



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

7 AUGUST 1998 • 73rd YEAR

73^e ANNÉE • 7 AOÛT 1998

Varicella vaccines

WHO position paper

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

Summary and conclusion

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

Vaccins antivarielleux

Note d'information de l'OMS

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

Résumé et conclusion

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

CONTENTS

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

SOMMAIRE

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

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

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

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

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

Background information

Public health aspects

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

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

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

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

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

Généralités

Considérations relatives à la santé publique

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

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

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

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

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

The pathogen

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

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

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

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

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

L'agent pathogène

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

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

Immune response

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

The justification for vaccine control

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

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

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

Réponse immunitaire

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

Raison d'être de la vaccination

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

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

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

Varicella vaccines

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

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

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

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

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

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

Vaccins antivarielleux

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

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

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

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

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

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

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

Vaccine-associated adverse events

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

Contraindications for varicella vaccination

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

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

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

Réactions indésirables associées au vaccin

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

Contre-indications de la vaccination contre la varicelle

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

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

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

WHO position on varicella vaccines

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

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

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

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

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

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

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

Position de l'OMS concernant les vaccins antivarielleux

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

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

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

¹ Document non publié WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponible sur demande auprès du Centre de documentation GPV, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

