

# Canada Communicable Disease Report

# Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date of Publication: 1 May 1999

Vol. 25 (ACS 1)(DCC 1)

Date de publication : 1<sup>er</sup> mai 1999

## An Advisory Committee Statement (ACS)

National Committee on Immunization (NACI)\*

### STATEMENT ON RECOMMENDED USE OF VARICELLA VIRUS VACCINE

## Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*

### DÉCLARATION SUR L'USAGE RECOMMANDÉ DU VACCIN ANTIVARICELLEUX

#### 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.*

#### EPIDEMIOLOGY OF VARICELLA-ZOSTER VIRUS INFECTIONS

Varicella-zoster virus (VZV) is a DNA virus belonging to the herpesvirus family. As with other herpesviruses, VZV causes a primary illness (varicella or chickenpox), establishes latency in sensory nerve ganglia, and may reactivate at a later time causing herpes zoster or shingles. The lifetime risk of developing varicella is 95% and of having at least one reactivation is 15% to 20%.

VZV is spread by direct contact with virus shed from the characteristic skin lesions or in oral secretions. Airborne spread also occurs. Individuals with varicella can spread infection from 1 to 2

\* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), N. Armstrong (Advisory Committee Secretariat Officer), Dr. G. De Serres, Dr. P. DeWals, Dr. I. Gemmill, Dr. B. Law, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. W. Schlech III, Dr. B. Ward.

**Liaison Members:** Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. G. Delage (CPS), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. J. Livengood (CDC), Dr. N. MacDonald (CIDS), Dr. A. McCarthy (ND), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. J. Waters (ACE).

**Ex-Officio Members:** Dr. L. Palkonyay (LCDC), Dr. R. Pless (LCDC).

#### PRÉAMBULE

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

#### ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS CAUSÉES PAR LE VIRUS VARICELLE-ZOSTER

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

Le VZV se propage par contact direct avec le virus excrété dans les lésions cutanées caractéristiques ou dans les sécrétions orales. Il se dissémine également par voie aérienne. Les personnes atteintes de la varicelle sont

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

**Agents de liaison :** D<sup>r</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>r</sup> G. Delage (SCP), D<sup>r</sup> M. Douville-Fradet (CCE), D<sup>r</sup> T. Freeman (CMFC), D<sup>r</sup> J. Livengood (CDC), D<sup>r</sup> N. MacDonald (SCMI), D<sup>r</sup> A. McCarthy (DN), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>r</sup> J. Waters (CCE).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> L. Palkonyay (LLCM), D<sup>r</sup> R. Pless (LLCM).

days prior to onset of the rash, up until the last lesion has crusted. However, the period of greatest infectivity is from the day before rash onset through the first few days of the rash. VZV is highly contagious, with an attack rate of 61% to 87% or higher among susceptible individuals exposed in a household setting<sup>(1,2)</sup>. Attack rates in other settings such as day care, school, and hospital are not well established but are felt to be much lower than that observed in households. The incubation period, defined as the interval between exposure to VZV and onset of symptoms, ranges from 10 to 21 days and in most cases is 14 to 16 days. There may or may not be prodromal symptoms of fever, malaise, and upper respiratory tract infection prior to rash onset. The characteristic lesions appear in successive crops during the first 3 to 4 days of illness. Lesions progress rapidly from macules to vesicles to pustules, and scab over within a few days. Disease severity increases with age and with immunosuppression<sup>(3-6)</sup> (see “**Spectrum of severity of varicella**” below).

### **Infection in pregnancy, the fetus, and newborn**

There are insufficient data to support the notion that varicella causes more severe illness in pregnant women than other adults<sup>(7)</sup> (see **Table 1** and “**Spectrum of severity of varicella**” below).

There is no evidence that gestational varicella is associated with an increase in spontaneous abortion, fetal death, stillbirth or prematurity. However, maternal infection during the first 28 weeks of pregnancy may result in transmission of VZV to the fetus and cause congenital varicella syndrome. Based on a prospective study of 1,739 women with VZV infection during pregnancy, the risk of developing congenital varicella syndrome was 0.4% if maternal varicella occurred prior to 13 weeks gestation and 2% if it occurred between 13 to 20 weeks gestation<sup>(8)</sup>. After 20 weeks, the risk is thought to be extremely small based on the rarity of case reports<sup>(7)</sup>. Features of the syndrome may include low birth weight (observed in 50% of 50 reported cases), cicatricial skin scarring (70%), ophthalmic abnormalities (66%), limb hypoplasia (50%), cortical atrophy (46%), and a variety of other anomalies including microcolon and neurogenic bladder<sup>(7)</sup>. Of 50 cases reported in the literature between 1947 and 1992, early death occurred in 28% by 14 months of age. Another possible consequence of intrauterine transmission of VZV is herpes zoster during infancy. This has been observed in 0.8% of infants if maternal infection occurs between 13 and 24 weeks gestation, and 1.7% if it occurs between 25 and 36 weeks gestation.

Finally, when the onset of maternal varicella is from 5 days before to 2 days after birth, severe neonatal varicella has been observed in 17% to 30% of infants. Among 22 infants whose varicella rash onset occurred between birth and 4 days, none died versus four (21%) deaths among 19 infants whose rash onset occurred between 5 and 10 days of age. This suggests that the former group was partially protected by the maternal antibody response to acute infection.

### **Immunocompromised hosts**

Prior to the availability and regular use of varicella zoster immune globulin (VZIG) prophylaxis and antiviral therapy for varicella, infection in this population was associated with, on average, dissemination in 36% and death in 7%<sup>(9)</sup>. Provided recommendations for prophylaxis after exposure and early institution of therapy with intravenous antiviral therapy<sup>(10)</sup> are followed, the current outcomes are much improved despite increasingly intense immunosuppressive

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

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

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

Il n'a pas été établi que le fait de contracter la varicelle pendant la grossesse accroît le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, de mortalité ou de prématurité. Toutefois, si la mère est infectée au cours des 28 premières semaines de la grossesse, elle pourrait transmettre le VZV au fœtus qui pourrait être atteint d'un syndrome de varicelle congénitale. Selon une étude prospective menée auprès de 1 739 femmes infectées par le VZV en cours de grossesse, le risque de syndrome de varicelle congénitale est de 0,4 % si l'infection chez la mère s'est produite avant la 13<sup>e</sup> semaine de grossesse et de 2 % si elle s'est produite entre la 13<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaines<sup>(8)</sup>. Après 20 semaines, étant donné la rareté des cas signalés, on pense que le risque est extrêmement faible<sup>(7)</sup>. Les manifestations de ce syndrome englobent un faible poids à la naissance (observé dans 50 % des 50 cas signalés), des cicatrices (70 %), des anomalies ophtalmiques (66 %), une hypoplasie des membres (50 %), une atrophie corticale (46 %) ainsi qu'une diversité d'autres anomalies dont un microcôlon et une vessie neurogène<sup>(7)</sup>. Chez 28 % des 50 cas signalés dans la littérature entre 1947 et 1992, une mort prématurée est survenue au cours des 14 mois suivant la naissance. Une autre conséquence possible de la transmission intra-utérine du VZV est l'apparition d'un zona au cours de l'enfance, ce qui a été observé chez 0,8 % des nourrissons dont la mère avait été infectée entre la 13<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaines de grossesse et chez 1,7 % d'entre eux lorsque l'infection s'était produite entre la 25<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaines.

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

### **Hôtes immunodéprimés**

Avant que les immunoglobulines contre la varicelle et le zona (VZIG) soient disponibles et utilisées régulièrement comme agent prophylactique et thérapeutique, l'infection des personnes immunodéprimées se soldait, en général, par une atteinte disséminée dans 36 % des cas et par le décès chez 7 % des sujets<sup>(9)</sup>. Si les recommandations concernant la prophylaxie post-exposition et la mise en route précoce d'une thérapie antivirale intraveineuse sont respectées<sup>(10)</sup>, l'issue de l'infection est maintenant beaucoup moins grave

chemotherapy regimens (see “Spectrum of severity of varicella” below).

## EPIDEMIOLOGY OF VARICELLA IN CANADA

The age-related prevalence of varicella in Canada has been estimated in school settings via caregiver questionnaires in Winnipeg<sup>(11)</sup> and Quebec<sup>(12)</sup> and by seroprevalence studies in Newfoundland (Dr. S. Ratnam, Newfoundland Public Health Laboratory, St. John’s: personal communication, 1999). Figure 1 summarizes these data showing the proportion of the population still susceptible to varicella throughout childhood and adolescence.

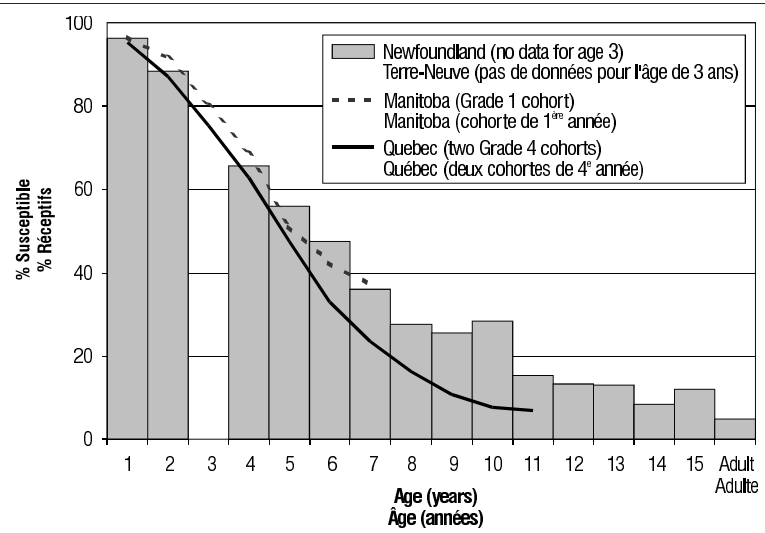
### Rate of physician visits and hospitalizations for varicella

Manitoba Health data from 1979 through 1997 were used to determine the variation in age-specific population-based rates of physician visits for varicella and herpes zoster<sup>(11)</sup> (Figure 2). These rates exceed population-based incidence rates from previous Health Canada reports<sup>(13,14)</sup>; however, the latter are based on passive reporting which underestimates the actual cases by a factor of five or more. During the same period the yearly number of hospitalized patients with varicella in Manitoba ranged from 43 to 126. The 19-year mean annual rate (95% confidence interval) for all Manitobans was 6.4 (5.3 to 7.5) per 100,000 population per year. Of those hospitalized, 92.5% were < 15 years of age and two-thirds of these were previously healthy children. A review of hospital charts for the fiscal year 1994 suggested accurate coding for varicella and at least 72% of cases were truly admitted for varicella or a related complication.

### Spectrum of severity of varicella

Table 1 contrasts the age-related severity of varicella rash among otherwise healthy non-immune individuals and compares it to the frequency and intensity of rash associated with varicella vaccine as well as the severity

**Figure 1**  
Decrease in susceptibility to varicella with age as determined by seroprevalence data in Newfoundland (1992-1997) and school-based caregiver surveys in Manitoba (1996-1997) and Quebec (1995-1997)  
Diminution de la réceptivité à la varicelle en fonction de l’âge, déterminée d’après les données de séroprévalence de Terre-Neuve (1992-1997) et des enquêtes auprès des professionnels de la santé en milieu scolaire au Manitoba (1996-1997) et au Québec (1995-1997)



malgré le recours à des schémas de chimiothérapie immunosuppressive de plus en plus agressifs (voir la section «Diversité de la gravité de la varicelle» ci-après).

## ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA VARICELLE AU CANADA

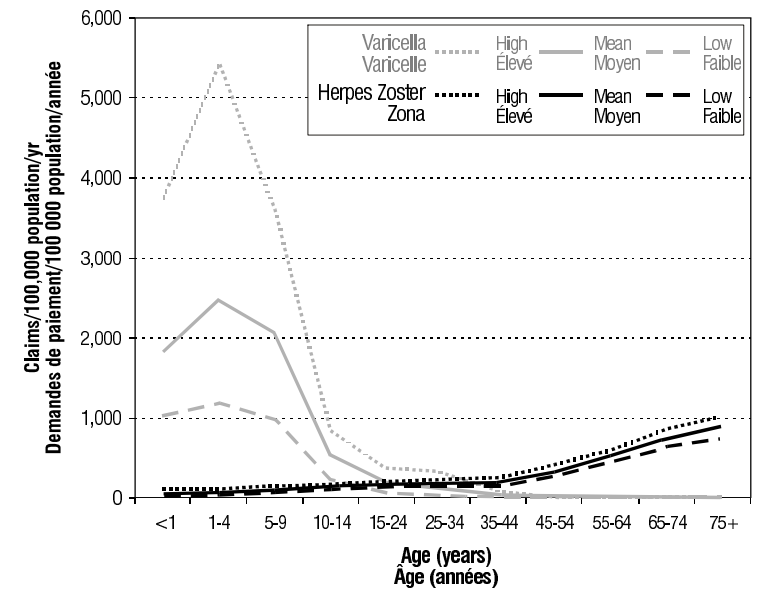
On a estimé la prévalence de la varicelle en milieu scolaire en fonction de l’âge, au Canada, à l’aide d’un questionnaire transmis aux soignants à Winnipeg<sup>(11)</sup> et à Québec<sup>(12)</sup> et par des études de séroprévalence à Terre-Neuve (D<sup>r</sup> S. Ratnam, Newfoundland Public Health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

### Taux de consultation médicale et d’hospitalisation pour la varicelle

Les données du ministère de la Santé du Manitoba pour la période de 1979 à 1997 inclusivement ont été utilisées pour établir la variation des taux de consultation médicale dans la population pour la varicelle et le zona en fonction de l’âge<sup>(11)</sup> (figure 2). Ces taux sont supérieurs aux taux d’incidence figurant dans les rapports antérieurs de Santé Canada<sup>(13,14)</sup>; toutefois, ces derniers étaient basés sur des déclarations volontaires, ce qui signifie que le nombre de cas réels était sous-estimé par un facteur de cinq au moins. Au cours de la même période, le nombre annuel de patients hospitalisés pour une

varicelle au Manitoba a varié de 43 à 126. Pour l’ensemble du Manitoba, le taux annuel moyen pour ces 19 années (intervalle de confiance à 95 %) était de 6,4 (5,3 à 7,5) par 100 000 habitants par année. Parmi les personnes hospitalisés, 92,5 % étaient âgées de < 15 ans et les deux tiers étaient auparavant en bonne santé. Un examen des dossiers hospitaliers pour l’année financière 1994 indique que le codage de la varicelle était exact et qu’au moins 72 % des cas ont réellement été hospitalisés pour une varicelle ou pour une complication de cette maladie.

**Figure 2**  
Mean and range of age-specific rates of varicella and herpes zoster based on Manitoba Health physician claim and hospital separation data for the entire province, 1979-1997  
Moyennes et écarts des taux de varicelle et de zona en fonction de l’âge d’après les demandes de paiement des médecins à Santé Manitoba et les données de congés des hôpitaux pour l’ensemble de la province, 1979-1997



### Diversité de la gravité de la varicelle

Le tableau 1 présente une comparaison de la gravité de l’éruption due à la varicelle en fonction de l’âge chez des personnes en bonne santé non immunisées et de la fréquence et de l’intensité des éruptions cutanées associées au vaccin antivarielleux ainsi qu’à la

Table 1/Tableau 1

Age-related severity of varicella as indicated by frequency and severity of rash and fever relative to prior receipt of live-attenuated varicella vaccine, clinical syndrome, prior health, and age

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

Varicella vaccination history, clinical illness, prior health, and age  Antécédents de vaccination antivarielleuse, maladie clinique, état de santé antérieur et âge	Variation in rash formation and number of lesions (Number of lesions expressed as median or mean [range]) Variation dans la distribution des éruptions et le nombre de lésions (Moyenne ou médiane du nombre de lésions [écart])							Fever Fièvre	
	Generalized Rash Éruption générale				Injection Site Rash Éruption au point d'injection				
	New lesion formation* (days) Formation de nouvelles lésions* (jours)	Frequency (%) after: Fréquence (%) après :		Number (range) of lesions Nombre (écart) de lésions	Frequency (%) after: Fréquence (%) après :		Number (range) of lesions Nombre (écart) de lésions	Frequency (%) after: Fréquence (%) après :	
		Dose 1	Dose 2		Dose 1	Dose 2		Dose 1	Dose 2
<b>NO PRIOR VACCINE/NON VACCINÉS</b> Acute Varicella/Varicelle aiguë  <i>Otherwise healthy/En bonne santé</i> 2-12 years/2-12 ans <sup>(3)</sup> 13-18 years/13-18 ans <sup>(4)</sup> Adults/Adultes <sup>(5)</sup>  <i>Immunocompromised/Immunodéprimés</i> Children with cancer/Enfants cancéreux <sup>(6)</sup>	3.4		347				67		
	3.2		421				62		
	3.9		500+				80		
	7 (2-14)		500+						
<b>PRIOR VACCINE/VACCINÉS</b> Varicella-related rash within 0-42 days Éruptions liées à la varicelle dans les 42 jours  <i>Otherwise healthy/En bonne santé</i> 1-17 years/1-17 ans <sup>(15-17)</sup> Adults/Adultes <sup>(18,19)</sup>  <i>Children with ALL**, remission &gt; 1 year<sup>(20)</sup>/Enfants atteints d'une LAL** en rémission depuis &gt; 1 an<sup>(20)</sup></i> On chemotherapy/En chimiothérapie Off chemotherapy/Sans chimiothérapie	4-5	0	11 (1-100)	3-6	0	3 (1-22)	2-5		
	5-10	0.9	14 (1-100)	3	1	2	10.2	9.5	
	42	< 10					10	3-5	
	6	< 10					10	3-5	
Acute varicella > 42 days after vaccine Varicelle aiguë > 42 jours après la vaccination  <i>Otherwise healthy/En bonne santé</i> 1-17 years/1-17 ans <sup>(21)</sup> Adults/Adultes <sup>(18)</sup>  <i>Children with ALL, remission &gt; 1 year<sup>(22)</sup>/Enfants atteints d'une LAL, en rémission depuis &gt; 1 an<sup>(22)</sup></i> (27 cases, 0 given VZIG prophylaxis, 2 treated with acyclovir)/(27 cas, 0 ont reçu VZIG en prophylaxie, 2 traités par l'acyclovir)			36 (1-250)				28		
			31 (1-100)				25		
			100 (3-400)				59		

\* Time period from onset until eruption of the new lesions ceases./Période écoulée entre le début de l'éruption et la fin de l'apparition de nouvelles lésions

\*\* ALL = Acute lymphoblastic leukemia/ LAL = leucémie aiguë lymphoblastique

of varicella among individuals who have been immunized with varicella vaccine<sup>(15-22)</sup>.

**Children:** Published data from the United States and the United Kingdom suggest that from 10% to 73% of children see a physician<sup>(23-28)</sup> and from 0.1% to 0.6% are admitted to hospital<sup>(23-26)</sup> as a result of varicella or an associated complication. The case fatality rate due to varicella is very low in children (approximately 1 to 3 per 100,000 cases). On the other hand, among deaths due to chickenpox in children aged < 15 years in the United States from 1990 through 1994 (an average of 43 children per year), 90% had no identifiable risk factors for severe varicella<sup>(29)</sup>. In the United States, varicella is now the major cause of deaths due to diseases that are preventable by

varicelle chez des personnes immunisées au moyen du vaccin antivarielleux<sup>(15-22)</sup>.

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

vaccines recommended for routine use in childhood (Dr. J. Seward, United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta: personal communication, 1999).

Canadian data from a variety of sources suggest that during an acute episode of varicella from 30% to 65% of children see a physician and from 0.2% to 1.5% are admitted to hospital<sup>(11,12,30,31)</sup>. The highest morbidity rates occur during the first year of life and after age 15 years. From 1973 through 1985, there were two to 12 deaths per year (total of 86 deaths) attributed to varicella in all ages; children < 10 years of age accounted for 59% of the deaths<sup>(13)</sup>. From 1987 through 1996, there were one to 16 deaths per year (total of 53) attributed to varicella in all ages; children < 10 years of age accounted for 26% of the reported deaths (Health Statistics Division, Statistics Canada, Ottawa: unpublished data).

Among reported deaths, in the decade from 1987 to 1996, in children aged < 10 years due to diseases currently preventable by routine childhood vaccination, 14 deaths were reported due to varicella compared to 11 deaths due to pertussis, three deaths due to measles and one death due to *Haemophilus influenzae* type b invasive disease (Health Statistics Division, Statistics Canada, Ottawa: unpublished data).

Despite the relatively high frequency of physician visits, it has been estimated that specific complications occur in only 5% to 10% of cases of varicella in otherwise healthy children<sup>(3,25,32)</sup>. Of these, about one-half involve secondary bacterial skin and soft tissue infections usually due to *Staphylococcus aureus* or Group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus (GABHS). Otitis media may occur in up to 5% of cases. Serious secondary infections such as bacteremia, osteomyelitis, septic arthritis, endocarditis, necrotizing fasciitis, and toxic shock-like syndrome occur much less frequently. On the other hand, recent reports, including a population-based study in Ontario<sup>(33)</sup> and a day-care outbreak in Boston<sup>(34)</sup>, indicate that varicella increases the risk of severe GABHS infection among previously healthy children, by a factor of 40- to 60-fold. Based on these and other data from Ontario<sup>(35)</sup> and Quebec (Dr. M. Douville-Fradet, *Direction générale de la santé publique*, Quebec: personal communication, 1999), it is estimated that preventing varicella could prevent at least 15% of cases of severe pediatric GABHS infection. Rare neurologic complications include cerebellar ataxia (about 1 per 4,000 cases) and encephalitis (about 1 per 5,000 cases). Mild hepatitis, defined as minimal to moderate elevation of liver enzymes, occurs in 20% to 50% of cases, but is usually asymptomatic. Similarly from 5% to 16% may have thrombocytopenia but few of these are clinically significant.

Data on the relative severity of varicella among hospitalized children according to the presence or absence of underlying disease were gathered through active surveillance by the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT)<sup>(36)</sup>. From 1 January 1991 through 31 March 1996, a total of 1,323 patients with VZV infection were identified at 11 pediatric tertiary care Canadian centres. Of these, 861 (65%) were specifically admitted for varicella or a related complication. Table 2 compares clinical features of these 861 cases, according to prior health status. Of note, disease morbidity among the immunocompromised population was low, most likely due to prior prophylaxis with VZIG, rapid recognition of infection and admission to hospital, and nearly universal use of acyclovir predominantly by an intravenous route.

**Adults:** Relative to children, primary varicella is a more severe disease among adults, with a higher frequency of pneumonia, encephalitis, and death<sup>(37,38)</sup>. From 1.2% to 1.4% of all cases are admitted to hospital<sup>(24,25)</sup>. The case fatality rate due to varicella is 10 to 30 times higher. Although adults account for only 5% of all annual

J. Seward, Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis [Atlanta] : communication personnelle, 1999).

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

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

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

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

**Adultes :** La primo-infection par la varicelle provoque une maladie plus grave chez les adultes que chez les enfants et elle est associée à une fréquence plus élevée de pneumonies, d'encéphalites et de décès<sup>(37,38)</sup>. Entre 1,2 % et 1,4 % des cas sont hospitalisés<sup>(24,25)</sup>. Le taux de mortalité due à la varicelle est de 10 à 30 fois plus élevé chez les adultes que chez les enfants. Bien que les

**Table 2/Tableau 2**

**Patient characteristics, illness, and hospital course among children admitted to 11 Canadian tertiary care centres\* for varicella or a related complication according to prior health status\*\*, January 1991-March 1996**

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

Prior health status/État de santé antérieur	Healthy/En bonne santé	Unhealthy but immunocompetent En mauvaise santé mais immunocompétent	Immunocompromised Immunodéprimé
Total cases (%)/Nombre total de cas (%)	488 (57%)	75 (8%)	298 (35%)
<b>Host characteristics/Caractéristiques des patients</b>			
mean age (years)/âge moyen (ans)	4.0	4.6	6.4
male gender (%)/sexe masculin (%)	57	63	54
Caucasian (%)/race blanche (%)	78	79	80
<b>Pre-admission history/Antécédents avant l'hospitalisation</b>			
VZIG prophylaxis (%)/VZIG en prophylaxie (%)	2.7	0	38.5
mean rash duration (days)/durée moyenne de l'éruption (jours)	5	5	2
<b>Hospital course/Hospitalisation</b>			
uncomplicated illness (%)/maladie sans complications (%)	11	21	80
acyclovir therapy (%)/traitement à l'acyclovir (%)	24	39	98
intensive care (%)/soins intensifs (%)	5	13	3
ventilation (%)/ventilation (%)	2	9	1
median days in hospital/nombre médian de jours d'hospitalisation	4	5	6
% staying > 7 days/% d'hospitalisation > 7 jours	17	26	20
mortality (%)/mortalité (%)	0.2	4	0.5

\* IMPACT

\*\* Prior health status was defined as: Healthy- children with no known pre-existing health problem; Unhealthy but immunocompetent - children with some pre-existing problem which was not thought to impact on immune status; Immunocompromised - children with a congenital or acquired immunodeficiency as a result of disease or therapy./L'état de santé antérieur est défini de la façon suivante : en bonne santé - enfants sans problème préexistant de santé connu; en mauvaise santé mais immunocompétent - enfants ayant des problèmes préexistants présumés sans effet sur l'état immunitaire; immunodéprimé - enfants présentant une immunodéficience congénitale ou acquise à la suite d'une maladie ou d'un traitement.

cases, they make up 55% of the 100 or so deaths due to varicella each year in the United States. As with children, the majority have no identifiable risk factor for severe disease<sup>(37)</sup>. In Canada, 70% of reported deaths (37 of 53) due to varicella from 1987 through 1996 were in adolescents and adults (> 15 years of age) (Health Statistics Division, Statistics Canada, Ottawa: unpublished data).

There have been no systematic reviews of the severity of varicella among adults in Canada. A recent Swedish population-based study showed that there were 0.32 admissions for varicella per 100,000 adults<sup>(39)</sup>. Of 305 adults admitted with varicella, none of 36 with pneumonia (12% of admissions) died, whereas two (9%) of 23 with encephalitis (8% of admissions) died. The commonly held notion that pneumonia associated with varicella among adults is a severe and potentially fatal disease, especially among pregnant women, has not been substantiated by population-based studies<sup>(39,40)</sup>. Roentgenographic abnormalities are frequent among adults with primary varicella but symptomatic pneumonia is much less frequent. Smoking is a risk factor for more severe disease, as shown by the occurrence of clinical pneumonia in 40% to 50% of smokers versus < 5% of non-smokers<sup>(41,42)</sup>.

### Burden of illness due to herpes zoster

The lifetime risk of developing herpes zoster is 15% to 20%. Figure 2 shows the age-related incidence of herpes zoster, based on hospital and physician claims in Manitoba, from 1979 to 1997<sup>(11)</sup>. The rates, varying from a low of under 1 per 1,000 individuals in infants, to a high of 10 per 1,000 individuals in the elderly, are similar to previous reports from the United States<sup>(43-45)</sup>, and the United Kingdom<sup>(46-48)</sup>. Less is known about the morbidity of herpes zoster relative to that associated with varicella. Disseminated disease occurs

adultes ne représentent que 5 % des cas annuellement, 55 % des quelque 100 décès dus à la varicelle chaque année aux États-Unis surviennent dans cette population. Comme chez les enfants, la majorité des cas ne présentent aucun facteur de risque reconnaissable de maladie grave<sup>(37)</sup>. Au Canada, 70 % des décès (37 sur 53) attribuables à la varicelle qui ont été signalés entre 1987 et 1996 inclusivement se sont produits chez des adolescents et des adultes (> 15 ans) (Division des statistiques sur la santé, Statistiques Canada, Ottawa : données non publiées).

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

### Fardeau de la maladie attribuable au zona

Le risque à vie de zona est de 15 % à 20 %. La figure 2 montre l'incidence du zona en fonction de l'âge d'après les demandes de paiement des hôpitaux et des médecins au Manitoba de 1979 à 1997<sup>(11)</sup>. Les taux, allant d'un minimum de moins de 1 sur 1 000 chez les nourrissons à un maximum de 10 sur 1 000 chez les personnes âgées, sont semblables à ceux qui ont été signalés aux États-Unis<sup>(43-45)</sup> et au Royaume-Uni<sup>(46-48)</sup>. La morbidité du zona par rapport à celle de la varicelle est moins bien connue. Une maladie généralisée se produit dans 2 % des cas environ<sup>(44)</sup> et la mort est rarement

in about 2% of cases<sup>(44)</sup> and death is rarely attributed to herpes zoster alone. However, the most debilitating aspect of illness is post-herpetic neuralgia which lasts > 6 months in 9% to 35% of cases with the higher rates occurring in individuals aged ≥ 50 years.

## ESTIMATES OF THE COST OF VARICELLA IN CANADA

A multicentre Canadian study, funded by the vaccine manufacturer, was recently completed to estimate the financial burden of varicella from both a medical perspective as well as from a societal perspective; it included both the costs of lost productivity and personal expenses borne by caregivers<sup>(30,31)</sup>. Independent assessments of the cost of uncomplicated (cases not requiring hospitalization) and complicated (cases involving hospital admission) varicella were carried out. In this small study (n = 179 uncomplicated cases and 200 complicated cases), costs were estimated as a total yearly cost of CAN\$122.4 million or CAN\$353.00 per individual case. Eighty-one percent of the cost went toward personal expenses and productivity costs, 9% toward the cost of ambulatory medical care, and 10% toward hospital-based medical care (daily bed cost comprised the largest part of the cost of hospital-based care).

## Illness and financial burden due to nosocomial varicella outbreaks

There are no Canadian published estimates of the cost incurred due to varicella outbreaks in institutional settings, especially acute care hospitals. Studies in the United States have suggested the yearly cost for infection control varies from US\$41,500 to US\$55,934 and that the costs to control individual outbreaks vary from US\$9,100 to US\$19,000<sup>(49)</sup>. More data are needed regarding the total impact of such events across Canada at pediatric and adult hospitals in primary care as well as tertiary care settings. Other impacts of varicella that are not well quantified include cancellation and the need for rescheduling of elective surgery, and the extent and cost of VZIG prophylaxis.

## Establishing susceptibility to varicella

A history of past varicella is a highly reliable and valid way to determine that an individual is immune to varicella regardless of age. Conversely, a parental or personal history of no prior varicella is less reliable. For age 7 years, a parental report regarding a child's history of prior varicella as "definitely not", "probably not", or "uncertain", correlated with seronegativity to VZV in 91%, 79%, and 80% of cases<sup>(50)</sup>. The respective figures for 10-year olds were 72%, 55%, and 50%. For adults, regardless of the strength of the history of no prior varicella, < 20% will be seronegative.

Several highly sensitive (86% to 97%) and highly specific (82% to 99%) tests are available to confirm immunity to VZV and include a wide variety of techniques such as neutralization, immunofluorescence, radioimmunoassay, enzyme-linked immunoassay (ELISA), and latex agglutination. The last two, using varicella glycoproteins as antigens, are the most widely available commercial test kits. In individuals who have no history or an uncertain history of prior varicella, serological testing may be considered. As the cost of serology rises, the benefit of screening goes down. Due to the high reliability of a history of prior varicella, individuals for whom serology is most cost beneficial include adolescents and adults with no prior history of having had varicella.

## PREPARATION(S) USED FOR IMMUNIZATION

A live attenuated varicella vaccine was developed in Japan in the early 1970s and designated the Oka strain vaccine. Vaccine preparations by a number of manufacturers derived from the Oka strain virus have since been licensed for use in Japan, United States, Korea, New Zealand, and some European countries. A lyophilized

attribuable exclusivement au zona. Toutefois, ce sont les algies postzostériennes qui représentent l'aspect le plus débilant de la maladie; elles durent > 6 mois dans 9 % à 35 % des cas et les taux les plus élevés sont observés chez les personnes de ≥ 50 ans.

## ESTIMATION DU COÛT DE LA VARICELLE AU CANADA

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

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

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

## Détermination de la réceptivité à la varicelle

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

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

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

Un vaccin vivant atténué contre la varicelle, mis au point au Japon au début des années 70, a été appelé vaccin de la souche Oka. Des vaccins dérivés de la souche Oka du virus préparé par un certain nombre de fabricants ont été homologués au Japon, aux États-Unis, en Corée, en Nouvelle-Zélande et dans certains pays européens. Un vaccin vivant atténué et lyophilisé de la

live attenuated Oka strain varicella vaccine, (Merck Frosst Canada Inc., VARIVAX<sup>®</sup>), was licensed in Canada in December 1998. Another candidate vaccine is currently under consideration and supplementary statements on additional varicella vaccine products will be issued as needed.

The vaccine retains a potency of 1,500 plaque forming units (PFUs) or higher per dose for at least 18 months when kept frozen **at or below -15° C (+ 5° F)**. When reconstituted (as per the manufacturer's directions) and stored at room temperature for 30 minutes, each 0.5 mL dose of the vaccine contains  $\geq 1,350$  PFUs of Oka/Merck varicella virus. Each 0.5 mL dose also contains 25 mg of sucrose, 12.5 mg hydrolyzed gelatin, trace amounts of fetal bovine serum and neomycin, and residual components of human diploid (MRC-5) cells. The vaccine does not contain preservatives.

### Storage and handling requirements

Cold chain requirements **must** be strictly observed because VARIVAX<sup>®</sup> is a highly heat sensitive vaccine. To maintain potency, the vaccine must be kept frozen **at or below -15° C (+ 5° F)**. The manufacturer recommends storage in any freezer (e.g. chest, frost-free) that has a separate sealed freezer door. The vaccine retains potency in the freezer compartment of frost-free refrigerators despite their periodic increases in temperature. When unfrozen and prior to reconstitution, it retains potency when stored for up to 72 continuous hours at refrigerator temperature (2° C to 8° C [36° F to 46° F]). Vaccine not used within this period should be discarded. Like other live viral vaccines, varicella vaccine should be protected from direct sunlight.

If vaccine is to be transported and used at a site distant from freezer storage, it should be kept frozen in a suitable container with an adequate quantity of dry ice so that dry ice remains if any unreconstituted vaccine must be returned to the freezer. Careful temperature monitoring of the container must be carried out to ensure that the temperature is maintained **at or below -15° C (+ 5° F)**.

- **Vaccine efficacy will be reduced if the vaccine is not handled and transported as recommended. To minimize the probability of vaccine being handled outside recommended temperatures for an unacceptable length of time, the vaccine must be reconstituted immediately prior to administration. Reconstituted vaccine must be discarded if not used within 30 minutes, because of possible loss of potency.**
- **Do not re-freeze either lyophilized or reconstituted vaccine.**
- **Vaccine providers should not administer the vaccine unless they are confident about the conditions under which it has been transported.**

### Immunogenicity

In pre-licensure studies of immune response to vaccines with a wide range of potency from 1,000 PFUs to 17,000 PFUs, consistently high seroconversion rates ( $\geq 97\%$  with ELISA antibody titers  $> 0.6$ ) were achieved after single-dose vaccination in children (12 months to 12 years of age) and required two-dose vaccination administered at least 4 weeks apart in adolescents and adults ( $\geq 13$  years of age)<sup>(51)</sup>.

In clinical studies of healthy children, detectable varicella antibodies (ELISA  $> 0.6$ ) have been reported in  $\geq 99.0\%$  of vaccinees who received one dose from 1 to 4 years post-vaccination<sup>(51)</sup>. The proportion of children with detectable antibodies remained consistently high ( $> 96\%$ ) up to 7 years post-vaccination, however the number of children tested decreased significantly. Among healthy adolescents and adults who received two doses 4 to 8 weeks apart, the proportion with detectable antibody levels remained  $> 97\%$  up to 3 years post-vaccination. In Japan, antibodies to VZV were reported in

souche Oka (Merck Frosst Canada Inc., VARIVAX<sup>®</sup>) a été homologué au Canada en décembre 1998. Un autre vaccin fait actuellement l'objet d'un examen et des déclarations additionnelles sur les vaccins contre la varicelle seront émises au besoin.

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

### Exigences d'entreposage et de manipulation

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

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

- **L'efficacité du vaccin sera réduite s'il n'est pas manipulé et transporté selon les directives. Pour diminuer la probabilité que le vaccin soit manipulé à des températures supérieures à celles qui sont recommandées pendant une période trop longue, il faut le reconstituer juste avant l'administration. Le vaccin reconstitué doit être détruit s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes, à cause du risque de perte d'activité.**
- **Ne recongelez pas du vaccin lyophilisé ou reconstitué.**
- **Le vaccin ne devrait pas être administré à moins qu'on soit sûr que les conditions de transport ont été respectées.**

### Immunogénicité

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

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



97% of children 7 to 10 years after vaccination at levels comparable to those in children with a history of natural infection 7 to 10 years earlier<sup>(52)</sup>.

### Efficacy/Effectiveness

In pre-licensure placebo-controlled trials of the vaccine (17,000 PFUs per dose) among healthy children aged 1 to 14 years, the observed protective efficacy was 100% in the first year and 96% in the second year post-vaccination<sup>(16,53)</sup>. No placebo-controlled trials have been done in adolescents and adults. In actual use, it is estimated that the vaccine will offer 70% to 90% protection against varicella of any severity and 95% protection against severe varicella for at least 7 to 10 years post-vaccination, the observation period reported to date<sup>(19)</sup>.

Current data regarding vaccine efficacy and persistence of antibodies in vaccinees have been based on studies performed in settings where the exposure to natural VZV remains highly prevalent and likely results in natural boosting. The effect of natural boosting on the level of protection provided by vaccination and the impact of a decreased circulation of natural VZV on the duration of protection are unknown.

The severity of reported post-vaccination varicella (measured by the number of lesions and the maximum temperature level) appeared not to increase with time since vaccination. Varicella following vaccination is associated with significantly reduced numbers of lesions (Table 1).

### Herpes zoster following vaccination

Among 9,454 healthy children (12 months to 12 years of age) and 1,648 adolescents and adults ( $\geq 13$  years of age) vaccinated in clinical trials, 11 cases and two cases of herpes zoster respectively were reported, equivalent to an estimated incidence of herpes zoster following vaccination of 19 cases per 100,000 person years in children and 23 cases per 100,000 person years among adolescents and adults<sup>(51)</sup>. Restriction endonuclease analysis has proven (in 11 of the 13 cases) that vaccine strain virus can establish latency and reactivate as herpes zoster. In all populations studied (children, adolescents and adults, and immunocompromised persons), the reactivation rate appears to be less frequent and the disease less severe than following natural infection. The long-term effect of live attenuated varicella vaccine on the incidence of herpes zoster, particularly among vaccinees exposed to wild-type virus is unknown. Several years of observation will be required before the true incidence of post-vaccination herpes zoster can be determined.

### Transmission of vaccine virus

Transmission of vaccine virus to susceptible contacts as measured by clinical evidence is rare. To date, all reported incidents have occurred in contacts of individuals who developed a post-vaccination varicella rash<sup>(19,51)</sup>. To date, there is no clinical evidence that vaccine-strain virus transmitted from one subject to another gains in virulence, and limited sequence analysis of transmitted viruses shows no evidence of reversion to the more virulent wild-type (natural) virus.

### Combination with other vaccines

In general, live vaccines given concomitantly with inactivated vaccines show satisfactory immune response<sup>(54)</sup>. If necessary or convenient, varicella vaccine may be safely given with measles, mumps, and rubella vaccines; PENTACEL<sup>®</sup> or QUADRACEL<sup>®</sup>, at separate sites and with separate syringes at a single visit. Concomitant administration is particularly recommended when health-care providers anticipate that a routine vaccination may be unduly deferred or missed. If not given concomitantly with measles, mumps and rubella vaccines, varicella vaccine should be given at least 28 days

des anticorps anti-VZV ont été rapportés chez 97 % des enfants, de 7 à 10 ans après la vaccination, et à des concentrations comparables à celles observées chez des enfants qui avaient été infectés naturellement de 7 à 10 ans plus tôt<sup>(52)</sup>.

### Activité et efficacité

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

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

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

### Le zona après la vaccination

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

### Transmission du virus du vaccin

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

### Association à d'autres vaccins

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

later. Other live vaccines should be administered at the same time as, or at least 28 days apart from varicella vaccine.

### RECOMMENDED USAGE

Table 3 presents the evidence-based categories for particular recommendations, followed by a discussion of recommended usage.

<b>Table 3 Evidence-based recommendations</b>		
	<b>Level of evidence</b>	<b>Strength of recommendations</b>
Immunize any person $\geq$ 12 months of age who is susceptible to this disease.	I	A
Varicella vaccine can be given simultaneously with MMR, but with a separate needle and syringe at a separate site.	I	A
If not given simultaneously, there should be at least 28 days between the administration of the two vaccines.	III	C
Children aged 12 months to 12 years should receive one 0.5 mL dose of vaccine. Persons $\geq$ 13 years of age should receive two 0.5 mL doses, at least 28 days apart.	I	A
Post-immunization serological testing for immunity is not recommended because of the high level of immunity conferred by the vaccine.	II	D
No booster doses are recommended at this time.	III	C
There is no need to restart the schedule if administration of the second dose has been delayed.	III	C
Varicella vaccine should not be given to pregnant women. Women of child bearing age who are vaccinated should avoid pregnancy for 1 month following vaccination.	III	C
<b>Level of evidence</b> I = Evidence from randomized controlled trial II = Evidence from other epidemiologic studies III = Opinions of authorities  <b>Strength of Recommendations</b> A = Good evidence to include B = Fair evidence to include C = Insufficient evidence to include or exclude D = Fair evidence to exclude		

Varicella vaccine is recommended for primary vaccination of healthy persons  $\geq$  12 months of age who are susceptible to the disease. Children aged 12 months to 12 years should receive full contents of a single-dose vial of vaccine (about 0.5 mL of reconstituted vaccine), according to the manufacturer's instructions in the product monograph. Persons  $\geq$  13 years of age should receive two full doses, at least 28 days apart. There is no need to restart the schedule if administration of the second dose has been delayed. The vaccine should be administered subcutaneously. Post-immunization serological testing for immunity is not recommended because of the high level of immunity conferred by the vaccine.

même temps que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, il devrait l'être au moins 28 jours plus tard. L'administration d'autres vaccins vivants devrait se faire en même temps que le vaccin contre la varicelle, ou alors à au moins 28 jours d'intervalle.

### USAGE RECOMMANDÉ

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

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

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

**Immunocompromised persons:** Varicella virus vaccine is currently not licensed for use in persons who are immunosuppressed. However, the vaccine may be beneficial in selected cases and consideration should be given to its use in those individuals in consultation with specialists knowledgeable in both the immunosuppressive disease and the vaccine. A research protocol is available to obtain varicella vaccine for use in patients who have acute lymphoblastic leukemia. Physicians can obtain further information about this protocol from the VARIVAX<sup>®</sup> Coordinating Center (Telephone: 215-283-0897).

**Other considerations:** Booster doses after primary vaccination are not indicated at this time. The vaccine is currently not indicated for individuals with a previous history of varicella to prevent or ameliorate herpes zoster.

### Contraindications

Current contraindications to the use of varicella virus vaccine are the following:

**A history of hypersensitivity:** A history of hypersensitivity to any component of the vaccine, including gelatin and neomycin is a contraindication (a history of contact dermatitis to neomycin is not a contraindication).

**Immunocompromised persons:** The vaccine is not routinely recommended for persons with illnesses resulting in immunosuppression. A primary or acquired immunodeficiency state is a relative, but not an absolute, contraindication to vaccination as the vaccine may be beneficial in selected individuals (see “**Recommended Usage**” above).

**Pregnancy:** The effects of varicella virus vaccine on fetal development are unknown therefore vaccine should not be given to pregnant women. Women of childbearing age who are vaccinated should avoid pregnancy for one month following vaccination. To date, there are no data to suggest that live attenuated varicella vaccine accidentally given during pregnancy is teratogenic. The manufacturer in collaboration with CDC has established the VARIVAX<sup>®</sup> Pregnancy Registry to monitor maternal-fetal outcomes of pregnancy in women who are inadvertently given varicella virus vaccine within a period of 3 months before or at any time during pregnancy. All instances of immunization of pregnant women occurring in Canada should be reported to Merck Frosst Canada Inc., Medical Services (Telephone: 1-800-684-6686).

### Precautions

**No transmission unless a rash is present:** There is no evidence that varicella vaccine virus is transmitted in the absence of a rash. Healthy persons who develop a varicella-like rash following vaccination may carry a minimal risk of transmitting vaccine virus to susceptible close contacts. If a rash develops, it should be covered where possible and if not possible, contact with susceptible persons at high risk for severe complications (including the immunocompromised and newborns) should be minimized for the duration of the rash. Vaccinated health-care workers should be excluded, or change their work assignments, only if the rash cannot be covered and if they are involved in the care of high-risk patients.

**Interference with passive immunity:** There are no data about the interference of immune response to varicella vaccination by passively acquired antibodies. However, because varicella vaccine is a live vaccine, it may not result in good immune response if given following transfusion of blood (except washed red blood cells) or plasma, or administration of immune globulin (IG) or VZIG. The length of time for possible deferral of vaccination is variable, ranging from none (washed red blood cells) up to 10 months (intravenous IG for treatment of idiopathic Kawasaki disease)<sup>(54)</sup>.

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

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

### Contre-indications

Voici les contre-indications actuelles de l’utilisation du vaccin antivarielleux :

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

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

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

### Précautions

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

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

Following administration of varicella vaccine, IG including VZIG should be deferred unless the benefits outweigh those of vaccination. If an IG preparation is given < 14 days after varicella vaccine, vaccination should be repeated at an interval corresponding to the recommended deferral period (as described above) unless serologic testing indicates that antibodies were produced. If the IG product is given > 14 days after the vaccine, vaccination does not have to be repeated.

**Steroid therapy:** Live vaccines are generally contraindicated in persons undergoing long-term systemic steroid therapy although it is likely that individuals taking low maintenance doses of immunosuppressive drugs could receive varicella vaccine safely. It is recommended that varicella vaccine use in children receiving high doses of systemic steroids should be considered in consultation with knowledgeable specialists.

**Common illnesses:** Minor illnesses such as the common cold, with or without fever, are not contraindications to immunization. Moderate to severe illness with or without fever is a reason to defer routine immunization with most vaccines; this is to avoid superimposing adverse effects from the vaccine on the underlying illness or mistakenly identify a manifestation of the underlying illness as a complication of vaccine use. The decision to delay vaccination depends on the severity and etiology of the underlying disease.

**Breastfeeding:** Breastfeeding is not a contraindication to varicella vaccination of the mother or child, if indicated. Varicella vaccine may be given to persons in households with a newborn.

## ADVERSE REACTIONS

Varicella vaccine is very safe. Reactions are generally mild and include injection site reactions (20%), non-injection site rash (3% to 5%) and low-grade fever (15%) (Table 1). Serious adverse reactions such as pneumonia, febrile seizures, encephalitis, anaphylaxis, and death have occurred rarely in temporal association with varicella vaccine. However, there is no evidence of a causal relationship for any of these reactions.

In a double-blind placebo-controlled study of 914 healthy children and adolescents who were serologically confirmed to be susceptible to varicella, the only adverse reactions that occurred at a more significant rate ( $p < 0.05$ ) among vaccinees compared to placebo recipients were pain (26.4% in vaccinees vs. 17.5% in placebo recipients), redness at the injection site (5.0% vs. 2.5%) and varicella-like rash (4.0% vs. 2.0%)<sup>(16)</sup>. Pneumonitis (< 1%) and febrile seizures (< 0.1%) have been reported rarely in vaccinated children but no causal relationship has been established<sup>(51)</sup>.

With the exception of hypersensitivity, a reaction to the first dose of varicella vaccine is not a contraindication to a subsequent dose.

## POST-EXPOSURE MANAGEMENT

There are no conclusive data supporting post-exposure efficacy of varicella vaccine. Limited studies of previous vaccine formulations have reported protective efficacy of  $\geq 90\%$  when children (12 months to 12 years of age) are vaccinated within 3 days of exposure<sup>(55,56)</sup>. Even though varicella vaccine has not been proven to be protective when given after exposure, it is not harmful. It will protect the individual in the future if the current exposure does not result in infection. Where post-exposure prophylaxis is being considered for outbreak control, consultation with the local public-health department is recommended.

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

**Traitement aux stéroïdes :** Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués chez les personnes qui reçoivent un traitement général prolongé aux stéroïdes, bien qu'il soit probable que des personnes prenant de faibles doses d'entretien d'immunosuppresseurs puissent recevoir le vaccin antivarielleux sans danger. Chez les enfants qui reçoivent de fortes doses de stéroïdes par voie générale, l'administration du vaccin doit être envisagée en consultation avec des spécialistes compétents en la matière.

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

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

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

## PRISE EN CHARGE POST-EXPOSITION

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

Recommendations for the use of antiviral medications and VZIG for the treatment and prophylaxis of persons exposed to VZV have previously been published and when followed improve the outcome in persons at risk for severe disease<sup>(10,54)</sup>. Immunocompromised persons exposed to vaccinees with a post-vaccination rash do not need to receive antivirals or VZIG.

## LIMITATIONS OF KNOWLEDGE AND PUBLIC-HEALTH ISSUES

This vaccine is not universally accepted by health-care professionals and the public. As with any newly licensed vaccine, in order to maximize vaccine coverage, it will be very important that immunization programs include education activities targeting health-care professionals and the general public. To maximize the benefits from a universal vaccination program, it will be necessary to achieve and sustain high vaccination coverage levels.

Varicella vaccine has been studied extensively but some issues will only be fully understood after the vaccine has been in use in a large population for many years. The critical issues include inadequate data regarding

- duration of vaccine-induced immunity
- potential interference of immune response to varicella vaccine from passively transferred antibodies
- potential rare adverse events
- long-term epidemiological impact of vaccination on varicella and herpes zoster, especially if low levels of vaccine coverage are achieved
- coverage levels required to prevent emergence of susceptible cohorts in older populations

While the lack of definite data regarding these issues may raise concern about implementing a universal varicella vaccination program, it must be stressed that almost all individuals in the population acquire the wild varicella virus which is much more aggressive and has more serious complications than those seen with the milder vaccine strain. These serious complications associated with severe varicella can be almost completely prevented with the vaccine.

## POST-MARKETING SURVEILLANCE

Studies are needed to monitor the potential shift in disease epidemiology and the need and timing for booster vaccination. Surveillance of vaccine coverage, adverse reactions and disease (varicella and herpes zoster) incidence will be critical to monitor the impact or success of any vaccination programs, monitor changes in the distribution of the disease, and identify additional interventions that may be necessary (e.g. repeat doses of vaccine at a later age). Close monitoring of the cold chain, including potential cold chain breaches as well as their adverse outcomes on vaccine delivery, effectiveness and safety, will also be critical because VARIVAX<sup>®</sup> is the most heat-sensitive vaccine of all products currently included in the routine immunization schedule.

## References

1. Simpson REH. *Infectiousness of communicable disease in the household (measles, chickenpox, and mumps)*. Lancet 1952;2:549-55.
2. Ross AH. *Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin*. N Engl Med 1962;67:369-76.
3. Dunkle L, Arvin A, Whitley R et al. *A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children*. N Engl J Med 1991;325:1539-44.

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

## LIMITES DES CONNAISSANCES ET PROBLÈMES DE SANTÉ PUBLIQUE

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

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

- la durée de l'immunité conférée par la vaccination
- l'inhibition potentielle de la réponse immunitaire provoquée par le vaccin antivarielleux par les anticorps transférés de manière passive
- des effets indésirables potentiels rares
- les répercussions épidémiologiques à long terme de la vaccination sur la varicelle et le zona surtout si le taux de couverture vaccinale est faible
- les taux de couverture nécessaires pour empêcher l'apparition de cohortes sensibles dans les populations plus âgées.

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

## PHARMACOVIGILANCE

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

## Références

1. Simpson REH. *Infectiousness of communicable disease in the household (measles, chickenpox, and mumps)*. Lancet 1952;2:549-55.
2. Ross AH. *Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin*. N Engl Med 1962;67:369-76.
3. Dunkle L, Arvin A, Whitley R et coll. *A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children*. N Engl J Med 1991;325:1539-44.

4. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S et al. *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents*. J Pediatr 1992;120:627-33.
5. Wallace MR, Chamberlin CJ, Sawyer MH et al. *Treatment of adult varicella with sorivudine: a randomized, placebo-controlled trial*. J Infect Dis 1996;174:249-55.
6. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. *Varicella in children with cancer: 77 cases*. Pediatrics 1975;56:388-97.
7. Gershon AA. *Chickenpox, measles and mumps*. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia PA: WB Saunders Company, 1995:566-91.
8. Enders G. *Varicella-zoster virus infection in pregnancy*. Prog Med Virol 1984;29:166.
9. Feldman S, Lott L. *Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis*. Pediatrics 1987;80:465-72.
10. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. *Chickenpox: prevention and treatment*. Can J Paediatr 1994;1:88-93.
11. Law BJ, Brownell MD, Walld R et al. *Chickenpox in Manitoba: a population-based assessment using the Manitoba Health Services Commission Database*. Poster presentation. 3rd National Immunization Conference, 6-9 December 1998, Calgary, AB.
12. Boulianne N, Duval B, De Serres G et al. *History of varicella in children aged 8 to 10 years old and the perception of their parents of the usefulness of the varicella vaccine*. Poster presentation. 3rd National Immunization Conference, 6-9 December 1998, Calgary, AB.
13. Varughese PV. *Chickenpox in Canada, 1924-87*. Can Med Assoc J 1988;138:133-34.
14. Bentsi-Enchill A. *Varicella-zoster virus disease and epidemiology: seeking better control strategies – Part 1*. CDR 1998;24:193-98.
15. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS et al. *Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987-1989*. Pediatrics 1991;87:604-10.
16. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et al. *Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children*. N Engl J Med 1984;310:1409-15.
17. Watson B, Boardman C, Laufer S et al. *Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine*. Clin Infect Dis 1995;20:316-19.
18. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et al. *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine*. J Infect Dis 1988; 158:132-37.
19. CDC. *Prevention of varicella – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1996;45(RR-11):1-36.
20. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. *Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults*. Pediatrics 1986;78:757-62.
21. White CJ, Kuter BJ, Ngai A et al. *Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:19-23.
22. Gershon AA, Steinberg SP, Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine*. N Engl J Med 1989;320:892-97.
23. Fairley CK, Miller E. *Varicella-zoster virus epidemiology – a changing scene?* J Infect Dis 1996;174(Suppl 3):S314-19.
24. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et al. *Population-based studies of varicella complications*. Pediatrics 1986;78(Suppl):723-27.
25. Choo PW, Donahue JG, Manson JE et al. *The epidemiology of varicella and its complications*. J Infect Dis 1995;172:706-12.
26. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. *Community impact of childhood varicella infections*. J Pediatr 1997;130:759-65.
27. Lieu TA, Black SB, Rieser N et al. *The cost of childhood chickenpox: parents' perspective*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:173-77.
4. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S et coll. *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents*. J Pediatr 1992;120:627-33.
5. Wallace MR, Chamberlin CJ, Sawyer MH et coll. *Treatment of adult varicella with sorivudine: a randomized, placebo-controlled trial*. J Infect Dis 1996;174:249-55.
6. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. *Varicella in children with cancer: 77 cases*. Pediatrics 1975;56:388-97.
7. Gershon AA. *Chickenpox, measles and mumps*. Dans : Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4<sup>e</sup> éd. Philadelphia PA: WB Saunders Company, 1995:566-91.
8. Enders G. *Varicella-zoster virus infection in pregnancy*. Prog Med Virol 1984;29:166.
9. Feldman S, Lott L. *Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis*. Pediatrics 1987;80:465-72.
10. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. *Chickenpox: prevention and treatment*. Can J Paediatr 1994;1:88-93.
11. Law BJ, Brownell MD, Walld R et coll. *Chickenpox in Manitoba: a population-based assessment using the Manitoba Health Services Commission Database*. (Affiche d'exposition). 3<sup>e</sup> Conférence canadienne nationale sur l'immunisation, 6 au 9 décembre 1998, Calgary (Alberta).
12. Boulianne N, Duval B, De Serres G et coll. *History of varicella in children aged 8 to 10 years old and the perception of their parents of the usefulness of the varicella vaccine*. (Affiche d'exposition). 3<sup>e</sup> Conférence canadienne nationale sur l'immunisation, 6 au 9 décembre 1998, Calgary (Alberta).
13. Varughese PV. *Chickenpox in Canada, 1924-87*. Can Med Assoc J 1988;138:133-34.
14. Bentsi-Enchill A. *Description et épidémiologie des maladies causées par le virus varicelle-zona : à la recherche de meilleures méthodes de lutte – partie 1*. RMT 1998;24:193-98.
15. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS et coll. *Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987-1989*. Pediatrics 1991;87:604-10.
16. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et coll. *Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children*. N Engl J Med 1984;310:1409-15.
17. Watson B, Boardman C, Laufer S et coll. *Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine*. Clin Infect Dis 1995;20:316-19.
18. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et coll. *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine*. J Infect Dis 1988; 158:132-37.
19. CDC. *Prevention of varicella – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1996;45(RR-11):1-36.
20. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. *Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults*. Pediatrics 1986;78:757-62.
21. White CJ, Kuter BJ, Ngai A et coll. *Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:19-23.
22. Gershon AA, Steinberg SP, Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine*. N Engl J Med 1989;320:892-97.
23. Fairley CK, Miller E. *Varicella-zoster virus epidemiology – a changing scene?* J Infect Dis 1996;174(Suppl 3):S314-19.
24. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et coll. *Population-based studies of varicella complications*. Pediatrics 1986;78(Suppl):723-27.
25. Choo PW, Donahue JG, Manson JE et coll. *The epidemiology of varicella and its complications*. J Infect Dis 1995;172:706-12.
26. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. *Community impact of childhood varicella infections*. J Pediatr 1997;130:759-65.
27. Lieu TA, Black SB, Rieser N et coll. *The cost of childhood chickenpox: parents' perspective*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:173-77.

28. Sullivan-Bolyai JZ, Yin EK, Cox P et al. *Impact of chickenpox on households of healthy children*. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:33-5.
29. CDC. *Varicella-related deaths among children – United States, 1997*. *MMWR* 1998;47:365-68.
30. Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et al. *Cost of chickenpox in Canada: part 1 – cost of uncomplicated cases*. *Pediatrics* 1999. In press.
31. Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et al. *Cost of chickenpox in Canada: part 2 – cost of complicated cases and total economic impact*. *Pediatrics* 1999. In press.
32. Bullowa JGM, Wishik SM. *Complications of varicella*. *Am J Dis Child* 1935;49:923-26.
33. Davies HD, McGeer A, Schwartz B et al. *Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada*. *N Engl J Med* 1996;335:547-54.
34. CDC. *Outbreak of invasive group A Streptococcus associated with varicella in a childcare center – Boston, Massachusetts, 1997*. *MMWR* 1997;46:944-48.
35. Laupland K, Davies D, Low DE et al. *Does varicella-zoster virus infection predispose to invasive or severe Group A streptococcal infection? Evidence from population-based surveillance in Ontario*. Poster presentation. 38th Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy, 24-27 September 1998, San Diego, CA.
36. Law B and members of the CPS-LCDC Immunization Monitoring Program–ACTIVE. *Pediatric hospital-based surveillance for chickenpox in Canada: 1991-1996*. Poster presentation. 3rd National Immunization Conference, 6-9 December 1998, Calgary, AB.
37. CDC. *Varicella-related deaths among adults – United States, 1997*. *MMWR* 1997;46:410-12.
38. Preblud SR. *Age-specific risks of varicella complications*. *Pediatrics* 1981;68:14-7.
39. Nilsson A, Ortvist A. *Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm County 1980-1989*. *Scand J Infect Dis* 1996;28:121-23.
40. Baren JM, Henneman PL, Lewis RJ. *Primary varicella in adults: pneumonia, pregnancy and hospital admission*. *Ann Emerg Med* 1996;28:165-69.
41. Ellis ME, Neal KR, Webb AK. *Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chickenpox?* *Br Med J* 1987;294:1002.
42. El-Daher N, Magnussen R, Betts RF. *Varicella pneumonitis: clinical presentation and experience with acyclovir treatment in immunocompetent adults*. *Int J Infect Dis* 1998;2:147-51.
43. Donohue JG, Choo PW, Manson JE et al. *The incidence of herpes zoster*. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-09.
44. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT et al. *Population-based study of herpes zoster and its sequelae*. *Medicine* 1982;61:310-16.
45. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et al. *Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study*. *Pediatrics* 1985;76:512-17.
46. Hope-Simpson RE. *The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis*. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
47. McGregor RM. *Herpes zoster, chicken-pox and cancer in general practice*. *Br Med J* 1957;8:4-7.
48. Seller HE. *A study of herpes zoster particularly in its relationship to chickenpox*. *J Hyg* 1949;47:253-62.
49. Weber DJ, Rutala WA, Parham C. *Impact and costs of varicella prevention in a university hospital*. *Am J Public Health* 1988;78:19-23.
50. Lieu TA, Black SB, Takahashi H et al. *Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of varicella*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:120-25.
51. Merck Frosst Canada Inc. *Product Monograph – VARIVAX®*. Kirkland QC: Merck Frosst Canada Inc., 1998:1-16.
52. Asano Y, Nagai T, Miyata T et al. *Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of the live varicella vaccine*. *Pediatrics* 1985;75:667-71.
28. Sullivan-Bolyai JZ, Yin EK, Cox P et coll. *Impact of chickenpox on households of healthy children*. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:33-5.
29. CDC. *Varicella-related deaths among children – United States, 1997*. *MMWR* 1998;47:365-68.
30. Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et coll. *Cost of chickenpox in Canada: part 1 – cost of uncomplicated cases*. *Pediatrics* 1999. Sous presse.
31. Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et coll. *Cost of chickenpox in Canada: part 2 – cost of complicated cases and total economic impact*. *Pediatrics* 1999. Sous presse.
32. Bullowa JGM, Wishik SM. *Complications of varicella*. *Am J Dis Child* 1935;49:923-26.
33. Davies HD, McGeer A, Schwartz B et coll. *Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada*. *N Engl J Med* 1996;335:547-54.
34. CDC. *Outbreak of invasive group A Streptococcus associated with varicella in a childcare center – Boston, Massachusetts, 1997*. *MMWR* 1997;46:944-48.
35. Laupland K, Davies D, Low DE et coll. *Does varicella-zoster virus infection predispose to invasive or severe Group A streptococcal infection? Evidence from population-based surveillance in Ontario*. Affiche d'exposition. 38th Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy, 24-27 September 1998, San Diego, CA.
36. Law B and members of the CPS-LCDC Immunization Monitoring Program–ACTIVE. *Pediatric hospital-based surveillance for chickenpox in Canada: 1991-1996*. (Affiche d'exposition). 3<sup>e</sup> Conférence canadienne nationale sur l'immunisation, 6 au 9 décembre 1998, Calgary (Alberta).
37. CDC. *Varicella-related deaths among adults – United States, 1997*. *MMWR* 1997;46:410-12.
38. Preblud SR. *Age-specific risks of varicella complications*. *Pediatrics* 1981;68:14-7.
39. Nilsson A, Ortvist A. *Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm County 1980-1989*. *Scand J Infect Dis* 1996;28:121-23.
40. Baren JM, Henneman PL, Lewis RJ. *Primary varicella in adults: pneumonia, pregnancy and hospital admission*. *Ann Emerg Med* 1996;28:165-69.
41. Ellis ME, Neal KR, Webb AK. *Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chickenpox?* *Br Med J* 1987;294:1002.
42. El-Daher N, Magnussen R, Betts RF. *Varicella pneumonitis: clinical presentation and experience with acyclovir treatment in immunocompetent adults*. *Int J Infect Dis* 1998;2:147-51.
43. Donohue JG, Choo PW, Manson JE et coll. *The incidence of herpes zoster*. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-09.
44. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT et coll. *Population-based study of herpes zoster and its sequelae*. *Medicine* 1982;61:310-16.
45. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et coll. *Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study*. *Pediatrics* 1985;76:512-17.
46. Hope-Simpson RE. *The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis*. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
47. McGregor RM. *Herpes zoster, chicken-pox and cancer in general practice*. *Br Med J* 1957;8:4-7.
48. Seller HE. *A study of herpes zoster particularly in its relationship to chickenpox*. *J Hyg* 1949;47:253-62.
49. Weber DJ, Rutala WA, Parham C. *Impact and costs of varicella prevention in a university hospital*. *Am J Public Health* 1988;78:19-23.
50. Lieu TA, Black SB, Takahashi H et coll. *Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of varicella*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:120-25.
51. Merck Frosst Canada Inc. *Product Monograph – VARIVAX®*. Kirkland QC: Merck Frosst Canada Inc., 1998:1-16.
52. Asano Y, Nagai T, Miyata T et coll. *Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of the live varicella vaccine*. *Pediatrics* 1985;75:667-71.

53. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA et al. *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies*. Vaccine 1991;9:643-47.
54. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian Immunization Guide*, 5th ed. Ottawa ON: Health Canada 1998. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. no. H49-8/1998E).
55. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. *Varicella vaccine studies in healthy children and adults*. Pediatrics 1986;78(Suppl):748-56.
56. Asano Y, Hirose S, Iwayama S et al. *Protective effect of immediate inoculation of a live varicella virus vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination*. Biken J 1982;25:43-5.

53. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA et coll. *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies*. Vaccine 1991;9:643-47.
54. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 5<sup>e</sup> éd. Ottawa (Ont.) : Santé Canada 1998. (Ministre des travaux publics et Services gouvernementaux, N<sup>o</sup> de cat. H49-8/1998F).
55. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. *Varicella vaccine studies in healthy children and adults*. Pediatrics 1986;78(Suppl):748-56.
56. Asano Y, Hirose S, Iwayama S et coll. *Protective effect of immediate inoculation of a live varicella virus vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination*. Biken J 1982;25:43-5.

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

*Health Canada*

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

*Santé 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.

Scientific Advisors	Dr. John Spika	(613) 957-4243
	Dr. Fraser Ashton	(613) 957-1329
Editor-in-Chief	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Assistant Editor	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Desktop Publishing	Francine Boucher	

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, Address Locator 0602C2, Ottawa, Ontario K1A 0L2.

To subscribe to this publication, please contact:

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

Annual subscription: \$83.00 (plus applicable taxes) in Canada; \$109 (U.S.) outside Canada.

© Minister of Health 1999 (On-line) ISSN 1481-8531  
Publications Mail Agreement No. 1437887

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>>. It can also be accessed at any time from any fax machine using LCDC's FAXlink Service by calling 1-613-941-3900.

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.

Conseillers scientifiques :	Dr John Spika	(613) 957-4243
	Dr Fraser Ashton	(613) 957-1329
Rédactrice en chef :	Eleanor Paulson	(613) 957-1788
Rédactrice adjointe :	Nicole Beaudoin	(613) 957-0841
Éditique :	Francine Boucher	

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à la Rédactrice en chef, Laboratoire de lutte contre la maladie, pré Tunney, Indice à l'adresse : 0602C2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :

Association médicale canadienne	N <sup>o</sup> de téléphone :	(613) 731-8610 Poste 2307
Centre des services aux membres		ou (888) 855-2555
1867 promenade Alta Vista	FAX :	(613) 236-8864
Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6		

Abonnement annuel : 83 \$ (et frais connexes) au Canada; 109 \$ US à l'étranger.

© Ministre de la Santé 1999 (En direct) ISSN 1481-8531  
Poste-publications n<sup>o</sup> de la convention 1437887

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>>. On peut y accéder également d'un télécopieur, à toute heure, en utilisant le service FAXlink du LLMC en composant le 1-613-941-3900.