

CCDR  RMTTC

15 January 2002 • Volume 28 • ACS-1

le 15 janvier 2002 • Volume 28 • DCC-1

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†****STATEMENT ON SMALLPOX VACCINATION****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine(s) should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.

INTRODUCTION

Prior to the introduction of vaccination in 1796 and disease eradication in 1980, smallpox, caused by variola virus, was one of the most devastating diseases known to humanity. It repeatedly swept through continents and killed up to 50% of the affected populations⁽¹⁾.

In 1958, the World Health Organization (WHO) launched a global program to eradicate smallpox. Eradication efforts were intensified in 1967 and the last case of wild smallpox was reported in Somalia in 1977⁽²⁾. In 1978, two laboratory-associated cases occurred in the United Kingdom⁽³⁾. Since then, no cases have occurred anywhere in the world. In 1980, the 33rd World Health Assembly declared the official global eradication of smallpox⁽⁴⁾. Remaining variola virus stocks are kept in two WHO reference laboratories in the United States and in Russia. There are concerns, however, that other countries may have access to the

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), J. Rendall (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. B. Ward, A. Zierler.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCD), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson, (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC), Dr. A. McCarthy (CIDS).

Ex-Officio Representatives: Dr. L. Palkonyay (BGTD), Dr. P. Riben (FNIHB).

† This statement was prepared by Dr. Eleni Galanis and approved by NACI.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*†****DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE****Préambule**

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

INTRODUCTION

Avant l'introduction de la vaccination, en 1796, et l'éradication de la maladie en 1980, la variole, causée par un virus appelé virus de la variole, était l'une des maladies les plus dévastatrices de l'humanité. Elle balayait périodiquement les continents, tuant sur son passage jusqu'à 50 % des populations atteintes⁽¹⁾.

En 1958, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) lançait un programme mondial d'éradication de la variole. Les efforts d'éradication s'intensifièrent en 1967 et le dernier cas de variole sauvage fut rapporté en Somalie en 1977⁽²⁾. En 1978, deux cas contractés en laboratoire ont été recensés au Royaume-Uni⁽³⁾. Depuis, aucun cas n'a été signalé dans le monde entier. En 1980, la 33^e Assemblée mondiale de la Santé déclarait l'éradication officielle de la variole⁽⁴⁾. Les stocks de virus de variole restants sont conservés dans deux laboratoires de référence de l'OMS aux États-Unis et en Russie. On s'inquiète toutefois de la possibilité que d'autres pays puissent avoir accès au virus⁽¹⁾. À la lumière des récents événements terroristes et bioterroristes

* **Membres :** D^e V. Marchessault (président), D^e A. King (secrétaire générale), J. Rendall (secrétaire administrative), D^e I. Bowmer, D^e G. De Serres, D^e S. Dobson, D^e J. Embree, D^e I. Gemmill, D^e J. Langley, D^e M. Naus, D^e P. Orr, D^e B. Ward, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^e J. Carsley (ACSP), D^e V. Lentini (DDN), D^e M. Douville-Fradet (CCE), D^e T. Freeman (CMFC), D^e R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCD), D^e J. Salzman (CCMTMV), D^e L. Samson, (SCP), D^e D. Scheifele (CAIRE), D^e M. Wharton (CDC), D^e A. McCarthy (SCMI).

Représentants d'office : D^e L. Palkonyay (DPBTG), D^e P. Riben (DGSPNI).

† Cette déclaration a été préparée par la D^e Eleni Galanis et approuvée par le CCNI.



virus⁽¹⁾. In light of recent terrorist and bioterrorist events in North America, Health Canada has requested NACI to make recommendations regarding the current need for smallpox immunization.

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL DISEASE

Smallpox is believed to have originated > 3,000 years ago. It was a devastating disease with serious complications, including encephalitis and blindness, and a high mortality rate. Smallpox led to > 300 million deaths in the 20th century alone⁽⁵⁾. In 1796, Edward Jenner demonstrated that inoculation with cowpox (vaccinia virus) could protect against smallpox, thereby developing a vaccine that led to a significant decrease in the threat of the disease⁽¹⁾.

In the period from 1924 to 1929, in Canada, between 1,100 and 3,300 cases of smallpox were reported every year, with an average of 2,263 per year (Dr. P. Varughese, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001). Due to disease control efforts, rates dropped during the 1930s and the last endemic cases occurred in 1946. The last imported case occurred in 1962.

In 1972, NACI recommended that routine immunization of infants be stopped. Immunization of healthcare workers was stopped in 1977⁽⁶⁾. The Canadian Forces discontinued smallpox immunization in 1988 (Dr. R. St. John, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001). Today, very few Canadians born in or after 1972 have ever been immunized against smallpox and it is believed that few of those immunized prior to or in 1972 have adequate residual immunity.

Smallpox is caused by variola virus, a member of the orthopoxvirus genus, which also includes cowpox (vaccinia) and monkeypox viruses. Variola virus can only infect humans and has no animal reservoir. It is transmitted from person-to-person, mainly through respiratory droplets. It can also be transmitted through aerosols and contact with clothing or bedding. Cases are most infectious during the first week of illness, but the period of infectiousness extends from the development of fever (when the first buccopharyngeal lesions appear) until all skin lesions have scabbed over^(7,8). Until the disease was eradicated, each case infected approximately five other people. In view of current general susceptibility of the population, this number may now be much higher⁽²⁾.

The incubation period is usually 12 to 14 days (range 7 to 17 days), during which time transmission does not occur. This period is followed by the sudden onset of fever, malaise, headache, backache and prostration. Two to 3 days later, the fever drops and a maculopapular rash with deeply embedded lesions appears on the mucosa of the mouth and on the face, hands, and forearms, eventually progressing to the trunk, legs, and feet. The lesions appear in crops and progress to vesicular and pustular stages. On a given area of the body, all lesions are at the same stage of maturation. Eight to 14 days after the onset of rash, scabs form, which can eventually lead to depressed, depigmented, pitted scars^(1,8).

The centrifugal distribution of the smallpox rash (more prominent on face and extremities) helps distinguish it from chickenpox, in which the rash is centripetal (more prominent on the trunk). In addition, chickenpox lesions are more superficial, are rarely, if ever, seen on the palms and soles, and lesions at different stages of maturation can be seen on the same area of the body⁽⁸⁾.

There are two main forms of smallpox: variola minor and variola major. Variola minor cases experience less severe symptoms and have a case fatality rate of 1%. Variola major has a case fatality

en Amérique du Nord, Santé Canada a demandé au CCNI d'émettre des recommandations concernant le besoin actuel de vaccin contre la variole.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET MALADIE CLINIQUE

On croit que l'origine de la variole remonte à > 3 000 ans. C'était une maladie dévastatrice grevée de sérieuses complications, y compris l'encéphalite et la cécité, et associée à un taux de mortalité élevé. La variole a entraîné la mort de > 300 millions de personnes au 20^e siècle seulement⁽⁵⁾. En 1796, Edward Jenner démontra que l'inoculation de la vaccine (virus du cowpox) pouvait protéger contre la variole et mit ainsi au point un vaccin qui contribua largement à atténuer la menace de la maladie⁽¹⁾.

Entre 1924 et 1929, au Canada, de 1 100 à 3 300 cas de variole furent signalés chaque année, la moyenne se situant à 2 263 cas par année (D^r P. Varughese, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). Grâce à des efforts de lutte contre la maladie, les taux diminuèrent au cours des années 30 et les derniers cas endémiques se produisirent en 1946. Le dernier cas importé remonte à 1962.

En 1972, le CCNI recommanda l'abandon de la vaccination systématique des enfants. L'immunisation des travailleurs de la santé prit fin en 1977⁽⁶⁾. Les Forces canadiennes abandonnèrent l'immunisation antivariolique en 1988 (Dr. R. St. John, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). Aujourd'hui, très peu de Canadiens nés en 1972 ou après ont été immunisés contre la variole et on croit que très peu des personnes immunisées en 1972 ou avant ont une immunité résiduelle adéquate.

La variole est causée par le virus de la variole, membre du genre *Orthopoxvirus*, qui comprend aussi les virus du cowpox (vaccine) et du monkeypox (orthopoxvirose simienne). Le virus de la variole ne s'attaque qu'aux humains et n'a pas de réservoir animal. Il se transmet de personne à personne, surtout par gouttelettes respiratoires. Il peut aussi se transmettre par des aérosols et par contact avec les vêtements ou la literie. Les cas sont particulièrement contagieux au cours de la première semaine de la maladie, mais la période de contagiosité s'étend de l'apparition de la fièvre (coïncidant avec l'apparition des premières lésions bucco-pharyngées) jusqu'à ce la formation de croûtes sur toutes les lésions cutanées^(7,8). Avant l'éradication de la maladie, chaque cas infectait environ cinq autres personnes. Compte tenu de la réceptivité générale actuelle de la population, ce nombre pourrait maintenant être beaucoup plus élevé⁽²⁾.

La période d'incubation dure normalement de 12 à 14 jours (intervalle de 7 à 17 jours), au cours de laquelle le virus n'est pas transmissible. Cette période est suivie par l'apparition soudaine des symptômes suivants : fièvre, malaise, maux de tête, maux de dos et prostration. Deux à 3 jours plus tard, la fièvre baisse et des éruptions maculo-papulaires à lésions profondes apparaissent d'abord sur la muqueuse de la bouche et sur le visage, les mains et les avant-bras, puis sur le tronc, les jambes et les pieds. Les lésions apparaissent en groupes et progressent aux stades vésiculeux et pustuleux. Sur une partie donnée du corps, toutes les lésions sont au même stade de maturation. Huit à 14 jours après l'apparition des éruptions, des croûtes se forment qui peuvent éventuellement produire des cicatrices déprimées, dépigmentées et piquées^(1,8).

La distribution centrifuge des éruptions de variole (surtout sur le visage et les extrémités) permet de la distinguer de la varicelle dont les éruptions sont centripètes (surtout sur le tronc). De plus, les lésions de varicelle sont plus superficielles. Elles apparaissent rarement, sinon jamais, sur la paume des mains et la plante des pieds, et des lésions à divers stades de maturation peuvent être observées sur la même partie du corps⁽⁸⁾.

Il existe deux formes principales de variole : variole mineure et variole majeure. Les cas de variole mineure présentent des symptômes moins aigus et ont un taux de létalité de 1 %. La variole majeure est associée à un taux

rate of 30%. Two more severe, but rarer, forms are hemorrhagic smallpox and malignant or flat-type smallpox. Hemorrhagic disease is characterised by severe prodromal symptoms, toxemia, and a hemorrhagic rash. It is fatal in all cases and its clinical presentation can be confused with meningococemia⁽¹⁾. Malignant disease has a 96% case fatality rate and is characterised by severe toxemia and flat confluent lesions that do not progress to the pustular stage⁽¹⁾. It is now thought that rare immune deficiencies may explain some of these atypical presentations. Pictures of smallpox cases can be found at the following URL: <<http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/slideset/index.htm>>.

PREPARATIONS LICENSED FOR IMMUNIZATION

1. Smallpox vaccine

There is currently one licensed smallpox vaccine in Canada, which was produced between 1968 and 1980. There are approximately 365,000 doses of vaccine potentially available. The potency of the vaccine has been tested annually by the manufacturer with satisfactory results (Dr. R. St. John, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001). The possibility of diluting this vaccine is currently being studied in order to generate additional doses.

Currently available smallpox vaccines contain live unattenuated vaccinia virus, an orthopoxvirus closely related to variola virus that confers immunity against smallpox virus through cross-reactivity. North American manufacturers used a vaccinia seed virus derived from the New York City Board of Health strain. Vaccine was manufactured by infecting calf skin with vaccinia virus. The pulp was scraped from the ensuing infection and enough phenol was added to kill contaminating bacteria but not to inactivate the vaccinia virus⁽²⁾. The vaccine was then freeze-dried, sealed in 10 dose ampoules and stored at -20° C. The vaccine is reconstituted by adding sterile diluent to the powder and administered into the dermis using a puncture technique⁽⁹⁾.

The United States (U.S.) has a supply of 12 to 15 million doses of smallpox vaccine (Dr. R. St. John, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001). Vaccine stocks have also been retained by a number of other countries, but none has reserves large enough to meet more than their own potential emergency needs. The WHO has approximately 500,000 doses⁽¹⁾. It is believed that 50 to 90 million doses are available worldwide, but the quality of this stock is not known⁽²⁾.

There are no manufacturers currently equipped to produce smallpox vaccine in large quantities. The establishment of a new vaccine production facility and the development and licensure of a new smallpox vaccine are estimated to require 12 to 36 months (Dr. R. St. John, Health Canada, Ottawa, personal communication, 2001). Several countries are negotiating with pharmaceutical companies to produce additional stocks of vaccine using traditional methods (Dr. R. St. John, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001). New vaccines produced using chicken embryo or other cell culture techniques are currently under development (Dr. L. Palkonyay, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001).

2. Vaccinia immune globulin (VIG)

VIG is a 16.5% solution of gamma globulin from the serum of individuals recently immunized with smallpox vaccine. It also contains glycine, thimerosal and sodium chloride^(10,11). VIG can be given concurrently with smallpox vaccine to help prevent the

de létalité de 30 %. Il existe deux formes plus graves mais plus rares : la variole hémorragique et la variole maligne. La forme hémorragique se caractérise par de graves symptômes avant-coureurs, la toxémie et des éruptions hémorragiques. Elle est mortelle dans tous les cas et ses manifestations cliniques peuvent être confondues avec la méningococcémie⁽¹⁾. La forme maligne a un taux de létalité de 96 % et se caractérise par une toxémie aiguë et des lésions confluentes à plat qui ne progressent pas au stade pustuleux⁽¹⁾. On croit maintenant que de rares immunodéficiences pourraient expliquer ces manifestations cliniques atypiques. Des images de cas de variole sont affichées à : <<http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/slideset/index.htm>>.

PRÉPARATIONS VACCINALES

1. Vaccin antivariolique

Il existe présentement un vaccin antivariolique homologué au Canada, et il a été produit entre 1968 et 1980. Environ 365 000 doses pourraient être disponibles. La puissance du vaccin a été testée chaque année par le fabricant et les résultats sont satisfaisants (D' R. St. John, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). On étudie présentement la possibilité de diluer le vaccin afin de produire des doses supplémentaires.

Les vaccins antivarioliques présentement disponibles contiennent un virus de la vaccine non atténué, un orthopoxvirus proche parent du virus de la variole qui confère une immunité contre le virus de la variole par réactivité croisée. Les fabricants nord-américains utilisent une souche de semence de la vaccine dérivée de la souche du New York City Board of Health. Le vaccin a été fabriqué en infectant la peau de veaux avec la vaccine. La pulpe de l'animal ainsi infecté a été grattée et assez de phénol a été ajouté pour tuer les bactéries contaminantes mais pas assez pour inactiver la vaccine⁽²⁾. Le vaccin a été ensuite lyophilisé, scellé dans des ampoules de 10 doses et conservé à une température de -20 °C. Pour reconstituer le vaccin, on ajoute un diluant stérile à la poudre puis on l'administre dans le derme par injection⁽⁹⁾.

Les États-Unis disposent d'un stock de 12 à 15 millions de doses de vaccin antivariolique (D' R. St. John, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). Des stocks de vaccin ont été conservés par d'autres pays, mais aucun pays ne possède d'excédents par rapport à leurs propres besoins en cas d'urgence. L'OMS a environ 500 000 doses en réserve⁽¹⁾. On croit que de 50 à 90 millions de doses sont disponibles dans le monde entier, mais on ignore la qualité de ces stocks⁽²⁾.

Aucun fabricant n'a présentement le matériel nécessaire pour produire le vaccin antivariolique en grandes quantités. On estime qu'il faut de 12 à 36 mois pour établir une nouvelle installation de production de vaccins et pour mettre au point et homologuer un nouveau vaccin antivariolique (D' R. St. John, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). Plusieurs pays sont en négociations avec des sociétés pharmaceutiques afin de produire des stocks supplémentaires de vaccin selon les méthodes classiques (D' R. St. John, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). De nouveaux vaccins produits à partir d'embryons de poulet ou d'autres techniques de culture cellulaire sont en train d'être mis au point (D' L. Palkonyay, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001).

2. Immunoglobine antivaccinale (VIG)

La VIG est une solution à 16,5 % de gammaglobuline provenant du sérum de personnes ayant récemment reçu le vaccin antivariolique. Elle contient aussi de la glycine, du thimérosal et du chlorure de sodium^(10,11). La VIG peut être administrée en même temps que le vaccin antivariolique afin de

development of adverse events in high risk individuals. There is limited evidence that if VIG is given shortly after exposure, concurrently with smallpox vaccine, it may be more effective than smallpox vaccine alone in decreasing morbidity and mortality due to smallpox disease^(7,12).

Since it is derived from human plasma, VIG is associated with an increased risk of bloodborne infections and serum sickness. Relative contraindications to VIG include a history of systemic allergic reactions to human immune globulin products and selective immunoglobulin A deficiency⁽¹⁰⁾. Currently, there is no VIG available in Canada (Dr. L. Palkonyay, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2001). The U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) will provide limited quantities of VIG to Canada, if necessary (Dr. M. Tepper, Health Canada, Ottawa: personal communications, 2001). This VIG should be reserved for the treatment of severe vaccine-associated adverse events.

EFFICACY AND IMMUNOGENICITY

Although vaccine efficacy has never been measured in a controlled trial, the eradication of smallpox is the best evidence available that the vaccine is effective.

Indicators of adequate vaccine response include:

- 1) *Vaccine "take" (Jennerian pustule)*: If a progressive reaction consisting of a papule, vesicle, pustule, scab and, eventually, a characteristic scar develops at the site of immunization, the vaccinee is considered to have developed smallpox immunity^(1,9). This will occur in both first-time vaccinees and revaccinated individuals who have lost all or part of their original immunity. This reaction is best observed 6 to 8 days post-immunization. A positive "take" indicates successful immunization. Clinical experience has shown that vaccine "take" is close to 100%⁽¹²⁾.
- 2) *Measurement of antibody titres*: The level of antibody necessary to protect against smallpox infection is unknown. However, over 95% of primary vaccinees experience a rise of antibody titre > 1/10⁽¹³⁾.

RECOMMENDED USAGE

1. Pre-exposure prophylaxis

1.1 General population

On 26 October, 2001, the WHO reaffirmed its recommendation against immunization of the general population⁽¹⁴⁾. The main reason for this recommendation is the number and severity of adverse reactions that would result from mass immunization.

NACI also believes that there is currently no evidence to support routine smallpox immunization of the general Canadian population. The reasons for this recommendation include:

- The current risk of smallpox disease, although unknown, is believed to be very small.
- The risk of smallpox vaccine-associated adverse events (VAAEs) is high as compared to the possible benefits
 - The overall rate of severe smallpox VAAEs is estimated at 0.13%⁽¹³⁾.
 - The risk of death from a smallpox VAAE is one per million in primary vaccinees and one in four million in re-vaccinees⁽¹³⁾.

prévenir le développement d'effets indésirables chez les personnes à risque élevé. Des données limitées semblent indiquer que l'administration de la VIG peu après l'exposition et en même temps que le vaccin antivariolique pourrait plus efficacement que le vaccin antivariolique seul réduire la morbidité et la mortalité causées par la variole^(7,12).

Parce qu'elle est dérivée du plasma humain, la VIG est associée à un risque plus élevé d'infection transmissible par le sang et de maladie sérique. Les contre-indications relatives de la VIG comprennent des antécédents de réactions allergiques systémiques aux immunoglobines humaines et une carence sélective en immunoglobine A⁽¹⁰⁾. Actuellement, il n'y a pas de VIG disponible au Canada (D^r L. Palkonyay, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). Si nécessaire, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux É.-U. fourniront des quantités limitées de VIG au Canada (D^r M. Tepper, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2001). Cette VIG devrait être réservée pour le traitement des effets indésirables associés au vaccin.

EFFICACITÉ ET IMMUNOGÉNÉCITÉ

Bien que l'efficacité du vaccin n'ait jamais été mesurée dans un essai comparatif, l'éradication de la variole est la meilleure preuve que nous ayons de l'efficacité du vaccin.

Les indicateurs de réponse adéquate au vaccin comprennent :

- 1) La «prise» du vaccin (*pustule variolique*) : Si une réaction progressive passant par les stades papule, vésicule, pustule, croûte et, éventuellement, cicatrice caractéristique apparaît au point d'injection, le vacciné est considéré comme ayant développé une immunité contre la variole^(1,9). Cette réaction survient chez les primovaccinés tout comme chez les personnes revaccinées ayant perdu entièrement ou partiellement leur immunité d'origine. Elle s'observe de 6 à 8 jours après l'immunisation. Une «prise» positive indique une immunisation réussie. L'expérience clinique a démontré que le taux de «prise» du vaccin atteint près des 100 %⁽¹²⁾.
- 2) *Le dosage des titres d'anticorps* : On ne connaît pas le taux d'anticorps nécessaire pour protéger efficacement contre une infection variolique. Toutefois, chez plus de 95 % des primovaccinés, l'augmentation des titres d'anticorps est > 1/10⁽¹³⁾.

INDICATIONS

1. Prophylaxie pré-exposition

1.1 Population générale

Le 26 octobre 2001, l'OMS réitérait sa recommandation contre la vaccination massive de la population⁽¹⁴⁾. Cette recommandation repose principalement sur le nombre et la gravité des réactions défavorables qui résulteraient d'une campagne d'immunisation de masse.

Le CCNI croit également qu'il n'existe aucune raison valable pour appuyer l'immunisation antivariolique systématique de la population canadienne. Cette recommandation s'appuie sur les raisons suivantes :

- Le risque actuel de variole, bien qu'inconnu, est considéré comme très faible.
- Le risque de réactions défavorables associées à la vaccination antivariolique est élevé en comparaison des avantages possibles
 - Le taux global de réactions graves à la vaccination antivariolique est estimé à 0,13 %⁽¹³⁾.
 - Le risque de décès par suite d'une vaccination antivariolique est de un pour un million de primovaccinés et de un pour 4 millions de revaccinés⁽¹³⁾.

- Currently, there is no VIG available in Canada to treat severe VAAEs. It is estimated that ≤ 250 vaccinees per million would require VIG⁽¹⁾.
- The number and proportion of individuals with contraindications to smallpox immunization have increased since eradication of the disease, due to the emergence of HIV/AIDS and the increased use of immunosuppressive therapies.
- Other methods of outbreak control (isolation of cases and immunization and surveillance of contacts) are available to prevent transmission.

1.2 Groups at potential risk

Groups at potential risk of exposure include:

- laboratory workers who handle or who may handle smallpox virus or other orthopoxvirus specimens
- public health first responders to the scene of a potential smallpox case or outbreak
- other first responders (including police, firefighters, ambulance attendants, military personnel, emergency room personnel, and other healthcare workers).

1.2.1 Laboratory workers

Smallpox immunization is recommended for personnel who work in a laboratory in which live smallpox virus or other orthopoxviruses (including vaccinia virus, monkeypox virus, and recombinant, non-attenuated, vaccinia virus) may be stored, cultured or manipulated. Although workers in high containment (BSL 4) laboratories are normally well protected by the barriers inherent in their work environment, they may be required to work with clinical specimens contaminated with viable smallpox virus. As a result, smallpox vaccine should be made available for these workers and immunization can be considered. Screening to identify and exclude individuals with contraindications to smallpox immunization must be conducted. HIV testing should be considered. Adequate doses of VIG must be available prior to immunization in order to treat severe adverse events in case they arise.

Smallpox immunization of other laboratory workers is not recommended at the present time.

1.2.2 Public health first responders to the scene of a suspected smallpox case or outbreak

A team of public health first responders that can be called upon to investigate and manage a suspected smallpox case or outbreak in Canada should be assembled. The people selected for this team should have the necessary skills, knowledge, and experience in epidemiological field investigation and case management and be available to respond when needed. Priority should be given to selecting people who have received at least one dose of smallpox vaccine in the past and have evidence of vaccine "take" (i.e., a scar). The higher the number of smallpox vaccine doses received in the past, the more likely individuals are to have residual immunity and the less likely they are of experiencing a vaccine-associated adverse event. The people selected on this team should be trained to respond to potential smallpox cases and outbreaks. Smallpox immunization or reimmunization is recommended for this group of people, regardless of their previous immunization status. Screening to identify and exclude individuals with contra-

- Présentement, le Canada n'a pas de VIG pour traiter les cas de réactions graves à la vaccination antivariolique. On estime que ≤ 250 vaccinés pour un million auraient besoin de VIG⁽¹⁾.
- Le nombre et la proportion des personnes pour lesquelles l'immunisation antivariolique est contre-indiquée ont augmenté depuis l'éradication de la maladie par suite de l'émergence du VIH/sida et de l'utilisation accrue des traitements immunosuppresseurs.
- Il existe d'autres méthodes de lutte contre les éclosions (isolement des cas et immunisation et surveillance des contacts) pour empêcher la transmission.

1.2 Groupes à risque potentiel

Les groupes à risque potentiel d'exposition comprennent :

- les techniciens de laboratoire qui manipulent ou peuvent manipuler le virus de la variole ou d'autres spécimens d'orthopoxvirus
- les premiers intervenants en santé publique présents sur les lieux d'un cas ou d'une éclosion possible de variole
- les autres premiers intervenants (y compris policiers, pompiers, ambulanciers, militaires, personnel de salle d'urgence et autres travailleurs des services de santé).

1.2.1 Personnel de laboratoire

L'immunisation antivariolique est recommandée pour le personnel travaillant dans un laboratoire où des virus varioliques ou autres orthopoxvirus vivants (y compris vaccine, virus du monkeypox et virus recombinant non atténué de la vaccine) peuvent être entreposés, cultivés ou manipulés. Bien que les travailleurs dans les laboratoires à haut niveau de confinement (biosécurité 4) soient normalement bien protégés par des barrières intégrées au lieu de travail, ils peuvent devoir travailler sur des spécimens cliniques contaminés par un virus variolique viable. Par conséquent, le vaccin antivariolique devrait être disponible pour ces travailleurs et une immunisation pourrait être envisagée. Il faut procéder à la sélection et à l'exclusion des sujets pour lesquels l'immunisation antivariolique est contre-indiquée. On devrait envisager d'effectuer un test de dépistage du VIH. Des doses suffisantes de VIG devraient être obtenues avant l'immunisation de manière à pouvoir traiter, le cas échéant, des réactions défavorables graves.

L'immunisation antivariolique des autres travailleurs de laboratoire n'est pas recommandée pour le moment.

1.2.2 Premiers intervenants en santé publique présents sur les lieux d'un cas ou d'une éclosion possible de variole

Une équipe de premiers intervenants en santé publique qui peut être chargée de faire enquête et de traiter un cas ou une éclosion pouvant être due au virus variolique au Canada devrait être constituée. Les membres de cette équipe devraient posséder les compétences, les connaissances et l'expérience nécessaires pour enquêter sur le terrain et prendre en charge les cas et devraient être prêts à intervenir au besoin. On devrait accorder la priorité aux personnes qui ont reçu au moins une dose de vaccin antivariolique et qui ont une preuve de «prise» du vaccin, c'est-à-dire une cicatrice. Plus une personne a reçu de doses de vaccin antivariolique, plus elle a de chances d'avoir une immunité résiduelle et moins elle risque de manifester des réactions défavorables associées au vaccin. Les gens choisis pour faire partie de cette équipe devraient être formés pour traiter des cas ou éclosions pouvant être dus au virus variolique. On recommande la vaccination ou la revaccination de ce groupe de personnes contre la variole, quels que soient leurs antécédents d'immunisation. Une sélection des sujets pour repérer et exclure ceux qui présentent des contre-indications

indications to smallpox immunization must be conducted. HIV testing should be considered. Adequate doses of VIG must be available prior to immunization in order to treat severe adverse events in case they arise.

1.2.3 Other first responders

Community first responders, including emergency room workers, police officers, firefighters, ambulance attendants, the military, and others, do not require smallpox immunization at this time, prior to the occurrence of a case. The current risk of exposure to smallpox is too small to warrant the risks associated with smallpox immunization. In addition, smallpox vaccine given immediately post-exposure to a case is highly effective at decreasing the risk of disease.

2. Post-exposure prophylaxis

2.1 Smallpox vaccine

Immunization immediately after exposure and ≤ 4 days post-exposure to an infectious case of smallpox can prevent or decrease the severity of disease and the risk of mortality because antibodies appear more quickly after immunization than the disease pattern occurs after natural exposure^(1,7,15). Smallpox immunization or reimmunization is recommended for contacts as listed in the **Outbreak Control** section.

2.2 Vaccinia immune globulin (VIG)

VIG, at 0.3mL/kg IM (dosage for prophylactic use), can be given as soon as possible after exposure in conjunction with smallpox vaccine to decrease the risk of severe adverse events in people at risk (see section on **Contraindications**)^(10,11). There is some evidence that VIG given in conjunction with smallpox vaccine as post-exposure prophylaxis may be more effective than smallpox vaccine alone^(7,12). As there is no VIG currently available in Canada, any VIG that will be obtained at this time should be reserved for use in the treatment of severe adverse events secondary to smallpox immunization.

2.3 Antivirals

In vitro and animal studies have shown that high doses of cidofovir, a nucleoside analog DNA polymerase inhibitor, may decrease the risk of developing smallpox infection if given within 1 to 2 days post-exposure. This drug must be given intravenously and can lead to severe renal toxicity⁽¹⁾. There is no evidence that cidofovir is more effective than immunization⁽¹⁾.

OUTBREAK CONTROL

The *Canadian Smallpox Contingency Plan* is currently being updated. The plan includes actions to be taken if a case of smallpox occurs in Canada or elsewhere. In general terms:

- Cases should be isolated immediately, preferably at home. In order to decrease the risk of transmission to others, if hospitalisation is required, patients should be admitted to rooms under negative pressure equipped with high efficiency particulate air-filtration (HEPA) filters.
- Contacts should be immunized immediately and placed under observation. Contacts and other groups to be immunized include⁽¹⁶⁾:
 - Face-to-face contacts (< 6.5 feet or 2 meters)
 - Household contacts

doit être effectuée. On devrait envisager de faire passer un test de dépistage du VIH. Des doses suffisantes de VIG devraient être obtenues avant l'immunisation de manière à pouvoir traiter, le cas échéant, des réactions défavorables graves.

1.2.3 Autres premiers intervenants

Les premiers intervenants communautaires, y compris les travailleurs en salle d'urgence, les policiers, les pompiers, les ambulanciers, les militaires et autres, n'ont pas à être vaccinés contre la variole pour le moment avant l'apparition d'un cas. Le risque actuel d'exposition à la variole est trop faible pour justifier les risques associés à l'immunisation antivariolique. De plus, le vaccin antivariolique administré immédiatement après une exposition à un cas réduit très efficacement les risques d'infection.

2. Prophylaxie post-exposition

2.1 Vaccin antivariolique

L'administration du vaccin immédiatement après l'exposition et ≤ 4 jours après l'exposition à un cas infectieux de variole peut éliminer ou réduire la gravité de la maladie et les risques de mortalité parce que les anticorps se développent plus rapidement après une immunisation qu'après une exposition naturelle^(1,7,15). La vaccination ou la revaccination antivariolique est recommandée pour les contacts indiqués dans la section **Lutte contre les éclosions**.

2.2 Immunoglobine antivaccinale (VIG)

La VIG, à raison de 0,3mL/kg IM (posologie à des fins prophylactiques), peut être administrée aussi tôt que possible après l'exposition et en même temps que le vaccin antivariolique afin de diminuer les risques de réactions défavorables graves chez les personnes à risque (voir la section **Contre-indications**)^(10,11). Il semble que la VIG administrée avec le vaccin antivariolique comme prophylaxie post-exposition peut être plus efficace que le vaccin antivariolique seul^(7,12). Comme le Canada n'a pas présentement de stock de VIG, tout stock de VIG pouvant être obtenu devrait être réservé pour le traitement des réactions défavorables graves au vaccin antivariolique.

2.3 Antiviraux

Des études *in vitro* et sur des animaux ont démontré que de fortes doses de cidofovir, un analogue nucléotidique inhibant l'ADN polymérase, peut diminuer les risques d'infection variolique si elles sont administrées de 1 à 2 jours après l'exposition. Ce médicament doit être administré par voie intraveineuse et peut causer une toxicité rénale grave⁽¹⁾. Rien ne prouve que la cidofovir est plus efficace que l'immunisation⁽¹⁾.

LUTTE CONTRE LES ÉCLOSIONS

Le *Plan d'urgence canadien contre la variole* fait présentement l'objet d'une mise à jour. Le plan comprend les mesures à adopter si un cas de variole se produisait au Canada ou ailleurs. En règle générale :

- Les cas devraient être isolés immédiatement, préférablement à la maison. De manière à limiter les risques de transmission, si une hospitalisation était nécessaire, les patients devraient être admis dans des chambres sous pression négative dotées de filtres à particules à haute efficacité (HEPA).
- Les contacts devraient être immunisés immédiatement et placés en observation. Les contacts et les autres groupes à immuniser comprennent⁽¹⁶⁾:
 - Contacts face à face (< 6,5 pieds ou 2 mètres)
 - Contacts familiaux

- Personnel involved in the medical care, public health evaluation or transportation of confirmed or suspected smallpox patients or persons who have died of smallpox
- Laboratory personnel involved in the collection or processing of clinical specimens from confirmed or suspected smallpox patients
- Persons who have a high likelihood of exposure to infectious materials (e.g., personnel responsible for medical waste disposal, linen disposal or disinfection)
- Household members of contacts to smallpox cases (to protect household members should smallpox case contacts develop disease while under fever surveillance at home).

SCHEDULE AND DOSAGE

In the current, non-emergency situation (i.e., prior to the occurrence of a case of smallpox anywhere in the world), one dose of smallpox vaccine is administered to recommended recipients > 18 years of age.

ROUTE OF ADMINISTRATION

- The vaccine is applied to the dermis on the outer aspect of the upper arm over the distal insertion of the deltoid muscle.
- Ensure the skin is clean. Disinfectant or alcohol can be used, but the skin must be dry prior to immunization because these products can kill the vaccine virus.
- Place a drop of vaccine onto the skin using the needle provided*.
 - *Puncture method*: Holding the needle almost parallel to the skin, push the needlepoint through the drop into the skin.
 - *Multiple pressure method*: With the side of the needle held tangentially to the skin, make a series of strokes through the drop of vaccine within an area no > 3 mm in diameter, using a rapid up-and-down motion, perpendicular to the skin. The pressure is applied with the side of the needle, not the point. For primary immunization, make three to five strokes and, for revaccination, make 10 to 20 strokes⁽⁹⁾.
 - Any remaining vaccine should be wiped off and the gauze, along with the equipment used to immunize and remaining vaccine, should be disposed of in a biohazardous waste container.
 - The site can be left uncovered or a sterile piece of gauze can be used to loosely cover the injection site in order to deter the vaccinee from touching it.

BOOSTER DOSES AND REIMMUNIZATION

Most Canadians born in or since 1972 were never immunized against smallpox. In 2001, approximately 12.2 million persons, or 39% of the Canadian population, are ≤ 29 years of age⁽¹⁷⁾. These people are considered to be susceptible to smallpox.

* In many countries, a bifurcated needle is used to administer smallpox vaccine. Should such needles become available in Canada, NACI will provide information on the bifurcated needle administration technique.

- Personnel chargé des soins médicaux, de l'évaluation de la santé publique, du transport de cas confirmés ou soupçonnés de variole ou de personnes mortes de la variole
- Personnel de laboratoire affecté à la collecte ou au traitement de spécimens cliniques de cas confirmés ou soupçonnés de variole
- Personnes fort probablement exposées à des matières infectieuses (p. ex., personnel responsable de l'élimination des déchets médicaux, de l'élimination ou de la désinfection de la literie)
- Les membres du ménage des contacts de cas de variole (pour protéger les membres du ménage si les personnes en contact avec un cas de variole manifestent les symptômes de maladie au cours de la période de surveillance à la maison).

CALENDRIER ET POSOLOGIE

Dans la situation non urgente actuelle (c.-à-d., avant l'apparition de tout cas de variole dans le monde), une dose de vaccin antivariolique est administrée aux personnes de > 18 ans pour lesquelles ce dernier est recommandé.

VOIE D'ADMINISTRATION

- Le vaccin est appliqué dans le derme sur la face extérieure du bras au-dessus de l'insertion distale du deltoïde.
- Veiller à ce que la peau soit propre. On peut utiliser un désinfectant ou de l'alcool, mais la peau doit être sèche avant l'immunisation parce que ces produits peuvent tuer le virus vaccinal.
- Déposer une goutte de vaccin sur la peau au moyen de l'aiguille fournie*.
 - *Méthode par ponction* : en tenant l'aiguille en position presque parallèle à la peau, pousser la pointe de l'aiguille à travers la goutte et dans la peau.
 - *Méthode par pression multiple* : en tenant le côté de l'aiguille tangentiellement à la peau, faire pénétrer la goutte de vaccin par petits coups sur une surface de > 3 mm de diamètre, utilisant un mouvement rapide de haut en bas perpendiculaire à la peau. Pour une primovaccination, trois à cinq coups sont nécessaires et pour une revaccination, de 10 à 20 coups.
 - Tout vaccin restant devrait être essuyé et la gaze, le matériel utilisé pour l'immunisation et le vaccin restant devraient être jetés dans un contenant pour déchets biologiques dangereux.
 - La zone vaccinée peut être laissée à découvert ou recouverte d'un morceau de gaze stérile lâche pour empêcher que le vacciné n'y touche.

DOSES DE RAPPEL ET REVACCINATION

La plupart des Canadiens nés en 1972 ou après n'ont jamais été immunisés contre la variole. En 2001, environ 12,2 millions de personnes, soit 39 % de la population canadienne, ont 29 ans ou moins⁽¹⁷⁾. Ces personnes sont considérées réceptives à la variole.

* Dans plusieurs pays, on utilise une aiguille bifurquée pour administrer le vaccin antivariolique. Si ces aiguilles devenaient disponibles au Canada, le CCNI décrirait la technique de vaccination au moyen d'une aiguille bifurquée.

The immune status of those who were vaccinated prior to 1972 is not known. Although the duration of clinical protection has never been measured, epidemiological studies have demonstrated that protection can persist for up to, and perhaps beyond, 10 years^(2,12). If smallpox develops > 10 years after immunization, symptoms are usually milder and mortality rates are lower^(15,18,19). Previously immunized persons who develop smallpox are also less likely to transmit the disease^(15,18). Neutralizing antibodies may reflect levels of protection; these antibodies have been shown to decline substantially during the 5- to 10-year period following primary immunization⁽¹⁾. Moreover, several studies have documented an increase in the number of people exhibiting vaccine “take” after reimmunization beginning 3 to 5 years post-immunization, suggesting that vaccine-induced immunity may start to wane as early as 3 years post-immunization⁽¹⁸⁾. Thus, the actual level of protection among Canadians who received the recommended single-dose immunization as children cannot be determined with certainty.

Booster doses prolong the duration of immunity. In subjects immunized with three doses, at birth, 8 years, and 18 years, in the context of a study, neutralizing antibodies remained detectable over a 30-year period⁽²⁰⁾. Because few persons today have been immunized on more than one occasion, it can be assumed that Canadians are probably no longer adequately protected against smallpox.

During the years of endemic smallpox, it was recommended that groups who were at continuous risk of smallpox virus exposure be reimmunized every 3 years^(9,13). For the groups at risk for whom smallpox immunization is recommended in this document, immunization every 10 years is adequate. If smallpox cases do occur and these individuals are at continuous risk, they should be reimmunized every 3 years.

SEROLOGIC TESTING

There is no indication for routine pre- or post-immunization serologic testing. Vaccinees must be examined 6 to 8 days post-immunization to interpret the injection site response. WHO has defined two types of responses:

- A major reaction or vaccine “take” indicates that viral replication has taken place and immunization has been successful (see section on **Efficacy and Immunogenicity**). The WHO defines this reaction as a “pustular lesion or an area of definite induration or congestion surrounding a central lesion (scab or ulcer)”⁽¹²⁾. In people being reimmunized, the reaction may be less pronounced and/or accelerated, with a vesicle appearing in 1 to 2 days^(7,12).
- An equivocal reaction is any skin change that is not indicative of a vaccine “take” or major reaction. An equivocal reaction may indicate that the vaccinee has adequate immunity to suppress viral multiplication or it may represent an allergic reaction, the use of an insufficiently potent vaccine or an administration technique failure. An equivocal reaction requires reimmunization with vaccine from a different lot on the opposite arm⁽¹³⁾.

STORAGE REQUIREMENTS

Smallpox vaccine that has not yet been reconstituted (dried format) should be stored < 5° C. Reconstituted vaccine should be stored between 2° C to 8° C while in use. Remaining reconsti-

On ne connaît pas l'état immunitaire des personnes vaccinées avant 1972. Bien que la durée de la protection clinique n'ait jamais été mesurée, des études épidémiologiques ont démontré que la protection peut persister jusqu'à 10 ans et peut-être plus longtemps^(2,12). Si la variole apparaît > 10 ans après l'immunisation, les symptômes sont généralement plus bénins et les taux de mortalité sont plus faibles^(15,18,19). Les personnes immunisées antérieurement qui contractent la variole risquent également moins de transmettre la maladie^(15,18). Les anticorps neutralisants peuvent refléter les niveaux de protection; on a constaté que le titre de ces anticorps diminue de façon marquée au cours des 5 à 10 ans qui suivent la primovaccination⁽¹⁾. De plus, plusieurs études ont fait état d'une augmentation du nombre de personnes démontrant une «prise» du vaccin, à une revaccination débutant 3 à 5 ans après la primovaccination, ce qui porterait à croire que l'immunité commencerait à baisser à peine 3 ans après l'immunisation⁽¹⁸⁾. On ne peut donc établir avec certitude le niveau actuel de protection des Canadiens qui ont reçu la dose unique du vaccin recommandée pendant l'enfance.

Les doses de rappel prolongent la durée de l'immunité. Chez les sujets étudiés ayant été vaccinés à trois reprises (à la naissance, à 8 ans et à 18 ans), les anticorps neutralisants demeuraient détectables durant plus de 30 ans⁽²⁰⁾. Étant donné que rares sont les personnes qui ont été immunisées plus d'une fois, on peut supposer que les Canadiens ne sont probablement plus protégés adéquatement contre la variole.

Au cours des années où la variole était endémique, on recommandait de revacciner tous les 3 ans les personnes qui risquaient continuellement d'être exposées au virus variolique^(9,13). Les groupes à risque pour lesquels on recommande une immunisation antivariolique dans le présent document devraient être revaccinés tous les 10 ans. Si des cas de variole devaient se produire et si ces personnes couraient un risque constant, la revaccination devrait se faire tous les 3 ans.

TESTS SÉROLOGIQUES

Le recours à des tests sérologiques systématiques avant et après l'immunisation n'est pas indiqué. Il faut examiner les vaccinés de 6 à 8 jours après l'immunisation afin d'interpréter la réaction au point d'injection. L'OMS a défini deux types de réaction :

- Une réaction majeure ou «prise» du vaccin indique que la répllication virale a eu lieu et que l'immunisation a réussi (voir la section **Efficacité et immunogénicité**). L'OMS définit cette réaction comme étant une «lésion pustuleuse ou une zone nettement indurée ou congestionnée autour d'une lésion centrale (croûte ou ulcère)» (traduction)⁽¹²⁾. Chez les sujets revaccinés, la réaction peut être moins prononcée et/ou accélérée, une vésicule apparaissant en 1 à 2 jours^(7,12).
- Une réaction équivoque comprend tout changement cutané qui n'indique pas une «prise» du vaccin ou une réaction majeure. Une réaction équivoque peut indiquer que le vacciné a déjà l'immunité nécessaire pour neutraliser la multiplication virale ou elle peut témoigner d'une réaction allergique, de l'utilisation d'un vaccin trop faible ou d'une erreur dans la technique d'administration. Une réaction équivoque exige la revaccination sur l'autre bras au moyen d'un vaccin provenant d'un autre lot⁽¹³⁾.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Les vaccins antivarioliques qui n'ont pas encore été reconstitués (à l'état sec) devraient être entreposés à une température < 5 °C. Les vaccins reconstitués devraient être conservés à une température de 2 °C à 8 °C en

tuted vaccine should be discarded in a biohazardous waste container at the end of each working day.

VIG should be stored between 2°C to 8°C.

SIMULTANEOUS ADMINISTRATION WITH OTHER VACCINES

Smallpox vaccine can be administered simultaneously with other vaccines (live or inactivated) at a different injection site without affecting its safety or efficacy⁽¹⁸⁾. A live vaccine should be administered either on the same day or be separated by an interval of at least 1 month^(21,22).

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions to smallpox vaccine include non-specific reactions (local reaction, bacterial superinfection of a local reaction, urticarial rash, anaphylaxis, erythema multiforme, and Stevens-Johnson Syndrome) and specific smallpox vaccine reactions (see descriptions below). The rates of VAAE are derived from a 1968 study conducted in the U.S. involving > 14 million vaccinees⁽¹³⁾. Overall, nine deaths associated with smallpox vaccine immunizations and one death per four million reimmunizations). The reactions described below occur > 10 times more frequently among first time vaccinees than revaccinees, and more frequently among infants than older children and adults.

- **Inadvertent inoculation** is the transfer of the virus from the site of immunization to other body sites (eye, mouth, nose, face, genitalia) resulting in vaccinia lesions. This is the most common adverse reaction, with rates approaching 600 cases per million doses administered. Most ensuing lesions heal spontaneously, but ocular implantation may require treatment with VIG⁽¹³⁾.
- **Generalized vaccinia** is a vesicular rash developing 6 to 9 days post-immunization in healthy vaccinees, occurring in approximately 250 cases per million. In healthy individuals, the rash is self-limited. Individuals with underlying and unsuspected immunosuppressive illnesses may develop a serious reaction.
- **Eczema vaccinatum** occurs in vaccinees or their unvaccinated contacts with active or healed eczema lesions or other exfoliative skin conditions. Vaccinial skin lesions appear on skin that is currently or was previously affected by eczema. This reaction occurs in 42 vaccinees per million. Usually the illness is mild and self-limited, but it can be severe and fatal.
- **Progressive vaccinia (vaccinia necrosum)** is a severe, potentially fatal reaction characterised by progressive necrosis at the site of immunization and occasional secondary lesions elsewhere. This reaction occurs in 4.5 per million vaccinees and is fatal in a third of cases⁽¹⁸⁾. It has occurred almost exclusively in persons with cellular immunodeficiency.
- **Postvaccinial encephalitis**, the most serious complication, most frequently affects primary vaccinees (12 cases/million in primary vaccinees and two cases/million in revaccinees). Approximately 25% of cases with encephalitis develop permanent sequelae and 15% to 25% die.

attendant leur utilisation. Les restes de vaccins reconstitués devraient être jetés dans un contenant pour déchets biologiques dangereux à la fin de chaque journée de travail.

La VIG devrait être conservées à une température variant entre 2 °C et 8 °C.

ADMINISTRATION SIMULTANÉE D'AUTRES VACCINS

Le vaccin antivariolique peut être administré en même temps que d'autres vaccins (vivants ou inactivés) à différents points d'injection sans que son innocuité et que son efficacité ne soient compromises⁽¹⁸⁾. Un vaccin vivant devrait être administré soit le même jour soit à un intervalle d'au moins 1 mois^(21,22).

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Les réactions défavorables au vaccin antivariolique comprennent des réactions non spécifiques (réaction locale, surinfection bactérienne d'une réaction locale, éruption urticarienne, anaphylaxie, érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson) et des réactions spécifiques à la vaccination antivariolique (voir descriptions ci-dessous). Les taux de réactions défavorables sont extraits d'une étude effectuée en 1968 aux États-Unis portant sur plus de 14 millions de vaccinés⁽¹³⁾. Dans l'ensemble, neuf décès associés à la vaccination antivariolique sont survenus dans cette population (un décès pour un million de primovaccinations et un décès pour quatre millions de revaccinations). Les réactions décrites ci-dessous sont plus de 10 fois plus fréquentes chez les primovaccinés et surviennent plus souvent chez les jeunes enfants que chez les enfants plus âgés et les adultes.

- **L'inoculation par inadvertance** est une lésion vaccinale résultant de l'auto-inoculation par transfert du virus du point d'immunisation à une autre partie du corps (œil, bouche, nez, face, organes génitaux). C'est la réaction défavorable la plus commune avec un taux de près de 600 cas pour un million de doses administrées. La plupart des lésions résultantes guérissent spontanément, mais une implantation dans un oeil peut exiger un traitement à la VIG⁽¹³⁾.
- **La vaccine généralisée** est une éruption vésiculaire se développant de 6 à 9 jours après l'immunisation et se produisant dans environ 250 cas pour un million. Chez les sujets sains, l'éruption est spontanément résolutive. Les personnes atteintes de déficits immunitaires sous-jacents et insoupçonnés peuvent présenter des réactions graves.
- **L'eczéma vaccinal** se produit chez les vaccinés ou chez les contacts non vaccinés ayant des lésions d'eczéma active ou guérie ou une desquamation de l'épiderme. Des lésions vaccinales apparaissent sur la peau au niveau des lésions eczémateuses actuelles ou passées. Cette réaction se produit chez 42 sujets pour un million de vaccinés. Cette réaction est ordinairement bénigne et spontanément résolutive, mais elle peut être grave et mortelle.
- **La vaccine progressive (vaccine nécrotique)** est une réaction grave, pouvant être mortelle, caractérisée par une nécrose progressive au point d'immunisation et parfois aux sites de lésions secondaires. Cette réaction se produit chez 4,5 cas pour un million de vaccinés et elle est mortelle dans un tiers des cas⁽¹⁸⁾. Elle se produit presque exclusivement chez les personnes ayant un déficit immunitaire à médiation cellulaire.
- **L'encéphalite post-vaccinale**, la plus grave complication, touche le plus souvent les primovaccinés (12 cas/million de primovaccinés et deux cas/million de revaccinés). Environ 25 % des cas d'encéphalite post-vaccinale ont des séquelles permanentes et de 15 % à 25 % des cas sont mortels.

VIG must be available to treat severe smallpox vaccine-associated adverse events. It may be used to treat all of the above-mentioned adverse events except postvaccinal encephalitis and inadvertent inoculation keratitis, where it may cause corneal scarring^(11,13). It can also be given concurrently with smallpox vaccine to persons who are considered at high risk of adverse events⁽¹¹⁾. Currently, VIG is not available in Canada. Prior to the immunization of recommended recipients, VIG should be secured from external sources.

VIG used for the treatment of smallpox vaccine-associated adverse events is given at a dose of 0.6 mL/kg IM in the buttock for adults and anterolateral aspect of the thigh in children⁽¹¹⁾. If > 10 mL are required, VIG can be given in divided doses over 24 to 36 hours^(11,13). Additional doses of VIG can be given as necessary every 2 to 3 days until recovery⁽¹¹⁾.

CONTRAINDICATIONS

In the non-emergency situation (prior to the occurrence of a case of smallpox), the following groups should not receive smallpox vaccine unless it is felt that the benefits of immunization greatly outweigh the risks and sufficient VIG and appropriate emergency drugs (e.g., epinephrine) are available to treat complications should they arise:

- Persons with a history of anaphylaxis to any of the vaccine components (the vaccine contains traces of tissue of bovine origin, phenol, streptomycin sulfate, and neomycin sulfate);
- Persons < 18 years of age. They are more likely to suffer from adverse reactions and cause inadvertent inoculation in themselves and others⁽¹³⁾;
- Persons with active eczema, a history of eczema or other significant exfoliative skin conditions (e.g., atopic dermatitis, burns, impetigo, varicella zoster);
- Persons who are immunosuppressed such as
 - persons with leukemia, lymphoma, or a generalized malignancy,
 - persons on immunosuppressive therapies,
 - persons with hereditary immune deficiency disorders,
 - persons with HIV/AIDS;
- Pregnant women. Smallpox vaccine is not known to cause congenital malformations, but can very rarely lead to foetal vaccinia after primary immunization during pregnancy, resulting in stillbirth or neonatal death⁽¹³⁾;
- Persons who have household contacts with active, or a history of, eczema or other exfoliative skin conditions or who have household contacts who are immunosuppressed or pregnant. The risk of transmission of vaccinia virus to contacts is 27 infections per million vaccinees⁽¹³⁾. If immunization of these individuals is required, they can be isolated from their household contacts until the vaccine scab falls off.

In an emergency situation, if smallpox cases occurred and a real risk of infection existed, there would be no absolute contraindications to immunization⁽¹³⁾. In an emergency situation, having

Un stock de VIG doit être disponible pour le traitement des réactions défavorables résultant de l'immunisation antivariolique. La VIG peut être utilisée dans le traitement de toutes les réactions défavorables susmentionnées, à l'exception de l'encéphalite post-vaccinale et de la kératite associée à une inoculation par inadvertance, la VIG pouvant causer dans ce dernier cas la formation de tissus cicatriciels dans la cornée^(11,13). Elle peut aussi être administrée en même temps que le vaccin antivariolique chez les personnes considérées comme à risque élevé de réactions défavorables⁽¹¹⁾. La VIG n'est pas actuellement disponible au Canada. Avant toute immunisation de personnes pour lesquelles le vaccin est recommandé, on devrait se procurer de la VIG de sources d'approvisionnement extérieures.

La VIG utilisée dans le traitement des réactions défavorables à la vaccination antivariolique est administrée en dose de 0,6 mL/kg IM dans la fesse chez les adultes et dans la face antéro-externe de la cuisse chez les enfants⁽¹¹⁾. Si une dose de VIG de > 10 mL est requise, on peut l'administrer en doses fractionnées au cours d'une période de 24 à 36 heures^(11,13). Des doses supplémentaires de VIG peuvent être administrées au besoin tous les 2 à 3 jours jusqu'au rétablissement⁽¹¹⁾.

CONTRE-INDICATIONS

En situation non urgente (avant l'apparition d'un cas de variole), les groupes suivants ne devraient pas recevoir le vaccin antivariolique à moins qu'on ne juge que les avantages de l'immunisation dépassent largement les risques et à condition que des stocks suffisants de VIG et d'autres médicaments d'urgence (p. ex., épinéphrine) soient disponibles pour traiter les complications qui pourraient se produire :

- Les personnes ayant des antécédents d'anaphylaxie à l'un des composants du vaccin (le vaccin contient des quantités infimes de tissus d'origine bovine, de phénol, de sulfate de streptomycine et de sulfate de néomycine);
- Les personnes de < 18 ans. Elles risquent plus d'avoir des réactions défavorables et de se faire inoculer ou d'inoculer d'autres par inadvertance⁽¹³⁾;
- Les personnes souffrant ou ayant souffert d'eczéma ou d'une autre exfoliation majeure (p. ex., dermatite atopique, brûlures, impétigo, varicelle-zona);
- Les sujets immunodéprimés tels que les
 - personnes souffrant de leucémie, d'un lymphome ou d'une affection maligne généralisée,
 - personnes suivant un traitement immunosuppresseur,
 - personnes ayant des déficits immunitaires héréditaires,
 - personnes atteintes de l'infection à VIH/sida;
- Les femmes enceintes. Le vaccin antivariolique n'est pas censé causer de malformations congénitales, mais il peut entraîner dans de très rares cas une vaccine foetale après une primovaccination qui peut résulter en une mortinaissance ou une mort néonatale⁽¹³⁾;
- Les personnes qui sont en contact à la maison avec des personnes souffrant ou ayant souffert d'eczéma ou d'autres exfoliations marquées ou avec des personnes immunodéprimées ou enceintes. Le risque de transmission du virus vaccinal est de 27 infections pour un million de vaccinés⁽¹³⁾. Si ces personnes doivent être vaccinées, elles devraient être isolées de leurs contacts familiaux jusqu'à ce que la croûte du vaccin tombe.

En situation d'urgence, si des cas de variole se produisent et qu'un risque réel d'infection existe, il ne devrait pas y avoir de contre-indications absolues de l'immunisation⁽¹³⁾. En situation d'urgence, l'accès à des

sufficient VIG available to treat complications is desirable, but not necessary.

PRECAUTIONS

Smallpox vaccine contains live unattenuated vaccinia virus and should be handled and disposed of in the same way as other live viral vaccines⁽²¹⁾.

OTHER CONSIDERATIONS

All recommended recipients for smallpox immunization, as delineated in this document, should be immunized in a central location, and if possible, on the same day, by trained, (and if possible, experienced) staff. This will help ensure that appropriate storage measures are taken, vaccine wastage is minimized, all vaccine can be accounted for, and appropriate disposal occurs. Plans to collect serum from immunized individuals should be made in order to manufacture VIG.

REFERENCES

1. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG et al. *Smallpox as a biological weapon: medical and public health management*. JAMA 1999;281:2127-37.
2. World Health Organization. *Factsheet on smallpox*. URL: <www.who.int/emc/diseases/smallpox/factsheet.html>. Date of access: November 2001.
3. World Health Organization. *Statement on smallpox vaccination, February 14, 1979*. Wkly Epidemiol Rec 1979;54(1):1-6.
4. World Health Organization. *Declaration of global eradication of smallpox*. Wkly Epidemiol Rec 1980;55(20):148.
5. Oldstone MBA. *Viruses, plagues and history*. New York: Oxford University Press, 1998:27.
6. National Advisory Committee on Immunizing Agents. *Statement on vaccination against smallpox for health care personnel, November 4, 1977*. CDWR 1977;3:197.
7. Fenner F, Henderson DA, Arite I et al. *Smallpox and its eradication*. World Health Organization, 1988. URL: <www.who.int/emc/diseases/smallpox/smallpoxeradication.html>. Date of access: December 2001.
8. Chin J. *Control of communicable disease manual*. 17th ed. Washington: American Public Health Association, 2000.
9. Connaught Laboratories Limited. *Smallpox vaccine (dried)* [product monograph].
10. Grabenstein JD. *ImmunoFacts: Vaccines and immunologic drugs*. St. Louis: Facts and Comparisons, 2001.
11. Canadian Pharmaceutical Association. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 23rd ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1988: 975.
12. Neff JM. *Vaccinia virus (cowpox)*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1553-55.
13. Advisory Committee on Immunization Practices. *Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001*. MMWR 2001;50(RR-10):1-25.
14. World Health Organization. *World Health Organization announces updated guidance on smallpox vaccination*. URL: <www.who.int/inf-pr-2001/en/state2001-16.html>. Date of access: November 2001.
15. Dixon CW. *Smallpox in Tripolitania, 1946: an epidemiological and clinical study of 500 cases, including trials of penicillin treatment*. J Hyg 1948;46(4):351-77.

quantités suffisantes de VIG pour traiter les complications serait souhaitable mais non essentiel.

PRÉCAUTIONS

Le vaccin antivariolique contient le virus de la vaccine vivante non atténuée qu'on devrait manipuler et éliminer conformément aux règles s'appliquant à tous les autres vaccins viraux vivants⁽²¹⁾.

AUTRES CONSIDÉRATIONS

Tous les sujets pour lesquels l'immunisation antivariolique est recommandée dans le présent document devraient être immunisés dans un lieu central, préférablement le même jour, par du personnel formé (et si possible expérimenté). Cela permettra de s'assurer que des mesures de conservation adéquates sont prises, de réduire au minimum le gaspillage de vaccins, de comptabiliser toutes les doses administrées et de contrôler l'élimination des déchets. On devrait prévoir des mesures pour prélever le sérum des personnes immunisées afin de permettre la fabrication de VIG.

RÉFÉRENCES

1. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG et coll. *Smallpox as a biological weapon: medical and public health management*. JAMA 1999;281:2127-37.
2. Organisation mondiale de la Santé. *Aide-mémoire sur la variole*. URL : <<http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/factsheet.html>>. Date d'accès : novembre 2001.
3. Organisation mondiale de la Santé. *Statement on smallpox vaccination, February 14, 1979*. Wkly Epidemiol Rec 1979;54(1):1-6.
4. Organisation mondiale de la Santé. *Declaration of global eradication of smallpox*. Wkly Epidemiol Rec 1980;55(20):148.
5. Oldstone MBA. *Viruses, plagues and history*. New York: Oxford University Press, 1998:27.
6. Comité consultatif national des agents immunisants. *Déclaration de la vaccination antivariolique pour personnel de santé, 4 novembre 1977*. RHMC 1977;3:197.
7. Fenner F, Henderson DA, Arite I et coll. *Smallpox and its eradication*. Organisation mondiale de la Santé, 1988. URL : <www.who.int/emc/diseases/smallpox/smallpoxeradication.html>. Date d'accès : décembre 2001.
8. Chin J. *Control of communicable disease manual*. 17^e éd. (Washington) : American Public Health Association, 2000.
9. Connaught Laboratories Limited. *Smallpox vaccine (dried)* [monographie de produit].
10. Grabenstein JD. *ImmunoFacts: Vaccines and immunologic drugs*. St. Louis : Facts and Comparisons, 2001.
11. Canadian Pharmaceutical Association. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 23^e éd. (Ottawa) : Canadian Pharmaceutical Association, 1988: 975.
12. Neff JM. *Vaccinia virus (cowpox)*. Dans: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000:1553-55.
13. Advisory Committee on Immunization Practices. *Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001*. MMWR 2001;50(RR-10):1-25.
14. Organisation mondiale de la Santé. *L'Organisation mondiale de la Santé annonce la révision des directives sur la vaccination antivariolique*. URL : <<http://www.who.int/inf-pr-2001/fr/state2001-16.html>>. Date d'accès : novembre 2001.
15. Dixon CW. *Smallpox in Tripolitania, 1946: an epidemiological and clinical study of 500 cases, including trials of penicillin treatment*. J Hyg 1948;46(4):351-77.

16. Centers for Disease Control and Prevention. *Executive summary for CDC interim smallpox response plan and guidelines*. URL: <<http://www.cdc.gov/nip/diseases/smallpox/default.htm>>. Date of access: November 2001.
17. Statistics Canada. *Population by age and sex*. URL: <<http://www.statcan.ca/english/Pgdb/People/Population/demo10a.htm>>. Date of access: November 2001.
18. Henderson DA, Moss B. *Smallpox and vaccinia*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:74-97.
19. Cohen J. *Smallpox vaccination: how much protection remains?* Science 2001;294:985.
20. El-Ad R, Roth Y, Winder A. *The persistence of neutralizing antibody after revaccination against smallpox*. J Infect Dis 1990;161:446-48.
21. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 5th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada 1998;103-10:140-43. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. No. H49-8/1998E.)
22. Canadian Pharmaceutical Association. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 15th ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1980:523.

16. Centers for Disease Control and Prevention. *Executive summary for CDC interim smallpox response plan and guidelines*. URL : <<http://www.cdc.gov/nip/diseases/smallpox/default.htm>>. Date d'accès : novembre 2001.
17. Statistique Canada. *Population, selon le sexe et l'âge*. URL : <http://www.statcan.ca/francais/Pgdb/People/Population/demo10a_f.htm>. Date d'accès : novembre 2001.
18. Henderson DA, Moss B. *Smallpox and vaccinia*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3^e éd. Philadelphie : WB Saunders, 1999:74-97.
19. Cohen J. *Smallpox vaccination: how much protection remains?* Science 2001;294:985.
20. El-Ad R, Roth Y, Winder A. *The persistence of neutralizing antibody after revaccination against smallpox*. J Infect Dis 1990;161:446-48.
21. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. 5^e éd. Ottawa (Ontario) : Santé Canada 1998;138-46;155-59. (Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, N^o de cat. H49-8/1998F.)
22. Canadian Pharmaceutical Association. *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. 15th ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1980:523.

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson Editor-in-Chief (613) 957-1788	Rachel Geitzler Editor (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Assistant Editor (613) 957-0841	Francine Boucher Desktop Publishing
--	---	---	--

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

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

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson Rédactrice en chef (613) 957-1788	Rachel Geitzler Rédactrice (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Rédactrice adjointe (613) 957-0841	Francine Boucher Éditique
---	---	--	------------------------------

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N^o de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n^o de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2002