'âge (pour 100 000 cas) en 2010 était de 0,1 (IC à 95%: 0,0-0,7) pour la varicelle contre 1,7 (IC à 95%: 0,6-4,1) pour la rougeole et de 1,1 (IC à 95%: 0,0-5,5) pour la coqueluche. Au cours de l'ère pré-vaccinale dans les pays à revenu élevé, le taux de létalité pour la varicelle était approximativement de 3 décès pour 100 000 cas contre 1 à 3 décès pour 1000 cas pour la rougeole. Néanmoins, à mesure que l'on parvient à maîtriser d'autres maladies évitables par la vaccination, la varicelle peut représenter une charge de morbidité considérable et évitable pour la population, avec des coûts médicaux et sociétaux importants. Les facteurs pouvant influencer sur la gravité de la maladie et ses issues dans les populations sont notamment la proportion de cas chez les nourrissons, les femmes enceintes et les autres adultes, la prévalence des affections immunodéprimantes, y compris les infections à VIH, et les possibilités d'accès aux soins et à un traitement approprié. Chez les enfants par ailleurs en bonne santé, la varicelle est habituellement spontanément résolutive.

Zona: l'incidence et la gravité du zona maladie augmente avec l'âge, cette augmentation étant plus marquée après 50 ans, en corrélation avec le déclin lié à l'âge de l'immunité à médiation

³ Lolekha S et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2001;64(3-4):131–136.

⁴ Maretic Z et al. Comparisons between chickenpox in a tropical and a European country. *The Journal of tropical medicine and hygiene.* 1963;66:311–315.

⁵ Richard et al. Should health care workers in the tropics be immunized against varicella? *Journal of Hospital Infection.* 2001;47:243–245

⁶ Hastie I. Varicella-zoster virus affecting immigrant nurses. *Lancet.* 1980;316(8186):154–155.

⁷ Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095–2128.

⁸ Varicella disease burden and varicella vaccine. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf?ua=1; accessed May 2014.

³ Lolekha S et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2001;64(3-4):131–136.

⁴ Maretic Z et al. Comparisons between chickenpox in a tropical and a European country. *The Journal of tropical medicine and hygiene.* 1963;66:311–315.

⁵ Richard et al. Should health care workers in the tropics be immunized against varicella? *Journal of Hospital Infection.* 2001;47:243–245.

⁶ Hastie I. Varicella-zoster virus affecting immigrant nurses. *Lancet.* 1980;316(8186):154–155.

⁷ Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095–2128.

⁸ Varicella disease burden and varicella vaccine. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf?ua=1; consulté en mai 2014.

cell-mediated immunity. However, a though relatively rare, HZ also occurs in children. Among adults who reach 85 years of age, it is estimated that approximately half will have suffered at least one episode of HZ. Available epidemiological data on the burden of disease due to HZ are from high-income settings. Studies in Canada, Israel, Japan, Taiwan and the USA report age-adjusted HZ incidence in the total population ranging from 3.4 to 5.0 per 1000 person-years, and 8 to 11 per 1000 person-years over the age of 65.⁹ A study of 27 countries in Europe found HZ incidence varying by country from 2.0 to 4.6 per 1000 person-years, with no clearly defined geographic trend.¹⁰ Risk factors for HZ are largely unknown, except increasing age and decline in cell-mediated immunity, and evidence supports the assumption that ongoing population exposure to naturally circulating virus may limit the occurrence of HZ through exogenous boosting of immunity, although not for all persons or in all situations.¹¹

Pathogen

The causal agent of both varicella and HZ is VZV, a double-stranded DNA virus belonging to the Herpesviridae family.¹ Only one serotype is known and in nature VZV infects only humans. VZV is heat labile. Outside host cells, the virus survives in the external environment for only a few hours, occasionally for a day or 2, and it is readily inactivated by lipid solvents, detergents, and proteases.¹²

Disease

(i) *Varicella*: Varicella is generally a benign, self-limiting disease in immunocompetent children, but is often more severe in adults. The varicella rash usually begins 14–16 days (range 10–21 days) after exposure to VZV. Fever, malaise, anorexia, headache, and occasionally mild abdominal pain may occur 1–2 days before the rash appears and usually resolve within 2–4 days after the onset of the rash. Varicella lesions often appear first on the scalp, face, or trunk. The initial rash consists of pruritic erythematous macules which evolve through the papular stage to form clear, fluid-filled vesicles, superficially located in the dermis layer. Subsequent crusting of the lesions occurs 24–48 hours later. While the initial lesions are crusting, new crops form for about 5–7 days; the simultaneous presence of lesions in various stages of evolution is characteristic of varicella. The distribution of the rash is predominantly concentrated

cellulaire. Cependant, même si le phénomène est relativement rare, le zona peut aussi apparaître chez des enfants. Parmi les adultes qui atteindront 85 ans, on estime qu'approximativement 1 sur 2 aura souffert d'au moins un épisode d'herpes zoster. Les données épidémiologiques disponibles sur la charge de morbidité due au zona proviennent de pays à revenu élevé. Des études réalisées au Canada, en Israël, au Japon, à Taïwan et aux États-Unis rapportent des valeurs de l'incidence ajustée pour l'âge de l'herpès zoster allant de 3,4 à 5,0 cas pour 1000 personnes-ans dans la population totale, et de 8 à 11 cas pour 1000 personnes/années après l'âge de 65 ans.⁹ Une étude menée dans 27 pays européens a relevé une incidence du zona variant selon les pays de 2,0 à 4,6 cas pour 1000 personnes-ans, sans tendance géographique clairement définie.¹⁰ Les facteurs de risque pour l'herpès zoster sont dans une large mesure inconnus, excepté l'avancée en âge et le déclin de l'immunité à médiation cellulaire, mais certaines données appuient l'hypothèse selon laquelle l'exposition de la population au virus naturellement circulant peut limiter la survenue d'un zona par un renforcement exogène de l'immunité, même si cette considération n'est pas valable pour tous et dans toutes les situations.¹¹

Agent pathogène

L'agent étiologique de la varicelle et du zona est le VZV, un virus à ADN bicaténaire appartenant à la famille des Herpesviridae.¹ On ne connaît qu'un sérotype de ce virus et, dans la nature, le VZV infecte uniquement l'homme. Il est peu résistant à la chaleur. En dehors des cellules hôtes, il survit dans l'environnement externe quelques heures seulement, ou occasionnellement 1 jour ou 2. Il est également facilement inactivé par les solvants lipidiques, les détergents et les protéases.¹²

Maladies provoquées

(i) *Varicelle*: la varicelle est généralement une maladie bénigne et spontanément résolutive chez l'enfant immunocompétent, mais adopte souvent une forme plus sévère chez l'adulte. L'éruption varicelleuse commence habituellement 14 à 16 jours (fourchette: 10-21 jours) après l'exposition au VZV. De la fièvre, une anorexie, des céphalées et occasionnellement des douleurs abdominales peuvent se manifester 1 à 2 jours avant que l'éruption n'apparaisse et se résolvent habituellement dans les 2 à 4 jours suivant cette apparition. Les lésions varicelleuses apparaissent souvent d'abord sur le cuir chevelu, le visage ou le tronc. L'éruption initiale consiste en des macules érythémateuses pruritiques qui évoluent en passant par le stade papulaire pour donner des vésicules remplies d'un liquide clair, situées superficiellement dans le derme. L'encroûtement ultérieur de ces lésions intervient 24-48 heures plus tard. Pendant que les lésions initiales s'encroûtent, de nouvelles générations de vésicules se forment pendant 5-7 jours; la présence simultanée

⁹ Background paper on herpes zoster vaccines- SAGE working group. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; accessed April 2014.

¹⁰ Pinchinat S et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.

¹¹ Ogunjimi B, van Damme P, Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. June 21, 2013. *PLoS ONE*. DOI: 10.1371/journal.pone.0066485

¹² Public Health Agency of Canada, Varicella-zoster virus, Pathogen safety data sheet-infectious substances. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/var-zo-eng.php>; accessed February 2014.

⁹ Background paper on herpes zoster vaccines- SAGE working group. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; consulté en avril 2014.

¹⁰ Pinchinat S et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.

¹¹ Ogunjimi B, van Damme P, Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. June 21, 2013. *PLoS ONE*. DOI: 10.1371/journal.pone.0066485

¹² Agence de la santé publique du Canada, virus varicelle-zona fiche technique santé-sécurité: agents pathogènes. Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/var-zo-eng.php>; consulté en février 2014.

on the trunk and proximally on the extremities. Illness usually persists for 5–7 days.¹

Varicella infection usually confers immunity for life. Second attacks of varicella are rare in immunocompetent persons but have been documented; subclinical reinfection is common.²

Though varicella is usually self-limiting it may be associated with severe complications, mediated either by VZV or secondary bacterial infection.¹ Extra-cutaneous complications affecting the central nervous system range from cerebellar ataxia (1 in ~4000 cases) for which the prognosis¹³ is usually good, to encephalitis (1 in 33 000–50 000 cases) which has a less favourable prognosis. Rarely (~1 case in 40 000), these complications may result in death, especially among immunocompromised persons.¹⁴ The most common complications in children are secondary bacterial infections. Pneumonia, usually viral, is the most common complication in adults. Groups at higher risk for severe complications are neonates, infants, pregnant women, adults, and immunocompromised persons. In neonates, varicella can be life-threatening, especially if the mother develops varicella within 5 days before or 2 days after delivery.

Congenital varicella syndrome (scarring on the skin, abnormalities in limbs, brain, and eyes, and low birth weight) occurs in 0.4%–2% of children born to mothers who became infected with VZV during the first 20 weeks of gestation, though isolated cases of congenital varicella syndrome have been described when mothers were infected up to 28 weeks of gestation.^{15, 16} Infants whose mothers had varicella during pregnancy have a higher risk of developing HZ in the first years of life.¹⁷

(ii) *Herpes zoster*: The clinical manifestation of HZ is a unilateral vesicular rash, characteristically restricted to a single dermatome, which is usually accompanied by radicular pain. Patients experience significant pain and discomfort that may last for weeks, months or even years in severe cases, diminishing the quality of life. Rarely, HZ can occur in the absence of skin rash. The most common serious complication of HZ is post-herpetic neuralgia (PHN), i.e. persistent pain beyond the acute phase of vesicular rash.^{9, 18}

de lésions à différents stades de leur évolution est ainsi caractéristique de la varicelle. L'éruption se concentre de manière prédominante sur le tronc et de manière proximale sur les extrémités. La maladie persiste habituellement pendant 5-7 jours.¹

L'infection varicelleuse confère habituellement une immunité pour la vie entière. Les atteintes secondaires par la varicelle sont rares chez les personnes immunocompétentes, mais des cas ont cependant été enregistrés; la réinfection subclinique est en revanche courante.²

Même si la varicelle est habituellement spontanément résolutive, elle peut être associée à des complications sévères, dues au VZV ou à une infection bactérienne secondaire. Les complications extracutanées touchant le système nerveux central vont de l'ataxie cérébelleuse (1 cas sur ~4000), dont le pronostic est généralement bon, à l'encéphalite (1 cas sur 33 000-50 000), avec un pronostic moins favorable.¹³ Rarement (1 cas sur 40 000), ces complications peuvent entraîner la mort, en particulier chez les personnes immunodéprimées.¹⁴ Les complications les plus courantes chez l'enfant sont les infections bactériennes secondaires. Chez l'adulte, la pneumonie, habituellement virale, est la complication la plus courante. Les groupes à haut risque de complication sévère sont les nouveau-nés, les nourrissons, les femmes enceintes, les adultes et les personnes immunodéprimées. Chez le nourrisson, la varicelle peut être mortelle, en particulier si la mère contracte la varicelle dans les 5 jours précédant ou suivant l'accouchement.

Le syndrome varicelleux congénital (cicatrices sur la peau, anomalies au niveau des membres, du cerveau ou des yeux et petit poids de naissance) apparaît chez 0,4-2% des enfants nés de mères infectées par le VZV au cours des 20 premières semaines de gestation,^{15, 16} bien que des cas isolés de syndrome varicelleux congénital aient été décrits dans des situations où l'infection de la mère était intervenue jusqu'à 28 semaines après la conception. Les enfants nés de mères ayant eu la varicelle pendant leur grossesse sont exposés à un plus grand risque de contracter un herpès zoster au cours de leurs premières années de vie.¹⁷

(ii) *Herpès zoster*: le zona ou herpès zoster se manifeste cliniquement par une éruption vésiculaire unilatérale, limitée de manière caractéristique à un dermatome unique et s'accompagne habituellement d'une douleur radulaire. Les malades supportent des douleurs et un inconfort importants, qui peuvent durer des semaines, des mois, voire des années dans les cas sévères, et détériorent leur qualité de vie. La complication la plus courante de l'herpès zoster est la névralgie post-herpétique (NPH), c'est-à-dire une douleur persistant au-delà de la phase aiguë de l'éruption vésiculaire.^{9, 18}

¹³ Guess HA et al. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986;78(4 Pt 2):723–727.

¹⁴ Meyer PA et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182(2):383–390.

¹⁵ Enders G et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994;343(8912):1548–1551.

¹⁶ Harger JH et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(2):260–265.

¹⁷ Brunell PA et al. Zoster in infancy: failure to maintain virus latency following intrauterine infection. *The Journal of pediatrics*. 1981;98(1):71–73.

¹⁸ Levin M. Zoster vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6th ed: Saunders Elsevier; 2013, pp. 969–980.

¹³ Guess HA et al. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986;78(4 Pt 2):723–727.

¹⁴ Meyer PA et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182(2):383–390.

¹⁵ Enders G et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994;343(8912):1548–1551.

¹⁶ Harger JH et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(2):260–265.

¹⁷ Brunell PA et al. Zoster in infancy: failure to maintain virus latency following intrauterine infection. *The Journal of pediatrics*. 1981;98(1):71–73.

¹⁸ Levin M. Zoster vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6th ed: Saunders Elsevier; 2013, pp. 969–980.

Diagnosis

A clinical diagnosis of varicella and HZ is based on the appearance and distribution of the vesicular lesions: for varicella, the lesions are localized on the trunk and extremities; for HZ, lesions are restricted to one dermatome (though occasionally the rash may span to more than one dermatome).

Laboratory confirmation of varicella or HZ is by detecting VZV DNA using polymerase chain reaction (PCR) or isolating VZV in cell culture from vesicular fluid, crusts, saliva, cerebrospinal fluid or other specimens. Direct immunofluorescence can also be used for rapid testing though this method has lower sensitivity than PCR. Detection of VZV-specific serum IgM antibody is considerably less sensitive than PCR and is not the method of choice for confirming varicella. Detection of serum IgM and PCR are of limited value for the confirmation of HZ. Serologic screening of serum for IgG antibodies is used to assess immunity or susceptibility to varicella in unvaccinated persons, e.g. in health-care workers.^{1,19} As vaccinated individuals can be protected in the absence of detectable antibody and available commercial tests do not detect low levels of antibody, absence of detectable IgG does not reliably exclude immunity in vaccinated individuals.²⁰

Treatment

(i) *Varicella*: In view of the expense and minimal clinical benefit in otherwise healthy persons, antiviral treatment and post-exposure prophylaxis with antiviral medication or immune globulin is recommended only for patients with disseminated varicella and persons at high risk for severe varicella. Immunocompromised individuals and patients with severe complications are generally treated with intravenous antiviral medication. Post-exposure prophylaxis with oral acyclovir is safe and effective for prevention of secondary varicella in immunocompromised children.^{21,22} VZV immune globulins are also effective for post-exposure prophylaxis to reduce disease severity in persons at high risk for severe varicella but are costly and not available worldwide.^{1,2}

(ii) *Herpes zoster*: Prompt antiviral therapy is recommended for otherwise healthy patients and for immunocompromised patients. Oral antiviral therapy should be started as early as possible, within 72 hours of rash onset. Immunocompromised individuals and patients with severe complications are generally treated with intravenous antiviral medication. Management of her-

Diagnostic

Le diagnostic clinique de varicelle ou de zona repose sur l'apparition et la répartition des lésions vésiculaires: en cas de varicelle, les lésions sont localisées au tronc et aux extrémités, lorsqu'il s'agit d'un zona, elles se limitent à un dermatome (même s'il peut arriver que l'éruption s'étende à plus d'un dermatome).

La confirmation en laboratoire d'une varicelle ou d'un zona s'obtient par détection de l'ADN du virus VZV par amplification génique (PCR) ou isolement de ce virus en culture cellulaire à partir de fluide vésiculaire, de croûtes, de salive, de liquide céphalorachidien ou d'autres échantillons. On peut également faire appel à l'immunofluorescence directe pour pratiquer un dépistage rapide, même si cette méthode offre une moindre sensibilité que la PCR. La détection des anticorps IgM spécifiques du VZV dans le sérum est une méthode considérablement moins sensible que la PCR et ne constitue par la méthode de choix pour la confirmation de l'herpès zoster. Le dépistage sérologique par recherche des IgG dans le sérum est utilisé pour évaluer l'immunité ou la susceptibilité à la varicelle chez des personnes non vaccinées, par exemple le personnel soignant.^{1,19} Les individus vaccinés pouvant être protégés en l'absence d'un titre d'anticorps détectable et les tests disponibles dans le commerce ne décelant pas les faibles niveaux d'anticorps, l'absence d'IgG détectables ne permet pas d'exclure de manière fiable que des personnes vaccinées soient immunisées.²⁰

Traitement

(i) *Varicelle*: compte tenu de leur coût et de leur bénéfice clinique minimal pour les individus par ailleurs en bonne santé, le traitement antiviral ou la prophylaxie post-exposition avec un médicament antiviral ou de l'immunoglobuline ne sont recommandés que pour les patients atteints d'une varicelle disséminée ou pour ceux à haut risque de varicelle sévère. Les individus immunodéprimés et les malades présentant des complications sévères sont généralement traités avec une médication antivirale intraveineuse. La prophylaxie post-exposition par l'acyclovir oral est sûre et efficace pour prévenir la varicelle secondaire chez les enfants immunodéprimés.^{21,22} Les immunoglobulines dirigées contre le VZV sont également efficaces en tant que prophylaxie postexposition pour réduire la gravité de la maladie chez les personnes à haut risque de varicelle sévère. Leur coût est cependant élevé et elles ne sont pas disponibles dans le monde entier.^{1,2}

(ii) *Zona*: la mise en place rapide d'un traitement antiviral est recommandée pour les patients par ailleurs en bonne santé et pour ceux déjà immunodéprimés. La thérapie antivirale par voie orale devra être débutée dès que possible dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption. Les individus immunodéprimés et les malades présentant des complications sévères sont généralement traités avec une médication antivirale par voie

¹⁹ WHO The Immunological Basis for Immunization Series Module 10: Varicella-zoster virus 2008. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596770_eng.pdf; accessed February 2014).

²⁰ Schmid DS, Jumaan AO. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus Dynamics. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):202–217.

²¹ Shinjoh M, Takahashi T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral aciclovir. *J Hosp Infect.* 2009;72(2):163–168.

²² Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(2):152–154.

¹⁹ WHO The Immunological Basis for Immunization Series Module 10: Varicella-zoster virus 2008. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596770_eng.pdf; consulté en février 2014).

²⁰ Schmid DS, Jumaan AO. Impact of Varicella Vaccine on Varicella-Zoster Virus Dynamics. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):202–217.

²¹ Shinjoh M, Takahashi T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral aciclovir. *J Hosp Infect.* 2009;72(2):163–168.

²² Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(2):152–154.

pes zoster-associated pain is complex and the use of strong analgesics is often required. Non-steroidal anti-inflammatory drugs may be used or, in case of severe pain, corticosteroids and opioids.^{9, 18}

Vaccines

Current formulations and administration

Vaccines against both varicella and HZ are based on live attenuated VZV (Oka strain); they differ in the number of plaque-forming viral units per vaccine dose and volume of the inoculum.

(i) *Varicella vaccines*: A vaccine based on live attenuated VZV (Oka strain)²³ was developed and clinically tested in the 1970s and 1980s. It was first licensed in Germany and Sweden in 1984. Currently several licensed formulations of live attenuated lyophilized varicella vaccines are available, both as refrigerator-stable and frozen vaccine formulations. The vaccines are available either as monovalent (varicella only), or in combination with measles, mumps and rubella (MMR) vaccine.²³

WHO²³ does not specify a minimum number of plaque-forming units (PFU) per vaccine dose but indicates that this should be specified by the national regulatory authority which licences the vaccine. Requirements for national licensure should take into consideration the virus concentration in vaccines shown to be safe and effective in clinical trials. Furthermore, there is no WHO international standard for titrating vaccine concentration. Thus there is variability in the acceptable virus concentrations between different monovalent vaccines, between different combined vaccines, and between different vaccines for varicella and for HZ.

All vaccines are licensed for use in persons aged ≥ 12 months; 1 monovalent and 2 combined vaccines are licensed for use from 9 months of age in some countries. The vaccine is administered subcutaneously, although limited data suggest that intramuscular administration is also safe and effective.¹ Varicella vaccination is licensed to protect against varicella disease; it is not indicated for protection against HZ disease. Guaranteed content of currently licensed varicella vaccines varies from 1000 to 17 000 PFU.

(ii) *Herpes zoster vaccine*: Only one HZ vaccine has been licensed; it contains the same VZV Oka strain used in varicella vaccine. The vaccine is formulated with a minimal potency of 19 400 PFU, as the target group will have been previously infected with varicella.⁹ HZ vaccine was first licensed in 2006 and has since been licensed for subcutaneous single-dose use in individuals aged ≥ 50 years in over 60 countries. Both lyophilized refrigerator-stable and frozen formulations are licensed for use in immunocompetent individuals aged ≥ 50 years.¹⁸

intraveineuse. La prise en charge des douleurs associées au zona est complexe et requiert souvent l'emploi d'analgésiques forts. Il est possible d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou, en cas de douleur sévère, des corticoïdes ou des opioïdes.^{9, 18}

Vaccins

Formulations actuellement existantes et administration

Les vaccins contre la varicelle et le zona sont préparés à partir d'une souche atténuée vivante du VZV (souche Oka); ils diffèrent par le nombre d'unités virales formant des plages par dose vaccinale et par le volume de l'inoculum.

(i) *Vaccins antivarielleux*: un vaccin préparé à partir d'une souche atténuée vivante du virus VZV (souche Oka)²³ a été mis au point et testé cliniquement dans les années 1970 et 1980. Il a été homologué en Allemagne et en Suède en 1984. Actuellement, plusieurs formulations homologuées de vaccin antivarielleux atténué vivant lyophilisées sont disponibles, sous une forme stable au réfrigérateur ou congelée. Il s'agit de vaccins monovalents (valence varicelle uniquement) ou combinés au vaccin antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR).²³

L'OMS²³ n'impose pas de nombre minimal d'unités formant plage (UFP) par dose vaccinale, mais indique que ce nombre doit être spécifié par l'autorité de réglementation nationale qui homologue le vaccin. Les exigences à remplir pour l'homologation nationale devront tenir compte de la concentration virale dans les vaccins prouvée comme sans risque et efficace dans les essais cliniques. En outre, il n'y a pas de norme internationale OMS pour le titrage de la concentration des vaccins. Ainsi, les concentrations virales acceptables sont variables pour les différents vaccins monovalents, vaccins combinés et vaccins contre la varicelle et le zona.

Tous les vaccins sont homologués pour être utilisés chez des sujets ≥ 12 mois; 1 vaccin monovalent et 2 vaccins combinés sont homologués pour une administration à partir de 9 mois dans certains pays. Les vaccins sont administrés par voie sous-cutanée, même si des données limitées laissent à penser qu'une administration intramusculaire serait également sûre et efficace.¹ La vaccination antivarielleuse est homologuée pour la protection contre la varicelle; elle n'est pas indiquée pour protéger du zona maladie. La teneur garantie des vaccins antivarielleux actuellement homologués va de 1000 à 17 000 UFP.

(ii) *Vaccin contre le zona*: Un seul vaccin contre le zona a été homologué; il contient la souche Oka du VZV, utilisée dans le vaccin antivarielleux. Il est formulé avec une activité minimale de 19 400 UFP, car le groupe visé aura été antérieurement infecté par la varicelle.⁹ Un vaccin contre le zona a été homologué pour la première fois en 2006 et a ensuite reçu une homologation pour l'administration sous forme de dose sous-cutanée unique à des individus ≥ 50 ans dans plus de 60 pays. Des formulations lyophilisées de ce vaccin sont homologuées à la fois sous des formes stables au réfrigérateur et congelées en vue d'une administration à des individus immunocompétents ≥ 50 ans.¹⁸

²³ Requirements for varicella vaccine (live), WHO Technical Report Series, No. 848, 1994 (http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/varicella/WHO_TRS_848_A1.pdf).

²³ Normes relatives au vaccin antivarielleux (vivant), Série de Rapports techniques N° 848, 1994, (http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/varicella/WHO_TRS_848_A1.pdf).

Manufacturers' recommended administration and schedules

(i) *Varicella vaccines*: Recommendations on dosage and interval between doses vary by manufacturer. Monovalent vaccine can be administered following a 1- or 2-dose schedule (0.5 mL each by subcutaneous injection) for children. A 2-dose schedule is recommended for all persons aged ≥ 13 years. When 2 doses are administered, the recommended minimum interval between doses is either 6 weeks²⁴ or 3 months²⁵ for children (12 months to 12 years of age, inclusive) and 4²⁵ or 6²⁴ weeks for adolescents and adults (13 years of age and older). Depending on the product, the vaccine may be administered either by subcutaneous or intramuscular injection, or only by subcutaneous injection.

Combination vaccines can be administered to children aged from 9 months to 12 years. If 2 doses of MMR plus varicella (MMRV) vaccine are used, the minimum interval between doses should be 4 weeks. It is preferred that the second dose be administered 6 weeks to 3 months after the first dose or at 4–6 years of age.^{26, 27}

(ii) *Herpes zoster vaccine*: The vaccine is indicated for prevention of HZ, PHN and burden of illness (depending on country) in immunocompetent individuals aged ≥ 50 years, and is administered as a single 0.65 mL subcutaneous injection.²⁶

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

(i) *Varicella vaccines*: After vaccination, an IgG antibody response can be detected in the majority of healthy children within 1 month of vaccination. Protective antibody levels (based on a gp-ELISA cut-off ≥ 5 units/mL) are induced in 85%–89% of vaccinated children after 1 dose of monovalent varicella vaccine and in more than 99% of children after 2 doses. Studies suggest that both cell-mediated and humoral immunity are responsible for vaccine-induced protection. The immunogenicity of the varicella component in combined vaccines is non-inferior to that of varicella-only vaccines.¹

Four randomized controlled trials (RCTs) indicate that 1 dose of varicella vaccine is highly efficacious in preventing varicella disease in healthy children. One trial suggests 100% efficacy after 9 months and 98% after 2 years using a varicella vaccine with 17 000 PFU at release.⁴⁷ Another trial assessed vaccine efficacy to be 88% after an average of 29 months using a 10 000 or 15 850 PFU vaccine.^{29, 48} During the 7-year follow-up, 95%

Administration et calendriers recommandés par le fabricant

(i) *Vaccins antivarielleux*: Les recommandations relatives au dosage et à l'intervalle entre les doses varient selon les fabricants. Le vaccin monovalent peut être administré selon un calendrier prévoyant 1 ou 2 doses (0,5 ml pour chaque injection sous-cutanée) chez les enfants. Un calendrier à 2 doses est recommandé pour toutes les personnes ≥ 13 ans. Lorsqu'on administre 2 doses, l'intervalle minimal recommandé entre les doses est de 6 semaines²⁴ ou de 3 mois²⁵ pour les enfants (âgés de 12 mois à 12 ans, intervalle inclusif) et de 4²⁵ ou 6²⁴ semaines pour les adolescents et les adultes (13 ans et plus). Selon le produit, l'administration peut se faire par injection sous-cutanée ou intramusculaire, ou uniquement par injection sous-cutanée.

Les vaccins combinés peuvent être administrés aux enfants de 9 mois à 12 ans. Si l'on utilise 2 doses de vaccin ROR combiné à une valence varicelle (RORV), l'intervalle minimal entre les doses devra être de 4 semaines. Il est préférable que la seconde dose soit injectée de 6 semaines à 3 mois après la première dose ou à un âge compris entre 4 et 6 ans.^{26, 27}

(ii) *Vaccin anti-zona*: Ce vaccin est indiqué pour prévenir l'herpès zoster, la NPH et la charge de morbidité (selon le pays) chez les individus immunocompétents ≥ 50 ans et s'administre sous forme d'injection sous-cutanée unique de 0,65 mL.²⁶

Immunogénicité et efficacité

(i) *Vaccins antivarielleux*: Après la vaccination, il est possible de détecter une réponse en anticorps IgG chez la majorité des enfants en bonne santé dans le mois suivant la vaccination. La formation de niveaux d'anticorps protecteurs (\geq valeur seuil du titre déterminé par la méthode gp-ELISA de 5 unités/ml) est induite chez 85-89% des enfants vaccinés après 1 dose de vaccin antivarielleux monovalent et chez plus de 99% des enfants après 2 doses. Des études laissent à penser l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité de type humoral sont responsables de la protection conférée par le vaccin. L'immunogénicité de la composante varicelle dans les vaccins combinés n'est pas inférieure à celle des vaccins ne contenant qu'une valence varicelle.¹

Quatre essais contrôlés randomisés (ECR) indiquent qu'une dose de vaccin antivarielleux offre une grande efficacité dans la prévention de la varicelle maladie chez l'enfant en bonne santé. L'un de ces essais laisse à penser qu'on obtient une efficacité de 100% après 9 mois et de 98% au bout de 2 ans en utilisant un vaccin antivarielleux contenant 17 000 UFP lors de sa libération. Un autre essai a évalué l'efficacité vaccinale à 88% après un délai moyen de 29 mois lorsqu'on utilisait un vaccin

²⁴ GlaxoSmithKline Inc. VARILRIX® [Product Monograph]. Ontario, CA: GlaxoSmithKline Inc.; 2013. Available at <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Varilrix.pdf>; accessed June 2014.

²⁵ Merck & Co., Inc. VARIVAX® [Package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2013. Available at http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/varivax/varivax_pi.pdf; accessed February 2014.

²⁶ Merck & Co., Inc. ZOSTAVAX® (Zoster Vaccine Live) [HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION]. Available at http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf; accessed June 2014.

²⁷ Varis T et al. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *The Journal of infectious diseases*. 1996;174 Suppl 3:S330–334.

²⁴ GlaxoSmithKline Inc. VARILRIX® [Product Monograph]. Ontario, CA: GlaxoSmithKline Inc.; 2013. Disponible sur <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Varilrix.pdf>; consulté en juin 2014.

²⁵ Merck & Co., Inc. VARIVAX® [Notice]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2013. Disponible sur http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/varivax/varivax_pi.pdf; consulté en 2014.

²⁶ Merck & Co., Inc. ZOSTAVAX® (Zoster Vaccine Live) [HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION] http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf; consulté en juin 2014.

²⁷ Varis T et al. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *The Journal of infectious diseases*. 1996;174 Suppl 3:S330–334.

of these vaccine recipients were estimated to have remained free of varicella.²⁷ Vaccine efficacy was 90.8% (95% CI: 88.7%–95%) after 12 months follow-up in a third clinical trial (with 10 000 PFU vaccine). In a recent RCT, 1 dose of a monovalent vaccine was 65.4% effective against varicella disease of any severity and 90.7% effective against moderate/severe varicella, while 2 doses of a combined vaccine were 94.9% effective against disease of any severity and 99.5% effective against severe/moderate disease.²⁸

Systematic review of the evidence²⁹ identified 40 studies² and outbreak investigations estimating vaccine effectiveness. Single-dose vaccine had an approximate median effectiveness of 83% (range 20%–100%) against all grades of disease severity in children aged from 9 months to 12 years, 95% for preventing moderate or severe disease and 100% for preventing severe disease.³⁰ Vaccine effectiveness has appeared similar across products, though the numbers of studies for many vaccines are limited.

Five studies assessed vaccine effectiveness after 2 doses of monovalent varicella vaccine in children. Overall 2 doses of vaccine provided better protection than 1 dose (median=95%) against all grades of severity of varicella.³¹

Varicella vaccine has been found beneficial in susceptible healthy adults, although less immunogenic than in children, requiring 2 doses to reach gp-ELISA $\geq 90\%$, with evidence of waning of antibody levels within a few years of vaccination.¹

Post-exposure: Single-dose varicella vaccine administered within 3–5 days of exposure has proved to be highly effective for prevention of moderate or severe disease (79%–100%) but estimates varied for prevention of varicella disease of any severity (9%–93%).

Studies in healthy and immunocompromised children (HIV-infected and those with acute leukaemia) in follow-up periods of <15 years have demonstrated that varicella vaccine also protects against HZ disease; however longer term follow-up is needed.

(ii) *Herpes zoster vaccine*: A pre-licensure randomized clinical trial in ~38 500 individuals aged >60 years of HZ vaccine estimated overall vaccine efficacy against

contenant 10 000 ou 15 850 UFP.^{29,47} Pendant la période de suivi de 7 ans, on a estimé que 95% des bénéficiaires de la vaccination étaient restés exempts de varicelle.²⁷ L'efficacité du vaccin a été estimée à 90,8% (IC à 95%: 88,7-95%) au bout de 12 mois de suivi dans le cadre d'un troisième essai clinique (sur un vaccin contenant 10 000 UFP). Dans un ECR récent, 1 dose de vaccin monovalent s'est révélée efficace à 65,4% contre la varicelle maladie à tout niveau de gravité et à 90,7% contre la varicelle modérée/sévère, tandis que 2 doses de vaccin combiné fournissaient une efficacité de 94,9% contre la maladie à tout niveau de gravité et de 99,5% contre la maladie sévère/modérée.²⁸

Une revue systématique des données²⁹ a identifié 40 études² et investigations de flambées estimant l'efficacité vaccinale. Administré sous forme de dose unique, le vaccin fournissait une efficacité médiane de 83% (fourchette: 20-100%) dans la prévention de la varicelle à tous les niveaux de gravité chez les enfants de 9 mois à 12 ans, de 95% dans la prévention des formes modérées ou sévères et de 100% dans la prévention des formes sévères.³⁰ L'efficacité vaccinale a semblé similaire d'un produit à l'autre, même si le nombre d'études était limité pour nombre de vaccins.

Cinq études ont évalué l'efficacité vaccinale après l'administration de 2 doses de vaccin antivarielleux monovalent à des enfants. Globalement, les 2 doses de vaccin ont fourni une meilleure protection qu'une dose (valeur médiane = 95%) contre la varicelle à tous les niveaux de gravité.³¹

On a constaté que le vaccin antivarielleux avait un effet bénéfique chez les adultes susceptibles, même si son immunogénicité est alors moindre que chez les enfants et nécessite l'administration de 2 doses pour obtenir une efficacité selon le test gp-ELISA $\geq 90\%$, avec des preuves de l'affaiblissement des titres d'anticorps dans les quelques années suivant la vaccination.¹

Post-exposition: l'administration d'une dose unique de vaccin antivarielleux dans les 3-5 jours suivant une exposition s'est révélée hautement efficace pour prévenir les formes modérées ou sévères (79-100%), mais les estimations donnaient des résultats variables pour la prévention de la varicelle maladie à un niveau de gravité quelconque (9-93%).

Des études menées chez des enfants en bonne santé et immunodéprimés (infectés par le VIH ou atteints d'une leucémie aiguë) sur des périodes de suivi <15 ans ont démontré que le vaccin antivarielleux protégeait aussi contre le zona; un suivi à plus long terme est néanmoins nécessaire.

(ii) *Vaccin anti-zona*: un essai clinique randomisé pré-homologation du vaccin contre le zona, réalisé chez ~38 500 individus >60 ans, a estimé l'efficacité vaccinale globale contre le zona à

²⁸ Prymula R et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1313–1324.

²⁹ Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; accessed April 2014.

³⁰ Grading of scientific evidence – table I: Effectiveness of 1 dose against all varicella. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_1_dose.pdf

³¹ Grading of scientific evidence – table II: Effectiveness of 2 doses against all varicella. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_2_doses.pdf

²⁸ Prymula R et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1313–1324.

²⁹ Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; consulté en avril 2014.

³⁰ Cotation des preuves scientifiques – tableau I: Efficacité d'1 dose de vaccin contre la varicelle à tous les niveaux de gravité. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_1_dose.pdf

³¹ Cotation des preuves scientifiques – tableau II: Efficacité d'1 dose de vaccin contre la varicelle à tous les niveaux de gravité. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_2_doses.pdf

HZ disease to be 51.3%, with efficacy of 66.5% in preventing PHN. Subgroup analysis demonstrated higher vaccine efficacy in preventing HZ in those aged 60–69 years (64%), compared to those aged ≥ 70 years (37%).^{32, 33, 34} A separate clinical trial demonstrated higher efficacy in those aged 50–59 years (69.8%).

Post-licensure data suggest that the overall vaccine effectiveness in preventing HZ is 55%, with higher effectiveness in preventing ophthalmic HZ (63%) and hospitalizations due to HZ (65%).^{35,36} Post-licensure data from a large cohort study in 766 330 individuals aged ≥ 65 years demonstrated vaccine effectiveness of 48% against incident HZ and 59% against PHN, and vaccine effectiveness of 37% (95% CI:6%–58%) in immunocompromised patients with leukaemia, lymphoma, or HIV infection.³⁶

Duration of protection

(i) *Varicella vaccines*: Long-term persistence of antibodies in healthy children after 1 dose of varicella vaccine was demonstrated in 4 studies in the USA and Japan.^{37, 38, 39, 40} However these studies were carried out while wild-type VZV was still circulating in the community. Persistence of, or increase in antibody titres over time could be related to external boosting by exposure to wild-type virus, making the interpretation of these results difficult.

Epidemiologic evidence has suggested waning of vaccine-induced immunity and/or effectiveness after 1 dose of vaccine in some studies but not in others.² A meta-analysis concluded that immunity wanes after 1 dose (based on 4 studies which all showed a decrease in vaccine effectiveness with time since vaccination) but changing varicella epidemiology and risk of exposure or force of infection were not considered.⁴¹ A 10-year follow-up after vaccination comparing 1 versus 2 doses (2900–9000 PFUs) estimated vaccine efficacy to be 94.4% and 98.3% respectively ($p < 0.001$). No breakthrough

51,3%, avec une valeur de l'efficacité de 66,5% dans la prévention de la NPH. Une analyse par sous-groupe a mis en évidence une efficacité vaccinale plus forte dans la prévention du zona dans la tranche d'âge 60-69 ans (64%), par comparaison avec la tranche d'âge des ≥ 70 ans (37%).^{32, 33, 34} Un essai clinique séparé a démontré une plus grande efficacité dans la tranche d'âge 50-59 ans (69,8%).

Des données post-homologation laissent à penser que l'efficacité vaccinale globale dans la prévention du zona est de 55%, avec un niveau plus élevé dans la prévention du zona ophtalmique (63%) et des hospitalisations imputables au zona (65%).^{35, 36} Les données post-homologation provenant d'une vaste étude de cohorte portant sur 766 330 individus ≥ 65 ans ont mis en évidence une efficacité vaccinale de 48% contre le zona incident et de 59% contre la NPH, ainsi qu'une efficacité du vaccin de 37% (IC à 95%: 6-58%) chez des patients immunodéprimés atteints d'une leucémie, d'un lymphome ou d'une infection à VIH.³⁶

Durée de la protection

(i) *Vaccins antivarielleux*: la persistance à long terme d'anticorps chez les enfants en bonne santé après l'administration d'une dose de vaccin antivarielleux a été démontrée dans 4 études menées aux États-Unis et au Japon.^{37, 38, 39, 40} Néanmoins, ces études ont été effectuées pendant que le VZV de type sauvage était encore en circulation dans la collectivité. La persistance ou l'augmentation des titres d'anticorps au cours du temps pourrait donc être liée à un renforcement externe par exposition à ce virus de type sauvage, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Les données épidémiologiques suggèrent un affaiblissement progressif de l'immunité induite par le vaccin et/ou de son efficacité après l'administration d'une dose de celui-ci dans certaines études, mais pas dans d'autres.² Une méta-analyse a conclu que l'immunité déclinait après 1 dose (d'après 4 études montrant toutes une diminution de l'efficacité vaccinale avec le temps après la vaccination), mais l'évolution de l'épidémiologie de la varicelle et le risque d'exposition ou l'intensité de l'infection n'ont pas été pris en compte.⁴¹ Dans le cadre d'un suivi sur 10 ans après la vaccination, on a comparé l'administration d'une dose et de 2 doses de vaccin (2900-9000 UFP) et on a

³² Oxman MN. et al. A vaccine to prevent herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271–2284.

³³ Schmader KE et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):922–928.

³⁴ Grading of scientific evidence – table III: Efficacy of herpes zoster vaccine. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/herpes_zoster_grad_efficacy.pdf

³⁵ Tseng HF et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011;305(2):160–166.

³⁶ Langan S et al. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PlosMed* 2013; 10(4): e1001420

³⁷ Kuter B et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *The Pediatric infectious disease journal.* 2004;23(2):132–137.

³⁸ Asano Y et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1994;94(4 Pt 1):524–526.

³⁹ Asano Y et al. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1985;75(4):667–671.

⁴⁰ Johnson CE et al. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics.* 1997;100(5):761–766.

⁴¹ Bayer O et al. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine.* 2007;25(37-38):6655–6660.

³² Oxman MN. et al. A vaccine to prevent herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271–2284.

³³ Schmader KE et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):922–928.

³⁴ Cotation des preuves scientifiques – tableau III: Efficacité vaccinale dans la prévention du zona. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/herpes_zoster_grad_efficacy.pdf

³⁵ Tseng HF et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011;305(2):160–166.

³⁶ Langan S et al. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PlosMed.* 2013; 10(4): e1001420

³⁷ Kuter B et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *The Pediatric infectious disease journal.* 2004;23(2):132–137.

³⁸ Asano Y et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1994;94(4 Pt 1):524–526.

³⁹ Asano Y et al. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1985;75(4):667–671.

⁴⁰ Johnson CE et al. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics.* 1997;100(5):761–766.

⁴¹ Bayer O et al. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine.* 2007;25(37-38):6655–6660.

cases had occurred in recipients of 2 doses 7–10 years after vaccination, while cases continued to occur in recipients of 1 dose.⁴²

(ii) *Herpes zoster vaccine*: Given the limited time since its development and licensure, data on the duration of protection conferred by HZ vaccine are limited.³⁸ For adults aged ≥ 60 years, vaccine efficacy for protection against HZ disease decreased from 51% to 40% in the years 3.3–7.8 post vaccination compared with years 0–4.9.⁴³ The estimated vaccine efficacy during a follow-up period of 7–10 years post vaccination (median follow-up 3.9 years) was 21% (95% CI: 11–30%) for HZ incidence and 35% (95% CI: 9%–56%) and for PHN incidence.⁴⁴ In the same time intervals, vaccine efficacy against PHN also declined from 67% to 60% although this decline was not statistically significant.

Safety of varicella and herpes zoster vaccines

(i) *Varicella vaccines*: Systematic review of the evidence on the safety of varicella vaccines⁴⁵ concludes that monovalent varicella vaccine is well tolerated; the most common adverse events reported after vaccinating healthy children were minor and included mild tenderness, redness and rash at the injection site. In pre-licensure clinical trials including <11 000 children, 19% of subjects reported pain at the injection site, 6% had localized varicella-like rash, and 15% were reported to have fever.^{46, 47, 48} Comparison of the safety profiles of the 1-dose and 2-dose regimens⁴⁹ showed slightly increased incidence of injection site complaints after dose 2 (whereas fever and varicella-type rash incidence decreased with dose 2 compared with dose 1 ($p=0.009$ and 0.008 respectively)).² Post-licensure data from passive surveillance systems from the USA showed the incidence of reported adverse events to be 52.7 per 100 000 doses and of serious adverse events to be 2.6/100 000 doses⁵⁰ (~48 million doses distributed). Post-marketing surveillance data in Europe (~3.3 million doses distributed) showed a reporting rate for all adverse events of 30 per 100 000 doses; 88%

estimé l'efficacité vaccinale à 94,4% et à 98,3% respectivement ($p < 0,001$). Aucun cas n'est apparu chez les bénéficiaires de la vaccination en 2 doses 7-10 ans après la vaccination, tandis que des cas continuaient de survenir chez les personnes ayant reçu 1 dose.⁴²

(ii) *Vaccin anti-zona*: compte tenu du peu de temps écoulé depuis la mise au point et l'homologation du vaccin anti-zona, les données sur la durée de la protection qu'il confère sont limitées.³⁷ Chez les adultes ≥ 60 ans, l'efficacité vaccinale dans la protection contre le zona maladie a régressé de 51% à 40% au bout de 3,3-7,8 ans après la vaccination, par rapport aux années 0-4,9.⁴³ L'efficacité vaccinale sur la période de suivi de 7-10 ans après la vaccination (durée médiane du suivi: 3,9 ans) a été estimée à 21% (IC à 95%: 11-30%) pour l'incidence du zona et à 35% (IC à 95%: 9-56%) pour l'incidence de la NPH.⁴⁴ Dans le même intervalle de temps, l'efficacité du vaccin contre la NPH a aussi baissé de 67 à 60%, même si cette diminution n'est pas statistiquement significative.

Innocuité des vaccins contre la varicelle et le zona

(i) *Vaccins antivarielleux*: une revue systématique des preuves de l'innocuité des vaccins antivarielleux⁴⁵ a conclu que le vaccin contre la varicelle monovalent était bien toléré; les manifestations indésirables les plus couramment rapportées après la vaccination d'enfants en bonne santé étaient mineures et comprenaient une douleur modérée à la palpation, ainsi que des rougeurs et une éruption au niveau du site d'injection. Dans le cadre d'essais cliniques pré-homologation incluant <11 000 enfants, 19% des sujets ont signalé une douleur au site d'injection, 6% une éruption de type varicelle localisée et 15% de la fièvre.^{46, 47, 48} La comparaison des profils d'innocuité des schémas d'administration en 1 dose et en 2 doses⁴⁹ a fait apparaître une légère augmentation de l'incidence des plaintes portant sur les phénomènes au niveau du site d'injection après 2 doses [tandis que l'incidence de la fièvre et des éruptions de type varicelle diminuaient par rapport à l'administration d'une première dose ($p = 0,009$ et $0,008$ respectivement)].² Les données post-homologation provenant des systèmes de surveillance passive des Etats-Unis ont indiqué une incidence des manifestations indésirables notifiées de 52,7 pour 100 000 doses et une incidence des manifestations indésirables graves de 2,6/100 000 doses⁵⁰ (~48 millions de doses distribuées). Les données de

⁴² Kuter BJ 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(9):643–647.

⁴³ Schmader KE et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(10):1320–1328.

⁴⁴ EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf; accessed April 2014.

⁴⁵ Safety of varicella and MMRV vaccines: A systematic review. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; accessed April 2014.

⁴⁶ Krause PR et al. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(4):518–525.

⁴⁷ Weibel RE et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *The New England journal of medicine*. 1984;310(22):1409–1415.

⁴⁸ Kuter BJ 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(9):643–647.

⁴⁹ Ngai AL et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(1):49–54.

⁵⁰ Chaves SS et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197 Suppl 2:S170–177.

⁴² Kuter BJ 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(9):643–647.

⁴³ Schmader KE et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(10):1320–1328.

⁴⁴ EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf; consulté en avril 2014.

⁴⁵ Safety of varicella and MMRV vaccines: A systematic review. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/; consultée en avril 2014.

⁴⁶ Krause PR et al. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(4):518–525.

⁴⁷ Weibel RE et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *The New England journal of medicine*. 1984;310(22):1409–1415.

⁴⁸ Kuter BJ 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(9):643–647.

⁴⁹ Ngai AL et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(1):49–54.

⁵⁰ Chaves SS et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197 Suppl 2:S170–177.

of these reported adverse events were found to be non-serious.^{51, 52}

Rare complications confirmed to be caused by VZV Oka strain include pneumonia, hepatitis, HZ meningitis, recurrent HZ, severe rash and secondary transmission occurring mainly in patients with immunocompromising or other serious medical conditions that were undiagnosed at the time of vaccination. A systematic review of the epidemiologic, clinical, and biological evidence for adverse events associated with varicella vaccines through 2010 concluded that evidence supports causality for 5 rare or extremely rare adverse events: (i) disseminated vaccine strain virus without organ involvement (e.g. varicella-like rash extending to dermatomes beyond the initial injection), (ii) disseminated vaccine strain virus with organ involvement (e.g. pneumonia, meningitis, etc.) in individuals with demonstrated immunodeficiencies, (iii) vaccine strain reactivation (HZ) without organ involvement, (iv) vaccine strain reactivation with organ involvement, and (v) anaphylaxis.^{2, 53, 54}

In pre-licensure clinical trials of combined MMR plus varicella (MMRV) vaccine, incidence of fever was reported at a significantly higher rate (0–42 days post-vaccination) in children aged 12–23 months who received a first dose of MMRV vaccine than in children who received first doses of MMR and varicella vaccine as separate injections.²⁷ A review of more recent post-licensure safety studies of the combination MMRV vaccine identified a new risk of febrile seizures after vaccination among children aged 12–23 months, compared with children receiving separate MMR and varicella vaccinations.⁵⁵ The incidence rate of febrile seizures was twice as high in children receiving a first dose of MMRV compared to those receiving monovalent varicella vaccination and MMR at the same time, either 5–12 or 7–10 days post vaccination (RR 2.0; 95% CI: 1.4–2.9 and RR 2.2; 95% CI: 1.0 – 4.7), amounting to one extra febrile seizure for every 2300–2700 children vaccinated.^{56, 57, 58} No differences in systemic reactions, in-

surveillance post-commercialisation recueillies en Europe (~3,3 millions de doses distribuées) ont révélé un taux de notification pour l'ensemble des manifestations indésirables de 30 pour 100 000 doses, 88% de ces manifestations étant jugées sans gravité.^{51, 52}

Parmi les complications rares confirmées comme imputables à la souche Oka du VZV, on peut mentionner la pneumonie, l'hépatite, la méningite herpétique, le zona récurrent, les éruptions cutanées sévères et la transmission secondaire, cette dernière intervenant principalement chez les sujets atteints d'affections immunodéprimantes ou d'autres pathologies graves, non diagnostiquées au moment de la vaccination. Une revue systématique des données épidémiologiques, cliniques et biologiques concernant les manifestations indésirables associées à l'administration des vaccins antivarielleux sur l'ensemble de l'année 2010 a conclu que ces données étayaient l'existence d'un lien de causalité pour 5 manifestations indésirables rares ou extrêmement rares: 1) dissémination de virus appartenant à la souche vaccinale sans atteinte organique (éruption de type varicelle s'étendant à des dermatomes au-delà du site d'injection, par exemple), 2) dissémination de virus appartenant à la souche vaccinale avec atteinte organique (pneumonie, méningite, etc., par exemple), 3) réactivation de la souche vaccinale (zona) sans atteinte organique, 4) réactivation de la souche vaccinale avec atteinte organique, et 5) réaction anaphylactique.^{2, 53, 54}

Dans le cadre d'essais cliniques pré-homologation du vaccin ROR combiné à une valence varicelle (RORV), l'apparition de fièvre a été signalée à une fréquence significativement plus élevée (0-42 jours après la vaccination) chez les enfants de 12-23 mois ayant reçu une première dose de RORV que chez ceux auxquels on avait administré les premières doses de ROR et le vaccin antivarielleux sous forme d'injections séparées. Une revue des études d'innocuité post-homologation du vaccin combiné RORV plus récentes a identifié un nouveau risque de convulsions fébriles suite à la vaccination des enfants de 12-23 mois, par rapport à des enfants ayant reçu séparément le ROR et la vaccination antivarielleuse.⁵⁵ Le taux d'incidence de ces convulsions était 2 fois plus élevé chez les enfants ayant reçu une première dose de RORV que celui relevé chez les enfants auxquels le vaccin antivarielleux monovalent et le ROR ont été injectés en même temps, soit 5-12 ou 7-10 jours après la vaccination (RR = 2,0; IC à 95%: 1,4-2,9 et RR = 2, 2; IC à 95%: 1,0-4,7), ce qui représente un épisode de convulsions fébriles supplémentaire pour 2300-2700 enfants vaccinés.^{56, 57, 58} Aucune différence dans les réactions

⁵¹ Goulleret N et al. Safety profile of live varicella virus vaccine (Oka/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program (EU VZVIP). *Vaccine*. 2010;28(36):5878–5882.

⁵² Grading of scientific evidence – table IV: Safety of varicella vaccine. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_safety.pdf

⁵³ Tsolia M et al. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr*. 1990;116(2):184–189.

⁵⁴ Stratton K et al. eds. Adverse events of vaccines: evidence and causality. Washington, DC, Institute of Medicine of the National Academies, August 2011.

⁵⁵ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2012 (<http://www.who.int/wer/2013/wer8806.pdf?ua=1>; accessed February 2014).

⁵⁶ Jacobsen SJ et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656–4661.

⁵⁷ Klein NP. et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8.

⁵⁸ Grading of scientific evidence – table V: Safety of MMR plus varicella (MMRV) vaccine. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/mmrv_grad_safety.pdf

⁵¹ Goulleret N et al. Safety profile of live varicella virus vaccine (Oka/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program (EU VZVIP). *Vaccine*. 2010;28(36):5878–5882.

⁵² Cotation des preuves scientifiques – tableau IV: Innocuité du vaccin contre la varicelle. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_safety.pdf

⁵³ Tsolia M et al. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr*. 1990;116(2):184–189.

⁵⁴ Stratton K et al. eds. Adverse events of vaccines: evidence and causality. Washington, DC, Institute of Medicine of the National Academies, August 2011.

⁵⁵ Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, décembre 2012 (<http://www.who.int/wer/2013/wer8806.pdf?ua=1>), consulté en février 2014.

⁵⁶ Jacobsen SJ et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656–4661.

⁵⁷ Klein NP. et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8.

⁵⁸ Cotation des preuves scientifiques – tableau V: Innocuité du vaccin ROR combiné à une valence varicelle (RORV). Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/mmrv_grad_safety.pdf

cluding fever, within 42 days of vaccination were observed when MMRV was administered as a second dose to children in the second year of life or at age 4–6 years.^{59, 60, 61}

(ii) *Herpes zoster vaccine*: HZ vaccine has been found to be safe in immunocompetent adults in RCTs as well as in post-licensure studies. Among 38 500 subjects included in a large-scale RCT, the incidence of one or more serious adverse events 42 days post vaccination was <0.1% in both the vaccine and placebo groups.³³ Adverse events included HZ-like rash, erythema, pain/tenderness and swelling at the injection site. Injection site reactions were reported by 26%–35% of vaccine recipients and HZ-like rash was reported by 0.1%. In the more detailed vaccine adverse event sub-study, the risk of serious adverse events within 42 days of vaccination was 1.9% and 1.3% (p=0.038) in the vaccine recipients and placebo recipients respectively. The mortality rate was the same (4.1%) in the vaccine and placebo groups.³⁴ Similar safety data were reported from other studies.^{62, 63}

Concomitant administration of varicella and herpes zoster vaccines with other vaccines

(i) *Varicella vaccines*: Monovalent varicella vaccine was found to be safe with non-inferior immunogenicity when administered concomitantly with other childhood vaccines such as DTaP, DTaP-IPV, influenza (LAIV), Hib, Hib-HepB, and MMR.^{24, 25} Further, the concomitant administration of MMRV with DTP-IPV or DTaP-HBV-IPV/Hib or DTaP+Hib/HepB or hepatitis A vaccine was found to be safe with non-inferior immunogenicity.^{25, 27} Concomitant administration of MMRV with MenACWY-CRM at 12 months of age or meningococcal ACWY-TT conjugate vaccine was found to be safe. MMRV given concomitantly with either PCV-7 or 10-valent pneumococcal-nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine showed uncompromised safety profiles in both cases. Concomitant administration of MMRV with 4CmenB was immunogenic but associated with increased reactogenicity (higher rates of fever with 4CmenB dose).^{2, 64} No data are available on the concomitant administration of varicella and yellow fever vaccines.

systémiques, y compris la fièvre, apparaissant dans les 42 jours suivant la vaccination n'a été observée lorsque le RORV était administré en tant que seconde dose aux enfants au cours de leur deuxième année de vie ou à un âge de 4–6 ans.^{59, 60, 61}

(ii) *Vaccin anti-zona*: le vaccin contre le zona a été trouvé sans risque pour les adultes immunocompétents dans des ECR et dans des études post-homologation. Parmi 38 500 sujets ayant participé à un ERC de grande ampleur, l'incidence d'une ou plusieurs manifestations indésirables pendant les 42 jours suivant la vaccination était <0,1% dans le groupe vacciné comme dans le groupe placebo.³³ Parmi ces manifestations indésirables, on pouvait mentionner l'éruption de type zona, l'érythème, la douleur/sensibilité à la palpation et l'œdème au point d'injection. Des réactions au niveau de ce site ont été signalées par 26-35% des bénéficiaires de la vaccination, tandis qu'une éruption de type zona était rapportée par 0,1% de ces sujets. Une sous-étude plus détaillée des manifestations postvaccinales indésirables a estimé le risque de MAPI grave dans les 42 jours suivant la vaccination à 1,9% et 1,3% (p=0,038) respectivement dans le groupe vacciné et le groupe placebo.³² Le taux de mortalité était identique (4,1%) dans ces 2 groupes. Des données d'innocuité similaires ont été fournies par d'autres études.^{62, 63}

Administration concomitante du vaccin contre la varicelle ou le zona et d'autres vaccins

(i) *Vaccins antivarielleux*: il a été trouvé que le vaccin antivarielleux monovalent était sans risque et présentait une immunogénicité non diminuée lorsqu'il était administré en même temps que d'autres vaccins reçus pendant l'enfance comme les vaccins DTaC, DTaC/VPI, antigrippal (VVAI), anti-Hib, anti-VHB/Hib et ROR.^{24, 25} En outre, l'administration concomitante du RORV et des vaccins DTC/VPI, anti-DTaC/VHB/VPI/Hib ou anti-DTaC+anti-Hib/VHB ou encore du vaccin contre l'hépatite A a également été trouvée sans risque et sans perte d'immunogénicité. L'administration simultanée du RORV et du vaccin antiméningococcique quadrivalent ACWY, conjugué à la protéine CRM, à l'âge de 12 mois ou du vaccin antiméningococcique tétravalent conjugué à l'anatoxine tétanique a été constatée comme sans risque. Le RORV, administré en même temps que le vaccin VPC-7 ou le vaccin anti-pneumococcique décavalent/anti *Haemophilus influenzae* non typable, conjugué à la protéine D, a présenté un profil d'innocuité non compromis dans les 2 cas. L'administration concomitante du RORV et du vaccin 4CmenB s'est avérée immunogène, mais s'est accompagnée d'une réactogénicité accrue (fréquence plus importante des accès de fièvre avec la dose de 4CmenB).^{2, 64} Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration simultanée des vaccins antivarielleux et anti-amygdalien.

⁵⁹ Goh P et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetra-valent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*. 2007;35(5):326–333.

⁶⁰ Reisinger KS et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics*. 2006;117(2):265–272.

⁶¹ Klein NP et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012;129(5):809–814.

⁶² Simberkoff MS et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):545–554.

⁶³ Grading of scientific evidence – table VI: Safety of herpes zoster vaccine. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/herpes_zoster_grad_safety.pdf

⁶⁴ Vesikari T et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CmenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825–835.

⁵⁹ Goh P et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetra-valent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection*. 2007;35(5):326–333.

⁶⁰ Reisinger KS et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics*. 2006;117(2):265–272.

⁶¹ Klein NP et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012;129(5):809–814.

⁶² Simberkoff MS et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):545–554.

⁶³ Cotation des preuves scientifiques – tableau VI: Innocuité du vaccin anti-zona. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/position_papers/herpes_zoster_grad_safety.pdf

⁶⁴ Vesikari T et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CmenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825–835.

(ii) *Herpes zoster vaccine*: Concomitant administration of HZ vaccine and inactivated influenza vaccines in adults aged ≥ 50 years has not resulted in reduced immunogenicity for either vaccine. Antibody responses were similar when HZ and influenza vaccines were given either concomitantly or sequentially 4 weeks apart.⁶⁵ Although a study of concomitant administration of HZ vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine found a significant reduction in VZV antibody titres,⁶⁶ a retrospective cohort study of $>76\,000$ vaccine recipients demonstrated that the effectiveness of HZ vaccine was not affected by concomitant pneumococcal polysaccharide vaccine administration.³⁶

Immunocompromised persons and special risk groups

Varicella and HZ cause much greater morbidity and mortality in immunocompromised persons,¹ such as those with congenital or acquired deficits in cell-mediated immunity including patients with acute leukemia, and patients receiving chemotherapy, radiotherapy or high doses of steroids.

One varicella vaccine is licensed for use in some immunocompromised populations, while another is not licensed for this purpose. HZ vaccine is contraindicated in all immunocompromised persons.

Several studies have highlighted the severity of varicella among children with cancer, in particular acute lymphoblastic leukaemia (ALL), especially in those receiving chemotherapy.^{67,68} Varicella also causes greater morbidity and mortality in severely/moderately immunocompromised HIV-infected persons than among the general population. However, the risk of severe varicella and death among HIV-infected children is not as great as for leukaemic children; while the illness is more extensive, lasts longer and recurs more often than in otherwise healthy children, fatalities and severe complications from varicella are unusual in HIV-infected children.^{69,70} An important burden of VZV infections among HIV-infected children is represented by HZ disease, for which the risk is 10–25 times higher than in the general population.⁷¹ The risk is directly related to the level of immunosuppression, as measured by CD4+ T-cell count at the time of primary infection with varicella.

(ii) *Vaccin anti-zona*: L'administration concomitante du vaccin anti-zona et d'un vaccin antigrippal inactivé chez des adultes ≥ 50 ans n'a pas entraîné de diminution de l'immunogénicité pour l'un ou l'autre vaccin. Les réponses en anticorps ont été similaires lorsque les vaccins anti-zona et antigrippal étaient injectés en même temps ou séquentiellement à 4 semaines d'intervalle.⁶⁵ Même si une étude examinant l'administration concomitante du vaccin anti-zona et du vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique a relevé une réduction significative des titres d'anticorps anti-VZV,⁶⁶ une étude rétrospective de cohorte, portant sur $>76\,000$ personnes vaccinées, a démontré que l'efficacité du vaccin anti-zona n'était pas affectée par l'administration simultanée d'un vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique.³⁶

Personnes immunodéprimées et groupes à risque particuliers

La varicelle et le zona provoquent une morbidité et une mortalité beaucoup plus importantes chez les personnes immunodéprimées,¹ comme celles présentant un déficit congénital ou acquis de l'immunité à médiation cellulaire et notamment les sujets atteints de leucémie aiguë et ceux sous chimiothérapie, radiothérapie ou traitement par des corticoïdes à fortes doses.

Un vaccin antivarielleux est homologué pour être utilisé dans des populations immunodéprimées, tandis qu'un autre n'est pas homologué pour cet usage. Le vaccin anti-zona est contre-indiqué chez tous les sujets immunodéprimés.

Plusieurs études ont mis en lumière la gravité de la varicelle chez les enfants atteints de cancer, notamment de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), et en particulier chez ceux sous chimiothérapie.^{67,68} La varicelle est aussi à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité plus importantes chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale. Néanmoins, le risque de varicelle sévère et de décès chez les enfants infectés par le VIH n'est pas aussi grand que chez les enfants leucémiques; bien que la maladie soit plus étendue, dure plus longtemps et réapparaisse plus souvent que chez les enfants par ailleurs en bonne santé, les décès et les complications sévères faisant suite à la varicelle sont inhabituelles chez les enfants porteurs de ce virus.^{69,70} Le zona maladie représente une charge importante d'infections à VZV chez les enfants infectés par le VIH, qui sont exposés à un risque 10–25 fois plus grand de contracter cette maladie que la population générale.⁷¹ Le risque est directement lié au niveau d'immunodépression tel que mesuré par la numération des lymphocytes T-CD4 au moment de l'infection primaire par la varicelle.

⁶⁵ Kerzner B et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(10):1499–1507.

⁶⁶ MacIntyre CR et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin.* 2010;6(11):894–902.

⁶⁷ Feldman S et al. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics.* 1987;80(4):465–472.

⁶⁸ Wiegering V et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients – a single centre 6-years analysis. *BMC pediatrics.* 2011;11:31.

⁶⁹ Derryck A et al. Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *The Pediatric infectious disease journal.* 1998;17(10):931–933.

⁷⁰ Leibovitz E et al. Varicella-zoster virus infection in Romanian children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatrics.* 1993;92(6):838–842.

⁷¹ Mofenson LM et al. Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-11):1–166.

⁶⁵ Kerzner B et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(10):1499–1507.

⁶⁶ MacIntyre CR et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin.* 2010;6(11):894–902.

⁶⁷ Feldman S et al. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics.* 1987;80(4):465–472.

⁶⁸ Wiegering V et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients – a single centre 6-years analysis. *BMC pediatrics.* 2011;11:31.

⁶⁹ Derryck A et al. Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *The Pediatric infectious disease journal.* 1998;17(10):931–933.

⁷⁰ Leibovitz E et al. Varicella-zoster virus infection in Romanian children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatrics.* 1993;92(6):838–842.

⁷¹ Mofenson LM et al. Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-11):1–166.

(i) *Varicella vaccination*: Compared to healthy children, post-licensure safety experience suggests that varicella vaccination is associated with higher risk of adverse events, some severe, in children with cell-mediated immune deficiencies. Approximately 50% of children with leukaemia receiving maintenance chemotherapy developed generalized rash following vaccination, and in 40% the rash was severe enough to require high dose oral or intravenous acyclovir. Rashes were less common after the second dose, occurring in only 10% of children still receiving maintenance chemotherapy.

Studies in leukaemic children in remission for at least 1 year have shown seroconversion to varicella vaccine in 82% after 1 dose and 95% after 2 doses. Among uraemic children who were vaccinated with a single dose of varicella vaccine prior to renal transplantation, 87% seroconverted. Another study estimated that 62% of children with renal failure had protective antibodies 1 year after vaccination.¹

Data on vaccine efficacy or effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in immunocompromised children were gathered in a few studies. The vaccine was found to be 86% effective among leukaemic children, and 73% effective post renal transplantation (children received the vaccine before transplantation). Among HIV-infected children without severe immunosuppression, varicella vaccine was 82% effective in preventing varicella and 100% effective in preventing HZ.²

Of studies in HIV-infected children, none have been conducted in children with severe immunosuppression (CD4+ T-cell count <15%). No serious adverse vaccine-related event was reported in those with CD4+ T-cell counts \geq 15%. Regardless of immunologic status, at least one indicator of VZV-specific immunity (antibody and/or cell mediated immunity) was present in 83% of vaccine recipients after 2 doses. Two studies, which account for >50% of all HIV-positive children studied, reported local reactions in 5%–20% of participants after dose 1 and in 3%–12% after dose 2.² Review by WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that varicella vaccine is effective and safe in HIV-infected children with CD4+ T-cell counts \geq 15%.⁷²

Transmission of VZV in health-care settings is a well-recognized medical and public health problem. Due to generally close contact, patients and health-care personnel are at higher risk of acquiring and transmitting VZV. Of special concern are certain groups of susceptible patients (e.g. premature infants, pregnant women, and patients immunocompromised as a result of immunosuppressive therapy or malignant disease) who are at increased risk for severe VZV disease (varicella or HZ).^{1, 2}

(i) *Vaccination antivarielleuse*: L'expérience en matière d'innocuité acquise après l'homologation laisse à penser que la vaccination antivarielleuse est associée à un risque plus important de manifestations indésirables, dont certaines sévères, chez les enfants présentant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire que chez les enfants en bonne santé. Approximativement 50% des enfants leucémiques recevant une chimiothérapie d'entretien ont présenté une éruption cutanée généralisée suite à la vaccination, parmi lesquels 40% ont subi une éruption suffisamment sévère pour nécessiter une forte dose d'acyclovir par voie orale ou veineuse. Ces éruptions étaient moins courantes après la seconde dose, n'intervenant que chez 10% des enfants encore sous chimiothérapie d'entretien.

Des études menées chez des enfants leucémiques en rémission depuis au moins 1 an ont mis en évidence une séroconversion postvaccinale chez 82% de ces enfants après 1 dose et chez 95% d'entre eux après 2 doses. Chez des enfants urémiques vaccinés avec une dose unique de vaccin avant une transplantation rénale, 87% étaient séroconvertis. Une autre étude a estimé que 62% des enfants souffrant d'insuffisance rénale étaient porteurs d'anticorps protecteurs 1 an après la vaccination.¹

Quelques études ont permis de collecter des données sur l'efficacité vaccinale de 2 doses de vaccin antivarielleux chez des enfants immunodéprimés. Ce vaccin a été trouvé efficace à 86% chez les enfants leucémiques et à 73% chez les enfants ayant subi une transplantation rénale après la vaccination. Chez des enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère, le vaccin antivarielleux a présenté une efficacité de 82% dans la prévention de la varicelle et de 100% dans la prévention du zona.²

Parmi les études menées sur des enfants porteurs du VIH, aucune n'a porté sur des enfants sévèrement immunodéprimés (numération des lymphocytes T-CD4 <15%). Aucune manifestation postvaccinale indésirable grave n'a été signalée chez les enfants présentant une numération des lymphocytes T-CD4 \geq 15%. Indépendamment de leur statut immunologique, au moins un indicateur d'immunité spécifique contre le VZV (anticorps et/ou immunité à médiation cellulaire) était présent chez 83% des sujets vaccinés après l'administration de 2 doses. Deux études, regroupant >50% des enfants séropositifs étudiés, ont rapporté des réactions locales chez 5-20% des participants après la première dose et chez 3-12% d'entre eux après la deuxième dose.² À l'issue de son examen, le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) a conclu que le vaccin antivarielleux était efficace et sûr chez les enfants infectés par le VIH présentant une numération des lymphocytes T-CD4 \geq 15%.⁷²

La transmission du VZV en milieu de soins est un problème médical et sanitaire bien reconnu. En raison des contacts généralement étroits, les patients et le personnel soignant sont exposés à un plus grand risque de contracter et de transmettre le VZV. Le cas de certains groupes de patients susceptibles (nourissons prématurés, femmes enceintes et patients immunodéprimés comme conséquence d'une thérapie immunosuppressive ou d'une maladie maligne) est particulièrement préoccupant car ils présentent un risque accru de maladie à VZV sévère (varicelle ou herpès zoster).^{1, 2}

⁷² WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf; accessed June 2014.

⁷² Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 12-13 juin 2013. Disponible sur http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf, consulté en juin 2014.

Varicella vaccination is contraindicated during pregnancy. However, a review of 17 years of pregnancy registry data found no reported cases of congenital varicella syndrome or pattern of birth defects among 157 live-born infants of previously seronegative women who were inadvertently vaccinated with varicella vaccine during pregnancy (Rate=0 per 100, 95% CI: 0.0–2.4), or in the overall registry (735 live births).⁷³ Nevertheless, these data did not preclude a maximum theoretical risk for congenital varicella syndrome of 4% among seronegative women exposed to infection during the high-risk period.

(ii) *Herpes zoster vaccination*: Because HZ vaccine is a live vaccine with high viral concentration it is contraindicated, as stipulated by the manufacturer, in persons who are immunosuppressed from any cause, whether acquired, congenital, iatrogenic or disease-based. Consequently the safety and effectiveness of HZ vaccination in immunocompromised persons has been assessed only in a few small post-licensure studies. The vaccine was demonstrated to be generally safe and immunogenic in groups of selected individuals with immunocompromising conditions.

Impact of vaccination

(i) *Varicella vaccines*: A limited number of industrialized countries have introduced varicella vaccination into their childhood immunization programmes, which has led to substantial reductions in varicella-related morbidity and mortality. During the pre-vaccine era in the USA, an average of 4 million varicella cases occurred annually, resulting in 41–50 hospitalizations and 0.4–0.6 fatalities per million population.¹ After introduction of 1 dose of varicella vaccine to the routine childhood programme in 1995, within 5 years there was a decline of >70% in overall disease incidence in communities with ~80% vaccine coverage in children aged 19–35 months.⁷⁴ The greatest disease reductions were in the target age group, but declines also occurred in all age groups, including adults and infants not eligible for vaccination, suggesting considerable herd protection beyond the age groups targeted for vaccination.^{1, 2} Deaths, hospitalizations, outbreaks and cases have continued to decline, reaching very low levels especially among children. There have been no increases in varicella incidence or morbidity in older age groups. Following the introduction of a second dose of vaccine in 2006 in the USA, the incidence of breakthrough cases dropped further to 2 per 1000 patient-years, with no child developing varicella after receiving 2 doses of the vaccine.⁷⁵

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. Néanmoins, un examen sur 17 ans des données d'un registre des grossesses n'a repéré aucun cas déclaré de syndrome varicelleux congénital ou de schéma d'anomalie congénitale chez les 157 enfants nés vivants de femmes auparavant séronégatives et ayant été vaccinées par inadvertance avec le vaccin antivarielleux pendant leur grossesse (taux = 0 pour 100, IC à 95%: 0,0-2,4), ou encore dans l'ensemble du registre (735 naissances vivantes).⁷³ Toutefois, ces données n'excluaient pas un risque théorique maximal de syndrome varicelleux congénital de 4% chez les femmes séronégatives exposées à l'infection pendant la période à haut risque.

(ii) *Vaccination contre le zona*: Le vaccin anti-zona étant un vaccin vivant avec une forte concentration virale, il est contre-indiqué, comme le stipule le fabricant, chez les personnes immunodéprimées pour une raison quelconque, que cette immunodépression soit acquise, congénitale, iatrogène ou due à une maladie. En conséquence, l'innocuité et l'efficacité de la vaccination contre le zona chez des personnes immunodéprimées n'ont été évaluées que dans un petit nombre d'études post-homologation. Il a été démontré que ce vaccin était généralement sans risque et immunogène dans des groupes d'individus sélectionnés atteints d'une affection immunodéprimante.

Impact de la vaccination

(i) *Vaccins antivarielleux*: un nombre limité de pays industrialisés ont introduit la vaccination contre la varicelle dans leur programme de vaccination infantile, ce qui a conduit à des diminutions substantielles de la morbidité et de la mortalité liées à cette maladie. Pendant l'ère prévacinale aux États-Unis, 4 millions de cas de varicelle apparaissaient en moyenne chaque année, entraînant 41-50 hospitalisations et 0,4-0,6 décès par million d'habitants.¹ Après l'introduction d'une dose de vaccin antivarielleux dans le programme de vaccination infantile systématique de ce pays en 1995, on a observé, en l'espace de 5 ans, une chute de >70% de l'incidence générale de la maladie dans les collectivités bénéficiant d'une couverture vaccinale de ~ 80% pour les enfants de 19-35 mois.⁷⁴ Les plus fortes réductions de la morbidité ont été observées dans cette tranche d'âge, mais des baisses sont aussi intervenues dans toutes les autres, y compris les adultes et les nourrissons non susceptibles d'être vaccinés, ce qui amène à supposer une immunité collective considérable, s'étendant au-delà des tranches d'âges visées par la vaccination.^{1, 2} Les nombres de décès, de flambées et de cas ont continué de baisser, atteignant des niveaux très faibles, en particulier parmi les enfants. Aucune augmentation de l'incidence de la varicelle ou de la morbidité n'a été relevée dans les tranches d'âge supérieures. Suite à l'introduction d'une deuxième dose de vaccin antivarielleux en 2006 aux États-Unis, l'incidence des cas chez les sujets vaccinés a régressé encore pour atteindre 2 pour 1000 malades/années, aucun enfant ne contractant la varicelle après avoir reçu 2 doses du vaccin.⁷⁵

⁷³ Merck/CDC Pregnancy Registry for Varicella-Zoster Virus-Containing Vaccines. The 16th Annual Report, 2011. Available at <http://www.merckpregnancyregistries.com/varivax.html>; accessed June 2014.

⁷⁴ Seward JF et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2002;287(5):606–611.

⁷⁵ Baxter R et al. Long-term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study. Pediatrics. 2013;131(5):1389–1396.

⁷³ Merck/CDC Pregnancy Registry for Varicella-Zoster Virus-Containing Vaccines. The 16th Annual Report, 2011. Disponible sur <http://www.merckpregnancyregistries.com/varivax.html>; consulté en juin 2014.

⁷⁴ Seward JF et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2002;287(5):606-611.

⁷⁵ Baxter R et al. Long-term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study. Pediatrics. 2013;131(5):1389-1396.

Concerns have been raised that introduction of widespread childhood varicella vaccination would decrease exposure to VZV in the population, resulting in an older age distribution of the remaining cases. Since complication rates in adults are higher than those in children, an upward shift in the peak age of infection could lead to a small increase in overall morbidity even though the total number of cases would be reduced.⁷⁶ In the USA, as varicella decreased disproportionately in young children (the target age group for vaccination), an age-shift was observed following the widespread introduction of varicella vaccination with a 1-dose schedule. However, varicella incidence in older children and adults remained well below the rates reported in the pre-vaccination era.⁷⁷

Modeling has been used to assess the possible impact of the shift in age at infection after introduction of large-scale varicella immunization programmes. In high-income countries, when vaccine coverage levels of either <30% or ≥80% are maintained long term in a steady state (30 years), very little risk of increased morbidity due to shift in the age at infection was predicted. However, if moderate coverage levels (30%–70%) are maintained over the long term, the shift in the age at infection may increase varicella-related mortality and morbidity.⁷⁸ Models were also developed to predict whether low- and middle-income countries are at greater risk for shifts in the age at infection and increased morbidity after introduction of varicella vaccination programmes. An analysis was made of countries representing a range of varicella seroprevalence rates and different geographic regions: South Asia (India, urban and rural Sri Lanka); East Asia and Pacific (Malaysia, Singapore, Thailand); Latin America and the Caribbean (Bolivia, Brazil, Saint Lucia); and Africa (Kenya, Nigeria). This showed that for low- and middle-income countries with medium/high seropositivity there is a high risk of shifts in the age at infection when 1-dose vaccination coverage remains between 20% and 80% over the long term, and that this scenario can lead to increased mortality. Low- and middle-income countries with very low seropositivity (less than 20%–30% in 20 year-olds) and the highest burden of disease are expected to have little or no shift in age at infection, but important reductions in varicella-related mortality and morbidity at intermediate levels of vaccination coverage. The model predicts that for most low- and middle-income countries, vaccination coverage must be ≥60% to produce substantial reductions in morbidity.⁷⁹

Certains s'étaient inquiétés de la possibilité que l'introduction à grande échelle de la vaccination antivarielleuse chez les enfants diminue l'exposition au VZV de la population, d'où une redistribution parmi les personnes plus âgées des cas restants. Les taux de complications étant plus élevés chez les adultes que chez les enfants, un déplacement vers les âges plus avancés du pic d'infection pourrait entraîner une faible augmentation de la morbidité globale, malgré la diminution du nombre total de cas.⁷⁶ Aux États-Unis, avec la régression disproportionnée de la varicelle chez les jeunes enfants (tranche d'âge visée par la vaccination), un déplacement de l'âge du pic de morbidité a été observé après l'introduction de la vaccination antivarielleuse selon un schéma en 1 dose. Néanmoins, l'incidence de la varicelle chez les enfants plus âgés et les adultes est restée bien inférieure aux taux rapportés pendant l'ère prévacinale.⁷⁷

On a fait appel à la modélisation pour évaluer l'impact potentiel de ce déplacement de l'âge de l'infection après l'introduction de programmes de vaccination antivarielleuse à grande échelle. Dans les pays à revenu élevé, lorsque des taux de couverture vaccinale <30% ou ≥80% sont maintenus à une valeur stable sur le long terme (30 ans), la modélisation prédit un risque très faible d'augmentation de la morbidité du fait de ce déplacement. En revanche, si des taux de couverture modérés (30-70%) sont maintenus sur la durée, le déplacement de l'âge de l'infection peut entraîner un accroissement de la mortalité et de la morbidité liées à la varicelle.⁷⁸ Des modèles ont également été mis au point pour prédire si les pays à revenu faible ou intermédiaire encourent un risque plus important de déplacement de l'âge de l'infection et d'accroissement de la morbidité après l'introduction de programmes de vaccination contre la varicelle. Une analyse a été réalisée pour des pays représentant toute une palette de taux de séroprevalence de la varicelle et de régions géographiques: en Asie du Sud (Inde et Sri Lanka urbain et rural); en Asie de l'Est et dans le Pacifique (Malaisie, Singapour, Thaïlande); en Amérique latine et dans les Caraïbes (Bolivie, Brésil, Sainte Lucie); et en Afrique (Kenya, Nigéria). Cette analyse a montré que, pour les pays à revenu faible ou intermédiaire présentant une séropositivité moyenne/forte, il existait un risque important de déplacement de l'âge de l'infection si la couverture par 1 dose de vaccin restait comprise entre 20 et 80% sur le long terme, et que ce scénario pouvait conduire à une augmentation de la mortalité. On s'attend à ce que les pays à revenu faible ou intermédiaire où la séropositivité est très faible (inférieur à 20-30% chez les sujets de 20 ans) et la charge de morbidité est la plus forte, subissent un déplacement très faible ou nul de l'âge de l'infection et bénéficient d'importantes réductions de la mortalité et de la morbidité liées à la varicelle aux niveaux intermédiaires de couverture vaccinale. D'après les prédictions du modèle, pour la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire, la couverture vaccinale doit être ≥60% pour produire des réductions substantielles de la morbidité.⁷⁹

⁷⁶ Edmunds WJ et al. Effect of Vaccination on the Epidemiology of Varicella Zoster Virus. *Journal of Infection* (2002) 44:211–219.

⁷⁷ Chaves SS et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007; 356:1121–1129.

⁷⁸ Brisson M. Economic Evaluation of Vaccination Programmes: A special reference to varicella vaccination. PhD thesis, Health Economics, City University, London, UK 2004.

⁷⁹ Brisson M et al. The potential impact of varicella vaccination in low to middle income countries: A feasibility modeling study. Report to the SAGE working group on varicella and herpes zoster vaccines. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/5_The_potential_impact_Varicella_vaccination_Low_Middle_Income_Countries_feasibility_modeling.pdf?ua=1; accessed April 2014.

⁷⁶ Edmunds WJ et al. Effect of Vaccination on the Epidemiology of Varicella Zoster Virus. *Journal of Infection* (2002) 44:211–219.

⁷⁷ Chaves SS et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007; 356:1121–1129.

⁷⁸ Brisson M. Economic Evaluation of Vaccination Programmes: A special reference to varicella vaccination. PhD thesis, Health Economics, City University, London, UK 2004.

⁷⁹ Brisson M et al. The potential impact of varicella vaccination in low to middle income countries: A feasibility modeling study. Report to the SAGE working group on varicella and herpes zoster vaccines. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/5_The_potential_impact_Varicella_vaccination_Low_Middle_Income_Countries_feasibility_modeling.pdf?ua=1; consulté en avril 2014.

Concern has been raised that implementation of routine varicella immunization may lead to an increase in the incidence of HZ through a reduction of exogenous boosting of immunity by naturally circulating VZV.⁷⁶ The existing data are conflicting, with some studies indicating that the effect of lower VZV circulation on HZ disease due to routine childhood varicella vaccination is absent or may be small,^{80, 81, 82} while other models/studies suggest that exogenous exposure to varicella is protective against HZ in latently infected adults.^{83, 84}

Multiple studies examining overall population rates of HZ have been conducted in many developed countries (Australia, Canada, Japan, Spain, UK, USA) and the majority show evidence of increasing incidence trends in HZ. However, in countries with a varicella vaccination programme, increases in HZ incidence began years before the vaccine was introduced, for reasons which are unclear. A recent analysis from the USA did not find a difference in the slope of increase in HZ incidence rate before and after the introduction of varicella vaccine. An increase in incidence of HZ has also been observed in countries without childhood varicella vaccination programmes.

A comparative assessment of impact modelling studies from Canada, Finland, England and Wales, and Belgium predicts very similar dynamics, i.e. that routine childhood varicella vaccination will increase HZ incidence for some 50 years after introduction of childhood vaccination, assuming that lack of exogenous boosting increases HZ incidence. The same models provide consensus predictions that if adequate coverage levels can be maintained, a varicella vaccination programme is likely to reduce the incidence of HZ over the longer term (>50 years after introduction of childhood vaccination).² The models should be interpreted with caution as there remains considerable uncertainty about certain inputs including vaccine efficacy over time and the degree of exogenous boosting by varicella exposure that would limit the incidence of HZ, and no data currently exist. A 2013 systematic multidisciplinary review of HZ risk reduction through exposure to varicella patients analysed the peer-reviewed publications on exogenous boosting studies: 13 observational studies on HZ incidence after widespread varicella vaccination, 4 longitudinal studies on VZV immunity after re-exposure, 9 epidemiological risk factors studies, 7 mathematical mod-

Des craintes ont été émises quant à la possibilité que la mise en œuvre de la vaccination antivarielleuse systématique entraîne une augmentation de l'incidence du zona à travers une diminution du renforcement exogène de l'immunité par les VZV naturellement circulants.⁷⁶ Les données existantes sont contradictoires, certaines études indiquant une absence d'effet ou un effet potentiellement faible sur le zona maladie de la diminution de la circulation du VZV en raison de la vaccination systématique des enfants contre la varicelle,^{80, 81, 82} tandis que d'autres modèles/études laissent à penser que l'exposition exogène à la varicelle assure une protection contre le zona des adultes infectés de manière latente.^{83, 84}

De multiples études examinant les taux généraux de zona dans la population ont été menées dans nombre de pays développés (Australie, Canada, Espagne, États-Unis, Japon, Royaume-Uni) et les résultats de la majorité d'entre elles confirment les tendances à la hausse de l'incidence de cette maladie. Cependant, dans les pays disposant d'un programme de vaccination antivarielleuse, les augmentations de l'incidence de l'herpès zoster avaient en fait débuté des années avant l'introduction du vaccin, pour des raisons qui sont peu claires. Une analyse récemment effectuée aux États-Unis n'a mis en évidence aucune variation de la pente de l'augmentation de l'incidence du zona avant et après l'introduction du vaccin antivarielleux. On a également observé un accroissement de l'incidence du zona dans les pays qui ne se sont pas dotés de programme de vaccination des enfants contre la varicelle.

Une évaluation comparative des études de modélisation de l'impact en Angleterre, en Belgique, au Canada, en Finlande et aux Pays de Galle prédit des dynamiques très similaires, à savoir que la vaccination systématique des enfants contre la varicelle fera augmenter l'incidence de l'herpès zoster pendant quelque 50 ans après l'introduction du vaccin antivarielleux chez les jeunes enfants, en tablant sur l'hypothèse que le manque de renforcement exogène de l'immunité accroît l'incidence du zona. Les mêmes modèles prédisent de manière consensuelle que s'il est possible de maintenir des taux de couverture vaccinale adéquats, le programme de vaccination antivarielleuse permettra probablement de réduire l'incidence du zona à plus long terme (>50 ans après l'introduction de cette vaccination chez l'enfant).² Les résultats de ces modélisations devront être interprétés avec prudence car il subsiste des incertitudes considérables concernant certains intrants dont l'efficacité du vaccin au cours du temps et le degré de renforcement exogène par l'exposition à la varicelle, qui devraient limiter l'incidence de l'herpès zoster, et aucune donnée n'existe actuellement. Une revue multidisciplinaire systématique, réalisée en 2013 et portant sur la réduction du risque de zona à travers l'exposition à des personnes porteuses de la varicelle a analysé des publications soumises à un comité de lecture sur l'étude du renfor-

⁸⁰ Tanuseputro P et al. Population-based incidence of herpes-zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011;29(47):8580-8584.

⁸¹ Guris D et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites – United States, 1995–2005. *J Infect Dis* 2008;197(March (Suppl. 2)):S71–75.

⁸² Marin M et al. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3):744–751.

⁸³ Brisson M et al. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*. 2000;125(3):651–669.

⁸⁴ Thomas SL et al. Contacts with varicella or with children and protection against herpes-zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. 2002;360(9334):678–682.

⁸⁰ Tanuseputro P et al. Population-based incidence of herpes-zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011;29(47):8580-8584.

⁸¹ Guris D et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites – United States, 1995–2005. *J Infect Dis* 2008;197(March (Suppl. 2)):S71–75.

⁸² Marin M et al. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3):744–751.

⁸³ Brisson M et al. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*. 2000;125(3):651–669.

⁸⁴ Thomas SL et al. Contacts with varicella or with children and protection against herpes-zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. 2002;360(9334):678–682.

elling studies and 7 other studies.¹¹ It was concluded that exogenous boosting exists, although not for all persons or situations, and that its magnitude is yet to be determined adequately in field studies.

(ii) *Herpes zoster vaccine*: Routine HZ vaccination has been introduced by only few countries. The impact of large-scale HZ vaccination programmes on HZ incidence warrants continued surveillance.

Cost-effectiveness

(i) *Varicella vaccines*: A review of the literature found 41 studies that addressed the cost-effectiveness of childhood varicella vaccination, including 2 reviews.^{85,86} Most of these studies were from Europe and North America (Germany, Spain, Switzerland, UK, USA), 2 from Taiwan, and 1 each from Israel and Singapore. Most studies did not include dynamic models that account for community protection effects and are likely to have underestimated the impact of varicella vaccination. However, despite variations in quality of the studies, the findings were generally consistent: childhood varicella vaccination programmes were found to be cost-saving under the societal perspective, cost-effective under the health payer perspective when excluding any potential impact on HZ incidence, and not cost-effective when including HZ natural history. In terms of magnitude of effect, most studies showed vaccinating children to be highly cost-effective or cost-ineffective depending on assumptions about HZ incidence. The evidence from these studies was indirect, being based on modelling to account for community protection after varicella vaccination, uncertainties on duration of vaccine protection, and impact of varicella vaccination on HZ incidence.

No data on cost-effectiveness of routine childhood varicella immunization from low- and middle-income countries are currently available. Parameters such as underlying epidemiology, mixing patterns, vaccine price, and health-care costs included in the existing modelling analyses derive from high-income countries; no assumption can be made from these models regarding cost-effectiveness in low- and middle-income settings.

cement immunitaire exogène: 13 études d'observation sur l'incidence de l'herpès zoster après l'introduction à grande échelle de la vaccination antivarielleuse, 4 études longitudinales de l'immunité contre le VZV après une réexposition, 9 études des facteurs de risque épidémiologiques, 7 études de modélisation mathématique et 7 autres études.¹¹ Il a été conclu que le renforcement exogène existe, même s'il n'intervient pas pour toutes les personnes ou dans toutes les situations, et que son ampleur reste à déterminer de manière adéquate dans le cadre d'études sur le terrain.

(ii) *Vaccination contre le zona*: la vaccination systématique contre le zona n'a été introduite que dans peu de pays. La détermination de l'impact des programmes de vaccination à grande échelle contre le zona sur l'incidence de cette maladie exige une poursuite de la surveillance.

Rapport coût/efficacité

(i) *Vaccins antivarielleux*: une revue de la littérature a repéré 41 études traitant du rapport coût/efficacité de la vaccination antirougeoleuse des enfants, y compris 2 revues.^{85,86} La plupart de ces études émanaient d'Europe ou d'Amérique du Nord (Allemagne, Espagne, Etats-Unis, Royaume-Uni, Suisse), 2 provenaient de Taïwan, une d'Israël et une autre de Singapour. La majorité d'entre elles ne comprenaient pas de modélisation dynamique tenant compte des effets protecteurs pour la collectivité et avaient probablement sous-estimé l'impact de la vaccination antivarielleuse. Néanmoins, malgré la diversité en termes de qualité de ces études, leurs résultats étaient généralement cohérents: elles ont trouvé que les programmes de vaccination contre la varicelle des enfants permettaient des économies sous l'angle sociétal, présentaient un bon rapport coût/efficacité du point de vue des financiers de la santé si l'on excluait tout impact potentiel sur l'incidence de l'herpès zoster et n'offraient pas un rapport coût/efficacité satisfaisant si l'on prenait en compte l'histoire naturelle du zona. Concernant l'ampleur de l'effet étudié, la plupart des études ont montré que la vaccination des enfants présentait un très bon rapport coût/efficacité ou était inefficace sur le plan économique selon les hypothèses faites pour l'incidence de l'herpès zoster. Les preuves fournies par ces études étaient de type indirect et s'appuyaient sur la modélisation pour prendre en compte la protection de la collectivité après la vaccination antivarielleuse, les incertitudes relatives à la durée de la protection vaccinale et l'impact de la vaccination contre la varicelle sur l'incidence du zona.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée émanant des pays à revenu faible ou intermédiaire sur le rapport coût/efficacité de la vaccination systématique des enfants contre la varicelle. Les paramètres tels que l'épidémiologie sous-jacente, les matrices de contacts, le prix du vaccin et les coûts des soins de santé entrés dans les analyses par modélisation existantes proviennent des pays à revenu élevé; aucune hypothèse ne peut être formulée à partir de ces modèles concernant le rapport coût/efficacité de cette vaccination dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

⁸⁵ Rozenbaum MH et al. Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature. *Expert review of vaccines*. 2008;7(6):753-782.

⁸⁶ Thiry N et al. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):13-38.

⁸⁵ Rozenbaum MH et al. Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature. *Expert review of vaccines*. 2008;7(6):753-782.

⁸⁶ Thiry N et al. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):13-38.

(ii) *Herpes zoster vaccine*: Cost-effectiveness studies, available from high-income countries only, found HZ vaccination to be cost-effective in 10 of 11 countries in terms of quality-adjusted life years (QALY) gained when vaccine is given at approximately 65–70 years of age. However, uncertainties regarding the assumed duration of immunity following vaccination remain, as recent trial results indicate a possible waning of protection over time.⁸⁷

WHO position

Although the burden of severe disease and mortality due to varicella and HZ is substantially lower than that of other currently vaccine-preventable disease such as measles, pertussis, rotavirus or invasive pneumococcal disease prior to vaccine introduction, the public health value of varicella vaccination in lowering morbidity and mortality due to VZV, particularly in vulnerable population groups, is well established.

1. Varicella vaccination

Before countries decide on the introduction of varicella vaccine into routine childhood immunization programmes, they should have set up adequate disease surveillance to assess the disease burden caused by varicella, with provision of continued surveillance after introduction of vaccination.

Countries where varicella is an important public health burden could consider introducing varicella vaccination in the routine childhood immunization programme. However, resources should be sufficient to ensure reaching and sustaining vaccine coverage $\geq 80\%$. Vaccine coverage that remains $< 80\%$ over the long term is expected to shift varicella infection to older ages in some settings, which may result in an increase of morbidity and mortality despite reduction in total numbers of cases. Decision-making on childhood varicella vaccination should also include consideration of the possible impact on HZ.

Countries which decide to introduce routine childhood varicella immunization should administer the first dose at 12–18 months of age. The number of doses recommended is dependent on the goal of the vaccination programme. One dose is sufficient to reduce mortality and severe morbidity from varicella but not to prevent limited virus circulation and outbreaks. Two doses have higher effectiveness and should therefore be recommended in countries where the programmatic goal is, in addition to decreasing mortality and severe morbidity, to further reduce the number of cases and outbreaks. The minimum interval between the 2 doses should be as recommended by the manufacturer, ranging from 4 weeks to 3 months.

Countries could use either monovalent or combination MMRV vaccines, taking into consideration the safety

(ii) *Vaccin anti-zona*: Les études du rapport coût/efficacité, qui ne sont disponibles que pour les pays à revenu élevé, ont trouvé que la vaccination contre le zona fournissait une valeur satisfaisante de ce rapport en termes d'années de vie gagnées ajustées pour la qualité de vie (QALY) dans 10 des 11 pays lorsque le vaccin était administré à l'âge de 65-70 ans environ. Néanmoins, il subsiste des incertitudes à propos de la durée supposée de l'immunité après la vaccination car les résultats d'un essai récent indiquent un possible affaiblissement de la protection au cours du temps.⁸⁷

Position de l'OMS

Si la charge de morbidité sévère et de mortalité due à la varicelle et au zona est substantiellement plus faible que celle d'autres maladies actuellement évitables par la vaccination, comme la rougeole, la coqueluche, les maladies à rotavirus ou les pneumocoques invasives, l'intérêt pour la santé publique de la vaccination antivarielleuse en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité imputables au VZV, en particulier pour les groupes de population vulnérables, est bien établi.

1. Vaccination contre la varicelle

Avant que les pays ne décident d'introduire le vaccin antivarielleuse dans leur programme de vaccination infantile systématique, ils devront mettre en place une surveillance adéquate de la varicelle pour évaluer la charge de morbidité due à cette maladie, en prévoyant de poursuivre cette surveillance après l'introduction du vaccin.

Les pays où la varicelle représente un important fardeau pour la santé publique devront envisager d'introduire la vaccination antivarielleuse dans leur programme de vaccination infantile systématique. Néanmoins, les ressources devront être suffisantes pour atteindre et maintenir durablement une couverture vaccinale $\geq 80\%$. On s'attend à ce que la persistance sur le long terme d'une couverture vaccinale $< 80\%$ provoque un déplacement de l'infection varicelleuse vers des âges plus avancés dans certains pays, qui pourrait induire une augmentation de la morbidité et de la mortalité malgré la réduction du nombre total de cas. Les décisions concernant la vaccination antivarielleuse des enfants devront aussi prendre en considération l'impact potentiel sur l'herpès zoster.

Les pays qui décident d'introduire la vaccination antivarielleuse systématique chez l'enfant devront faire administrer la première dose de vaccin à 12-18 mois. Le nombre de doses recommandé dépend de l'objectif fixé au programme de vaccination. Une dose suffit pour réduire la mortalité et la morbidité sévère imputables à la varicelle, mais pas pour prévenir une circulation limitée du virus et la survenue de flambées. Deux doses fournissent une plus grande efficacité et devront donc être recommandées dans les pays où l'objectif programmatic est, outre de réduire la mortalité et la morbidité sévère, de faire régresser davantage le nombre de cas et les flambées. L'intervalle minimal entre les 2 doses doit s'aligner avec les recommandations des fabricants et varie de 4 semaines à 3 mois.

Les pays pourront utiliser un vaccin monovalent ou le vaccin combiné RORV, en tenant compte des profils d'innocuité et

⁸⁷ Szucs TD et al. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(2):125–136.

⁸⁷ Szucs TD et al. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(2):125–136.

and effectiveness profiles, including a higher risk of febrile seizures after the first dose, but not after the second dose, when MMRV vaccine is used for the first dose at 12–18 months.

Countries with a high average age (≥ 15 years of age) of acquisition of infection, indicating a high proportion of susceptible persons in the population, could consider alternative vaccination strategies such as vaccination of adolescents and adults without evidence of varicella immunity. This strategy requires a 2-dose schedule.

Special populations, contraindications and precautions

Varicella vaccine is usually contraindicated in persons with congenital or acquired immune deficiencies. However, due to the increased severity of varicella in certain groups of immunocompromised persons, varicella vaccination (2 doses) may be considered in these groups. Use of monovalent vaccine in these populations should only be considered in health-care settings where specific antiviral therapy against varicella is readily available and physicians have expertise with the vaccine in these patients. MMRV has not been tested and is contraindicated in immunocompromised persons.

The use of varicella vaccine (2 doses) may be considered in clinically stable HIV-infected children or adults with CD4+ T-cell levels $\geq 15\%$, including those receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). HIV testing is not a prerequisite for varicella vaccination. The vaccine has not been studied in individuals with CD4+ T-cell counts $< 15\%$ or in those who are not clinically and immunologically stable, and should not be used in such cases.

Susceptible individuals with a history of ALL and patients with certain solid tumours who have successfully completed chemotherapy and are unlikely to relapse can receive vaccine at least 3 months after all chemotherapy has been completed.

Protocols defining the timing of vaccination in terms of time in remission on maintenance chemotherapy, when to interrupt that chemotherapy, including corticosteroids, before and after vaccination, and minimal acceptable lymphocyte and platelet counts at the time of vaccination should be followed.

Consideration of vaccination in other populations of patients who are receiving or have received medications that may be immunosuppressive should be discussed with specialists with expertise in this area. Vaccine can be safely given to patients with isolated defects in antibody production (hypogammaglobulinaemia or agammaglobulinaemia). It should not be given to those with conditions in which defects in antibody production are part of a complex immunodeficiency that includes defects in cellular immunity (e.g. severe combined immunodeficiency) or any condition characterized by defects in cellular immunity,

d'efficacité de ces vaccins, y compris le risque plus important de convulsions fébriles après la première dose, mais non après la seconde, lorsqu'on utilise le RORV pour l'administration de la première dose à 12-18 mois.

Les pays où l'âge moyen d'acquisition de l'infection est élevé (≥ 15 ans), ce qui indique une forte proportion de personnes susceptibles dans la population, pourront envisager d'autres stratégies de vaccination telles que la vaccination des adolescents et des adultes en l'absence de preuves d'immunité contre la varicelle. Ces stratégies nécessitent un calendrier de vaccination en 2 doses.

Populations particulières, contre-indications et précautions

La vaccination antivarielle est habituellement contre-indiquée chez les personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis. Toutefois, en raison de la gravité de la varicelle chez certains groupes de personnes immunodéprimées, la vaccination contre cette maladie (2 doses) peut être envisagée pour ces groupes. L'administration d'un vaccin monovalent à ces populations ne devra être envisagée qu'en milieu de soins où les médecins disposent facilement d'une thérapie antivirale spécifique contre la varicelle et ont acquis une expertise dans l'utilisation du vaccin chez des patients de ce type. Le RORV n'a pas été testé et se trouve donc contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

L'emploi du vaccin antivarielleux (2 doses) peut être envisagé chez des enfants ou des adultes infectés par le VIH cliniquement stables et présentant une numération des lymphocytes T-CD4 $\geq 15\%$, y compris chez ceux recevant un traitement antirétroviral hautement actif (HAART). Le dépistage du VIH n'est pas un prérequis pour la vaccination contre la varicelle. Le vaccin n'a pas été étudié chez les individus présentant une numération des lymphocytes T-CD4 $< 15\%$ ou instables sur le plan clinique ou immunologique et ne devra pas être utilisé chez de tels cas.

Les individus susceptibles ayant des antécédents de LLA ainsi que les personnes porteuses de certaines tumeurs solides ayant achevé avec succès une chimiothérapie et présentant une faible probabilité de rechuter, peuvent recevoir le vaccin lorsque 3 mois au moins se sont écoulés après la fin de toute chimiothérapie.

Il faudra suivre à cette fin des protocoles définissant le moment approprié pour vacciner par rapport à la rémission ou à la chimiothérapie d'entretien, le moment pour interrompre la chimiothérapie, y compris les corticoïdes, avant et après la vaccination, et les numérations minimales acceptables des lymphocytes et des plaquettes au moment de la vaccination.

La possibilité de vacciner d'autres populations de malades recevant ou ayant reçu des médicaments pouvant avoir une action immunosuppressive devra être envisagée et discutée avec des experts du domaine. Le vaccin peut être administré sans risque à des malades présentant des défauts isolés de la production d'anticorps (hypogammaglobulinémie ou agammaglobulinémie). Il ne devra pas être injecté à des personnes souffrant de pathologies qui entraînent des défauts de la production d'anticorps dans le cadre d'une immunodéficiency complexe incluant des défauts de l'immunité cellulaire (immunodéficit combiné sévère, par exemple) ou d'une affection quelconque caractérisée par des défauts de l'immunité cellulaire, à l'exception des cas

except as described above for HIV, ALL and certain solid tumours.

Susceptible household contacts of immunocompromised patients at high risk of severe disease (e.g. premature infants or children with leukaemia or solid cancer) should be considered for vaccination with 2 doses of varicella vaccine spaced according to the minimum interval recommended by the manufacturer in countries that have introduced routine VZV vaccination. Two doses are recommended for household contacts of immunocompromised persons for higher effectiveness even if the country has a routine 1-dose childhood programme.

Vaccination as soon as possible, within 3–5 days post-exposure, can be effective in preventing disease and should be considered in settings where routine varicella vaccination is implemented within the regular schedule.

Varicella vaccine is contraindicated during pregnancy and pregnancy should be delayed for 4 weeks after vaccination. However limited data from infants born to women who had been inadvertently vaccinated during pregnancy have not revealed any cases of congenital varicella syndrome. Termination of pregnancy is not indicated if vaccination was carried out inadvertently during pregnancy. Routine laboratory documentation of pregnancy status prior to vaccination is not recommended. In countries where varicella vaccination has been included in the routine programme, efforts should be made to counsel and vaccinate women without evidence of immunity, either prior to pregnancy or post-partum, in order to prevent infection during subsequent pregnancies.

Co-administration with other vaccines

Varicella vaccine can be administered concomitantly with other vaccines included in the routine childhood immunization programme. Unless given together with other live viral vaccines (measles, MR, MMR), it should be administered at a minimum interval of 28 days.

Vaccination of travellers

Travellers are not at increased risk of acquiring or transmitting varicella or HZ compared to the general population. Vaccinating travellers against varicella and/or HZ is not specifically recommended, though travellers (children and adults) should have completed routine vaccination (varicella and/or HZ vaccination) according to their national schedule.

Vaccination of health-care workers

Countries should consider vaccination of potentially susceptible health-care workers (i.e. unvaccinated and with no history of varicella) with 2 doses of varicella vaccine, even if it is not included in the routine immunization schedule, in settings where the risk of severe varicella in the population in direct contact with

mentionnés précédemment d'atteinte par le VIH, une LLA ou certaines tumeurs solides.

Il faudra envisager de vacciner les contacts domestiques susceptibles des malades immunodéprimés à haut risque de forme sévère de la maladie (nourrissons prématurés ou enfants atteints d'une leucémie ou d'un cancer solide, par exemple) avec 2 doses de vaccin antivarielleux, espacées de l'intervalle minimal recommandé par le fabricant dans les pays ayant introduit la vaccination antivarielleuse systématique contre le VZV. Deux doses sont recommandées pour les contacts domestiques des personnes immunodéprimées afin de garantir une plus grande efficacité même si le pays dispose d'un programme de vaccination infantile systématique prévoyant 1 dose du vaccin antivarielleux.

La vaccination dans un délai aussi bref que possible, à savoir dans les 3-5 jours suivant l'exposition, peut être efficace pour prévenir la maladie et devra être envisagée dans les pays appliquant la vaccination antivarielleuse systématique dans le cadre d'un calendrier régulier.

La vaccination antivarielleuse est contre-indiquée pendant la grossesse et l'éventuelle mise en route d'une grossesse devra être différée pendant 4 semaines après la vaccination. Néanmoins, les données limitées concernant les nourrissons nés de femmes ayant été vaccinées par inadvertance pendant leur grossesse n'ont révélé aucun cas de syndrome varicelleux congénital. Il n'est pas indiqué de mettre un terme à la grossesse en cas de vaccination par inadvertance de la mère pendant la gestation. L'attestation systématique par des examens de laboratoire du statut gestationnel avant la vaccination n'est pas non plus recommandée. Dans les pays où la vaccination antivarielleuse a été intégrée au programme de vaccination systématique, des efforts devront être consentis pour conseiller et vacciner les femmes qui ne présentent pas de preuves de leur immunité, avant leur grossesse ou pendant le post-partum, afin de prévenir une infection pendant les grossesses ultérieures.

Co-administration avec d'autres vaccins

Le vaccin antivarielleux peut être administré en même temps que d'autres vaccins inclus dans le programme de vaccination infantile systématique. A moins qu'il ne soit administré avec d'autres vaccins antiviraux vivants (antirougeoleux, RR, ROR), il convient de l'injecter en respectant un intervalle minimum de 28 jours.

Vaccination des voyageurs

Les voyageurs ne présentent pas de risque accru de contracter ou de transmettre la varicelle ou le zona par rapport à la population générale. Leur vaccination contre la varicelle et/ou le zona n'est pas spécifiquement recommandée, même si ces voyageurs (enfants et adultes) doivent être à jour de leurs vaccinations systématiques (varicelle et/ou zona) conformément à leur calendrier national.

Vaccination du personnel soignant

Les pays devront envisager la vaccination du personnel soignant potentiellement susceptible (c'est-à-dire non vacciné et sans antécédents de varicelle) avec 2 doses de vaccin antivarielleux, même si cette vaccination n'est pas prévue dans le calendrier de vaccination systématique, dans les contextes où le risque de varicelle sévère dans la population en contact direct avec les

the health-care workers is high. Where financial constraints prohibit vaccination of all susceptible health-care workers, priority should be given to vaccination of those in close contact with persons at high risk of serious varicella complications such as severely immunocompromised patients and premature infants born <28 weeks' gestation or weighing <1000 grams. This indication should be defined at the regional/country level, given the marked influence of local factors on varicella epidemiology.

2. Herpes zoster vaccination

Due to the unknown burden of HZ in most countries and insufficient data concerning the use of this relatively new vaccine, WHO does not offer any recommendation concerning the routine use of HZ vaccine at this time.

Currently, data on the duration of protection provided by HZ vaccination are insufficient and there is initial evidence of waning of protection over time, as well as uncertainty regarding the optimal age for vaccination and the potential role of a booster dose. However, countries, especially those with an aging population and demographic shift towards older ages, may decide to introduce routine HZ vaccination if they have an important burden of disease and consider the programme beneficial.

For those countries deciding to proceed with a HZ vaccination programme, the optimal age and dosing schedule of HZ vaccination should take into consideration the age-dependent burden of disease, vaccine effectiveness, duration of protection, and cost-effectiveness. ■

soignants est important. Dans les cas où des contraintes financières s'opposent à la vaccination de tous les soignants susceptibles, la priorité devra être accordée à la vaccination de ceux en contact étroit avec des personnes à haut risque de complications graves de la varicelle, comme des malades sévèrement immunodéprimés ou des nourrissons prématurés nés à <28 semaines de gestation ou pesant <1000 grammes. Cette indication devra être définie au niveau régional/national, compte tenu de l'influence marquée de facteurs locaux sur l'épidémiologie de la varicelle.

2. Vaccination contre le zona

En raison de la méconnaissance de la charge du zona dans la plupart des pays et de l'insuffisance des données concernant l'utilisation de ce vaccin relativement nouveau, l'OMS ne propose actuellement pas de recommandation pour l'emploi systématique du vaccin anti-zona.

A ce jour, les données sur la durée de la protection conférée par la vaccination anti-zona sont insuffisantes et il existe un début de preuve d'un affaiblissement de la protection au cours du temps, ainsi que des incertitudes concernant l'âge optimal de la vaccination et le rôle potentiel d'une dose de rappel. Néanmoins, certains pays, en particulier ceux dont la population est vieillissante et qui subissent un déplacement démographique vers les tranches d'âge supérieures, pourraient décider d'introduire la vaccination anti-herpès zoster systématique s'ils supportent une charge importante de morbidité et considèrent le programme comme bénéfique.

Pour les pays décidant d'appliquer un programme de vaccination contre le zona, l'âge et le schéma posologique optimaux pour la vaccination anti-herpès zoster devront être déterminés en fonction de la charge de morbidité dépendante de l'âge, de l'efficacité vaccinale, de la durée de la protection et du rapport coût/efficacité. ■

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: **<http://www.who.int/wer/>**
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to **listserv@who.int**. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: **<http://www.who.int/wer/>**
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à **listserv@who.int** en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • **<http://www.who.int/wer/>**

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to **listserv@who.int**

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: **wantzc@who.int** or **wer@who.int**

Accès WWW • **<http://www.who.int/wer/>**

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à **listserv@who.int**

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: **wantzc@who.int** ou **wer@who.int**