

**RAPPORT SUR
L'UTILISATION D'UN
VACCIN CONTRE LA
VARICELLE AU QUÉBEC**

Comité sur l'immunisation du Québec

**Direction des risques biologiques, environnementaux et
occupationnels**

Institut national de santé publique du Québec

Novembre 2000

AUTEURS

Yves Robert
Claire Béliveau
Marc Boucher
Nicole Boulianne
Bruce Tapiero
Michèle Tremblay
Philippe De Wals

Paul Rivest

Laboratoire de santé publique du Québec
Hôpital Maisonneuve
Hôpital Ste-Justine
Institut national de santé publique du Québec
Hôpital Ste-Justine
Direction régionale de la santé publique de Montréal-Centre
Direction régionale de la santé publique de la Montérégie et
Université de Sherbrooke
Direction régionale de la santé publique de Montréal-Centre

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'INSPQ : <http://www.inspq.qc.ca>

Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE

Bellemare Communication Visuelle

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM : www.santecom.qc.ca

COTE : I 15,045

**DÉPÔT LÉGAL - 4^E TRIMESTRE 2000
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-36998-X**

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
1. RÉSUMÉ	9
2. RECOMMANDATIONS	11
3. MANDAT ET COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	15
4. LE VIRUS VARICELLE-ZOSTER ET SES MANIFESTATIONS CLINIQUES	17
4.1 L'agent	17
4.2 La pathogénèse	17
4.2.1 La varicelle	17
4.2.2 Le zona.....	17
4.3 La transmission	18
4.4 Les manifestations cliniques et les complications	18
4.4.1 La varicelle	18
4.4.2 Le zona.....	23
4.5 Les techniques diagnostiques de l'infection par le VZV	25
4.5.1 La détection d'antigène viral par immunofluorescence	25
4.5.2 L'isolement viral.....	25
4.5.3 La sérologie.....	26
4.5.4 Autres techniques.....	26
4.6 Traitement	27
4.6.1 Varicelle.....	27
4.6.2 Zona	28
4.7 Mesures de prévention et de contrôle	29
4.7.1 Milieux de vie.....	29
4.7.2 Prise en charge des contacts	30
5. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA VARICELLE ET DU ZONA	31
5.1 Données de la littérature	31
5.2 Données québécoises	32
5.2.1 Études épidémiologiques descriptives	32
5.2.2 Sondages de perception de la maladie et de l'immunisation.....	37

5.3	Varicelle en milieu de travail.....	38
5.3.1	Centres hospitaliers	38
5.3.2	Autres milieux de travail	40
5.4	Faits saillants sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona	41
6.	LE VACCIN CONTRE LA VARICELLE	43
6.1	L'historique et les caractéristiques du vaccin.....	43
6.2	L'immunogénicité et l'efficacité du vaccin	44
6.3	La sécurité du vaccin	47
6.4	Autres considérations sur l'usage du vaccin	51
6.4.1	Description technique.....	51
6.4.2	Exigences d'entreposage et de manipulation	51
6.4.3	Indications	52
6.4.4	Contre-indications	55
7.	ÉTUDES ÉCONOMIQUES.....	57
7.1	Coût de la varicelle	57
7.2	Coût d'un programme d'immunisation	58
7.3	Ratio coût-avantages	58
7.4	Vaccination des préadolescents.....	59
7.5	Vaccination des femmes enceintes	59
7.6	Vaccination du personnel soignant.....	59
7.7	Faits saillants des études économiques.....	60
8.	OBJECTIFS DE SANTÉ PUBLIQUE ET SCÉNARIOS D'UTILISATION D'UN VACCIN CONTRE LA VARICELLE	61
8.1	Objectifs d'un programme d'immunisation contre la varicelle.....	61
8.2	Scénarios d'utilisation d'un vaccin contre la varicelle	61
8.3	Utilisation du vaccin contre la varicelle dans le contrôle d'éclosions.....	73
9.	OPÉRATIONNALISATION D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LA VARICELLE	75

10. QUESTIONS DE RECHERCHE	79
10.1 Sur le plan biologique	79
10.2 Sur le plan épidémiologique	79
10.3 Sur le plan opérationnel	79
11. CONSIDÉRATIONS FUTURES	81
12. CONCLUSION	83
13. RÉFÉRENCES	85
14. ANNEXES	95

AVANT-PROPOS

Nous vous présentons le rapport du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec.

Suite à l'introduction d'un vaccin contre la varicelle, le ministère de la Santé et des Services sociaux avait demandé au CIQ de lui faire des recommandations sur l'utilisation appropriée de ce vaccin au Québec. Un groupe de travail a fait le bilan de l'épidémiologie et des implications économiques de la maladie, des caractéristiques du vaccin, des politiques en cours au Canada et aux États-Unis. Les recommandations ont été définitivement approuvées par le CIQ lors de sa réunion de novembre 2000.

Malgré sa réputation de maladie bénigne, la varicelle est responsable d'un nombre considérable de consultations et d'hospitalisations, en particulier pour les personnes immunodéprimées. Elle entraîne de plus la perte de nombreuses journées de travail. Le CIQ propose une utilisation du vaccin qui tient compte de ces différentes considérations et qui devraient permettre d'améliorer la santé des québécois.

Le Directeur scientifique
Risques biologiques, environnementaux et occupationnels



Marc Dionne, M.D., MPH, CSPQ

1. RÉSUMÉ

La varicelle est une maladie virale qui touche 90% des enfants avant l'âge de 10 ans. Le virus reste présent dans l'organisme. Il produira un zona chez 10 à 20% des personnes atteintes. Généralement bénigne, la varicelle comporte un risque de complications plus élevé que ce qui est perçu généralement. Ces complications sont surtout cutanées, pulmonaires, neurologiques, digestives et hématologiques. Elles sont particulièrement sévères chez les personnes immunodéprimées. L'infection chez la femme enceinte durant la première moitié de la grossesse peut provoquer une varicelle congénitale grave chez le nourrisson. Les données recueillies au Québec sont comparables à ce qui est observé ailleurs en Amérique du Nord.

La varicelle produit environ deux décès par an au Québec et 400 à 500 hospitalisations, soit un pour 200 cas de varicelle. Chez les enfants, les surinfections cutanées constituent 50% des complications observées. Parmi celles-ci, on note depuis quelques années une recrudescence des infections invasives à *Streptocoque* β -hémolytique du groupe A. Chez les adultes, ce sont les pneumonies qui sont la complication la plus fréquente (42%). On observe 1 700 hospitalisations par année pour zona sur un total de 18 000 cas. Plus de 50% des patients de plus de 60 ans éprouvent des douleurs persistantes (algies post-zona) pendant plusieurs mois.

Le vaccin, à virus vivant atténué, produit une séroconversion chez 95% des enfants en bonne santé de 12 mois à 12 ans avec une seule dose de vaccin. Il présente une efficacité de 85% pour prévenir l'infection et 95% pour prévenir les complications. On sait que la présence d'anticorps persiste pendant plusieurs années mais on ignore évidemment si la protection sera efficace pour la vie entière. L'enfant immunodéprimé et l'adulte obtiennent une protection un peu plus faible et nécessitent l'administration de deux doses. On ignore pour l'instant l'efficacité du vaccin à prévenir le zona. Le vaccin donne peu d'effets indésirables : réaction locale au site d'injection (20%) et éruption vésiculaire (moins de 5%). Cette éruption permet la transmission aux contacts réceptifs et peut être suivie d'un zona atténué. À noter que le vaccin homologué actuellement est plus sensible à la chaleur que les autres vaccins du programme régulier.

Le vaccin a fait l'objet d'une recommandation de vaccination universelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois de la part des comités aviseurs canadiens et américains. Certains groupes adultes réceptifs devraient également recevoir le vaccin, notamment les travailleurs de la santé et les personnes en contact avec des personnes à haut risque de complications.

Plusieurs travaux de modélisation mathématique ont été réalisés par différentes équipes de chercheurs, dont une équipe du Québec, pour prédire l'impact de la vaccination sur un éventuel déplacement du fardeau de la maladie chez les adultes qui ont des manifestations cliniques plus sévères que les enfants. Deux éléments importants ont été démontrés. La fréquence globale des hospitalisations va diminuer quelque soit le taux de couverture vaccinale atteint, mais il serait souhaitable d'atteindre au moins 80% de couverture vaccinale pour éviter toute augmentation de la fréquence de l'infection chez les adultes. En l'absence de rattrapage, on peut prévoir la

survenue de deux épidémies importantes au cours des 15 à 20 années suivant le début du programme.

Plusieurs études économiques ont été réalisées dont au moins une avec les données canadiennes. De façon générale, ces études démontrent que la somme des frais directs et indirects engendrés par la maladie est supérieure au coût estimé du programme universel. Par contre, les coûts directs sont inférieurs au coût du programme de vaccination si le prix du vaccin reste au-dessus de 35 \$ pour une dose.

Le Comité sur l'immunisation du Québec considère donc que la vaccination contre la varicelle constitue un moyen efficace et sécuritaire de diminuer la mortalité et surtout la morbidité engendrée par la varicelle. Différents modèles d'intervention ont été comparés dans le rapport en fonction de leur avantages, inconvénients et coûts associés. Le comité estime que la stratégie la plus efficiente consisterait à introduire la vaccination universelle à 12 mois avec la première dose de vaccin RRO, accompagnée pendant cinq ans d'une vaccination de rattrapage offerte aux enfants recevant leur rappel préscolaire de DCTP et à ceux qui reçoivent l'hépatite B en 4^e année et qui n'ont pas encore fait la varicelle.

Comme pour tout programme d'immunisation, certaines études devraient être mises en place en plus de la surveillance de routine afin d'assurer un suivi adéquat et permettre une prise de décision éclairée sur les réaménagements futurs du programme. Il serait en particulier important de suivre une cohorte de vaccinés pour évaluer sur le long terme la nécessité d'administrer des rappels à l'âge adulte. Une meilleure connaissance du zona constitue également une priorité. Enfin, compte tenu du scepticisme de certains travailleurs de la santé sur les bénéfices de l'élimination de la varicelle, il y aurait lieu de mesurer pendant quelques années l'évolution des croyances et attitudes sur la maladie et le programme de vaccination.

2. RECOMMANDATIONS

Considérant les données de la littérature médicale ainsi que les études épidémiologiques effectuées au Québec et au Canada;

Considérant que la mise en place d'un programme d'immunisation universel contre la varicelle réduirait la morbidité et les complications de la maladie ainsi que les coûts engendrés pour le système de santé et l'ensemble de la société;

Considérant les prérequis et les critères d'introduction d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle proposés et adoptés lors de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle, à savoir :

- comme prérequis :
 - ✓ la disponibilité d'un vaccin sécuritaire;
 - ✓ la disponibilité d'un vaccin efficace;
 - ✓ la disponibilité d'un vaccin présentant un bénéfice individuel;
 - ✓ un fardeau de la maladie justifiant de considérer la mise en place d'un programme.

- comme critères absolus :
 - ✓ l'accessibilité gratuite au programme;
 - ✓ la capacité d'atteindre une couverture vaccinale > 90% dans les populations ciblées.

- comme critères relatifs :
 - ✓ la disponibilité d'un produit réfrigéré;
 - ✓ la disponibilité d'un produit combiné;
 - ✓ un coût du produit comparable au coût des autres produits immunisants utilisés dans le calendrier régulier d'immunisation des enfants.

Considérant les recommandations de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle sur l'introduction au plus tard en 2005 d'un programme universel de vaccination contre la varicelle et de l'importance de ne pas avoir trop de décalage entre les provinces pour l'introduction de cette mesure pour éviter les réintroductions fréquentes du virus,

le CIQ recommande :

1. Qu'un programme universel d'immunisation contre la varicelle soit mis en place au plus tard en 2005, en tenant compte des prérequis et des critères d'introduction décrits ci-haut.

2. Que le programme d'immunisation universel soit offert au plus jeune âge possible pour prévenir le maximum de cas, soit dès l'âge d'un an, en une seule dose donnée en même temps que le vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.
3. Qu'un programme de rattrapage, d'une durée de cinq ans, soit mis en place au même moment que le programme universel, avec un premier volet à l'entrée scolaire vers l'âge de 5 ans avec le rappel vaccinal prévu à cet âge et un deuxième volet en préadolescence vers l'âge de 10 ans, vraisemblablement jumelé au programme d'immunisation contre l'hépatite B en milieu scolaire. Ce rattrapage est nécessaire pour prévenir la survenue d'épidémies subséquentes et la création d'une cohorte à risque d'adultes et d'adolescents.
4. Qu'en attendant la mise en place d'un programme universel, le produit congelé actuellement homologué (et à plus forte raison si un produit réfrigéré était disponible) soit offert aux adolescents et adultes réceptifs dans le cadre d'un programme de santé publique visant la protection individuelle de personnes à risque appartenant aux groupes suivants par ordre de priorité :
 - Les personnes vivant avec des personnes immunodéprimées.
 - Le personnel soignant réceptif (y compris les stagiaires du domaine de la santé). On devrait viser prioritairement le personnel soignant réceptif en contact direct avec des enfants (hôpitaux pédiatriques, urgences générales et pédiatriques) ou avec des personnes immunodéprimées.
 - Les jeunes réceptifs avant l'âge de 13 ans. Cette offre systématique correspond à la première étape d'un programme universel d'immunisation et à la mise en place du filtre systématique tardif du programme de rattrapage.
 - Certains groupes d'adultes réceptifs, en particulier ceux travaillant dans les milieux suivants (par ordre de priorité) :
 - ✓ centres de la petite enfance et garderies en milieu familial;
 - ✓ écoles primaires;
 - ✓ écoles secondaires.
5. Que la procédure d'identification des personnes réceptives soit :
 - Avant l'âge de 13 ans : une histoire clinique de varicelle négative ou douteuse sans épreuve sérologique.
 - À partir de 13 ans : une histoire clinique de varicelle négative ou douteuse avec un résultat sérologique négatif.
6. Que toute visite médicale soit l'occasion d'offrir l'immunisation contre la varicelle à tout adulte et adolescent réceptif pour prévenir les complications sévères qui surviennent plus fréquemment à cet âge.
7. Que l'usage du vaccin contre la varicelle dans le contrôle d'éclousions soit pris en considération uniquement après la mise en place d'un programme universel d'immunisation avec son volet de rattrapage. Le CIQ considère que tant qu'un programme d'immunisation universel n'est pas en place, il n'est pas utile

d'effectuer le contrôle d'éclosions. D'autre part, le CIQ recommande l'utilisation du vaccin chez une personne réceptive dans les cinq jours après un contact avec un cas de varicelle pour assurer sa protection personnelle.

8. Qu'avant d'entreprendre un programme d'immunisation de rattrapage systématique chez les préadolescents en milieu scolaire, une étude de faisabilité soit effectuée pour apporter les ajustements nécessaires au succès du programme.
9. Qu'un programme d'information sur la varicelle et de promotion de l'immunisation soit planifié et mis en application auprès des professionnels de la santé et de la population générale, avec les outils appropriés, avant et pendant la mise en place d'un programme d'immunisation contre la varicelle.
10. Qu'un programme de surveillance de la varicelle et du zona et de leurs complications, de la couverture vaccinale et des manifestations cliniques liées dans le temps à l'immunisation soit mis en place pour permettre l'adaptation du programme d'immunisation en fonction des données épidémiologiques obtenues par le programme de surveillance et des objectifs de santé publique visés.
11. Qu'un mécanisme de contrôle de la qualité du maintien de la chaîne de congélation soit mis en place pendant la période d'usage d'un vaccin congelé, le cas échéant.
12. Que l'accès aux épreuves sérologiques de la varicelle soit facilité dans toutes les régions du Québec.
13. Que des programmes de recherche soient mis en place pour étudier notamment les questions suivantes :
 - la vaccination des personnes immunodéprimées pour lesquelles le vaccin n'est pas homologué présentement;
 - le suivi sérologique d'une cohorte de vaccinés dans le but de documenter la réduction de l'immunité contre la varicelle en situation de baisse importante de la circulation du virus sauvage et pour déterminer l'indication ou non d'une dose de rappel à l'âge adulte;
 - études plus approfondies sur le zona, notamment pour établir les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints, mesurer l'impact de la maladie sur les patients et le système de soins et évaluer les complications et les hospitalisations;
 - la réceptivité des populations migrantes en provenance des zones tropicales, là où l'incidence de la varicelle est reconnue comme moins importante;
 - l'évolution des attitudes et des croyances sur la maladie et le vaccin dans la population générale et chez les professionnels de la santé;
 - la surveillance de l'épidémiologie de la varicelle en relation avec la grossesse.

3. MANDAT ET COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

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

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

Le groupe de travail a évolué en deux phases :

Il a été initialement présidé par le docteur Richard Massé de la Direction de la santé publique de Montréal-Centre et formé des personnes suivantes, toutes impliquées dans des recherches sur la varicelle :

- ◆ docteure Claire Béliveau, microbiologiste-infectiologue à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont et à l'hôpital Sainte-Justine;
- ◆ docteur Marc Boucher, gynécologue-obstétricien spécialisé en infectiologie de la grossesse à l'hôpital Sainte-Justine;
- ◆ madame Nicole Boulianne, épidémiologiste au Centre de santé publique de Québec;
- ◆ docteur Yves Robert, du Laboratoire de santé publique du Québec;
- ◆ docteur Bruce Tapiero, pédiatre-infectiologue à l'hôpital Sainte-Justine.

Les travaux du groupe ont commencé le 11 février 1998, puis une deuxième réunion s'est tenue le 22 mai 1998. Ces deux réunions ont permis de recenser les écrits, d'échanger des premiers points de vue et des perceptions de la maladie et du vaccin et de dresser un premier plan de rapport. Pendant l'été 1998, le docteur Richard Massé étant devenu sous-ministre adjoint à la santé publique au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, un remaniement du groupe de travail a eu lieu. La présidence a été transférée au docteur Yves Robert et trois nouveaux membres ont été ajoutés :

- ◆ docteur Philippe De Wals, épidémiologiste à la Direction de la santé publique de la Montérégie et professeur à l'Université de Sherbrooke;
- ◆ docteur Paul Rivest, épidémiologiste à la Direction de la santé publique de Montréal-Centre;
- ◆ docteure Michèle Tremblay, spécialiste en santé communautaire, oeuvrant principalement sur les risques biologiques en milieu de travail.

Deux autres réunions ont eu lieu par la suite. La première le 17 décembre 1998, qui a porté principalement sur une discussion des scénarios d'utilisation du vaccin contre la varicelle. La deuxième, tenue le 22 juin 1999, qui a permis de revoir les recommandations de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle et les recommandations préliminaires du Comité sur l'immunisation du Québec à ce sujet et de finaliser les recommandations du présent rapport. Beaucoup de travaux canadiens, et surtout québécois, ont été réalisés pendant les 16 derniers mois qui ont permis de fournir l'assise sur laquelle appuyer les recommandations actuelles. Les résultats de ces travaux sont inclus dans le présent rapport. De plus, le Laboratoire de lutte contre la maladie a accepté d'organiser, conjointement avec les provinces, une Conférence nationale de concertation sur la varicelle tenue à Montréal du 5 au 7 mai 1999. À cette conférence, les représentants du Québec ont été particulièrement actifs et les travaux des membres du groupe de travail y ont eu une bonne part. Les recommandations de ce rapport tiennent compte des travaux de cette conférence.

4. LE VIRUS VARICELLE-ZOSTER ET SES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le virus varicelle-zoster est responsable de deux entités cliniques qui surviennent exclusivement chez l'humain : la varicelle et le zona. La varicelle survient principalement pendant l'enfance et représente la primo-infection. Par la suite, à l'instar des autres *Herpesviridae*, le virus varicelle-zoster reste latent dans l'organisme, principalement dans les ganglions nerveux sensitifs de la moelle épinière. Une réactivation du virus est possible dans le ganglion sensitif et permet une nouvelle éruption cutanée semblable à celle de la varicelle, mais localisée cette fois au dermatome correspondant au territoire d'innervation du ganglion concerné. Cette réactivation localisée s'appelle le zona.

4.1 L'AGENT

Le virus varicelle-zoster (VZV) appartient à la famille des *Herpesviridae*. Il fait partie, avec l'*Herpes simplex* de type 1 et 2, des *Alphaherpesvirus*. Il mesure entre 150 et 200 nm de diamètre et possède un ADN bicaténaire et linéaire d'environ 125 000 paires de bases. Il existe un seul sérotype, mais il est possible de distinguer les souches en comparant les profils génomiques obtenus après digestion par les enzymes de restriction. Pourvu d'une membrane lipidique, il est extrêmement labile et survit peu longtemps dans l'environnement.

4.2 LA PATHOGÉNÈSE

4.2.1 La varicelle

Le virus pénètre dans l'organisme par les muqueuses de l'arbre respiratoire supérieur ou la conjonctive de l'œil. La réplication virale débute au site de l'inoculation puis subséquentement le virus se propage dans la voie sanguine et dans les lymphatiques (virémie primaire). Le virus est capté par le système réticuloendothélial (foie et rate) qui ne peut contenir l'infection et laisse place à une deuxième virémie. Cette seconde virémie, qui dure environ cinq jours chez l'hôte normal, est associée aux symptômes prodromaux qui seront suivis par l'apparition de lésions au niveau cutané et muqueux. La réponse sérologique est habituellement démontrable dans les trois jours qui suivent l'apparition des symptômes. Il semble cependant que l'immunité cellulaire joue un rôle majeur pour contenir l'infection.

4.2.2 Le zona

La pathogénèse de cette manifestation clinique n'est pas bien établie. Lors de l'infection primaire, le virus circulerait à partir des lésions mucocutanées vers les ganglions sensitifs à partir des fibres nerveuses qui lui sont reliées. Une fois rendu dans les ganglions sensitifs, le virus serait présent à l'état latent sans réplication. La réactivation du virus amenant l'apparition de lésions cutanées observables est sporadique. On observe que les dermatomes touchés sont ceux où la quantité de lésions était le plus dense au moment de l'infection primaire, laissant croire que l'inoculum viral dans ces ganglions était plus important.

Le mécanisme exact de réactivation virale n'est pas connu. Une association a été observée avec la maladie de Hodgkin, d'autres types de lymphomes, la médication immunosuppressive, l'infection par le VIH et les traumatismes à la moelle épinière et aux structures adjacentes (chirurgie, tumeur, irradiation). Plusieurs de ces facteurs prédisposants ont en commun une baisse de l'immunité cellulaire, suggérant qu'une détérioration des défenses de l'hôte permet la réplication virale au niveau du ganglion sensitif, amenant une nécrose neuronale et une inflammation intense qui seraient responsables de la douleur névralgique zostérienne. Le virus réactivé migre vers la peau par les neurones sensitifs, provoquant les lésions vésiculaires cutanées localisées caractéristiques.

4.3 LA TRANSMISSION

La varicelle est une maladie extrêmement contagieuse : le taux d'attaque secondaire chez les individus réceptifs est de l'ordre de 85 à 90% après une exposition de type domestique. Lors d'une exposition dans un milieu scolaire, les taux de transmission sont de l'ordre de 35 à 40%.

La forte contagiosité de la varicelle s'explique par son mode de transmission qui se fait par voie respiratoire. Le virus est acquis par contact direct avec les particules respiratoires excrétées en aérosol dans l'environnement par un patient infecté. Un contact direct avec le liquide vésiculaire de la varicelle ou du zona transmet également le virus.

La période de contagiosité maximale se situe durant les deux jours précédant l'apparition de l'éruption cutanée jusqu'à cinq jours après le début de cette éruption. Les personnes immunodéficientes peuvent être contagieuses jusqu'à deux semaines après le début de la maladie.

Deux éclosions en milieu hospitalier ont été documentées chez des patients placés en isolement strict. Dans les deux cas, le virus aurait circulé dans des zones adjacentes et éloignées par l'intermédiaire de courants d'air.

Une personne souffrant de zona peut transmettre la varicelle à des personnes réceptives. Dans ce contexte toutefois, la transmission respiratoire, quoique décrite, serait exceptionnelle. Parce que le virus se retrouve en quantité abondante dans les vésicules des lésions zostériennes, il peut être transmis lors d'un contact direct avec les lésions.

Enfin, le virus ne se transmet pas par l'intermédiaire d'objets inanimés ou par des porteurs asymptomatiques.

4.4 LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET LES COMPLICATIONS

4.4.1 La varicelle

L'infection primaire causée par le VZV est caractérisée par une incubation relativement longue variant de 10 à 21 jours avec une moyenne de 14 jours. L'éruption est précédée

d'un prodrome de un à deux jours (plus fréquent chez les enfants âgés de plus de 10 ans) où l'on retrouve des malaises généraux (80%), de l'anorexie (76%), une infection des voies respiratoires supérieures (66%), des maux de gorge (50%) et des céphalées (60%). Un pic fébrile transitoire de 38,5°C à 39°C se retrouve chez 75% des enfants.

La phase éruptive suit rapidement avec l'apparition de macules érythémateuses qui se transforment en papules, vésicules (ombiliquées), pustules (habituellement 24 à 48 heures après les vésicules), puis croûtes.

La majorité des infections sont symptomatiques dans plus de 95% des cas. Classiquement, les premières lésions sont tronculaires et ont une tendance à la dissémination centrifuge. Les extrémités sont souvent moins touchées que le thorax. On observe dans les 48 premières heures suivant l'éruption, des vagues successives de lésions, si bien que le malade est recouvert de lésions d'âge différent. Presque 100% des personnes atteintes rapportent du prurit. Les muqueuses respiratoires, buccales, urogénitales et oculaires sont également impliquées dans l'éruption. La durée de l'apparition de nouvelles lésions est de un à sept jours avec un maximum aux jours 3 à 5.

Le nombre moyen de lésions est de 350 (variant de 10 à 2000) chez l'enfant de moins de 13 ans. L'éruption est plus étendue chez l'enfant plus âgé et l'adulte ainsi que chez les cas secondaires dans un même domicile.

Certains groupes de personnes sont à risque plus élevé de développer des formes graves de varicelle, mentionnons :

- les adultes en général;
- les femmes enceintes;
- les fœtus et les nouveau-nés;
- les personnes souffrant de maladies cutanées ou pulmonaires chroniques;
- les personnes souffrant d'immunodéficience primaire ou acquise;
- les malades atteints de néoplasies sous chimiothérapie;
- les greffés;
- les utilisateurs de stéroïdes.

L'infection confère habituellement une immunité à vie, mais des cas de réinfections cliniques symptomatiques ont été documentés chez les patients immunodéprimés, des vaccinés et des individus chez qui l'infection primaire était peu sévère ou subclinique. L'immunité à vie observée chez la personne immunocompétente est à la fois humorale et cellulaire. Le maintien de cette immunité semble liée à l'effet de rappel produit par la circulation intense du virus sauvage dans la population due à sa forte transmissibilité.

4.4.1.1 Les complications de la varicelle

Une étude exhaustive sur les complications de la varicelle a récemment été effectuée par revue de dossiers de toutes les hospitalisations survenues au Québec pour cause de varicelle pendant une période de deux ans (1994-1996) (Rivest et coll. 1999). Les résultats de cette étude seront présentés dans la section sur l'épidémiologie du virus

varicelle-zoster au Québec. Nous décrivons ici ce qui est classiquement rapporté dans la littérature.

a) Surinfections cutanées

La complication la plus fréquente de la varicelle chez l'enfant normal est la surinfection bactérienne cutanée. Elle survient chez 5 à 10% des cas et est causée soit par *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque β -hémolytique du groupe A) ou *Staphylococcus aureus*. Depuis plusieurs années, on observe une recrudescence des infections invasives à Streptocoque β -hémolytique du groupe A : varicelle gangreneuse, fasciite nécrosante, myosite et syndrome du choc toxique. Parmi les autres complications des varicelles surinfectées, il y a des bactériémies à *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* avec ensemencement secondaire au niveau ostéo-articulaire, pulmonaire et, rarement, méningé.

b) Complications neurologiques

La méningo-encéphalite varicelleuse est la forme la plus grave mais aussi la moins fréquente. Elle est décrite le plus souvent chez l'adulte et l'immunodéprimé. Elle survient de façon aiguë deux à six jours après l'apparition de l'éruption et résulte d'une atteinte directe du système nerveux central par le virus. Elle se présente par des convulsions, du méningisme, une altération de l'état de conscience et un coma. La mortalité associée est de 5 à 20% et des séquelles se retrouvent chez 15% des survivants.

L'ataxie cérébelleuse est plus fréquente (0,25 à 3 cas/1000 enfants) et survient surtout chez les enfants âgés de 2 à 4 ans. Les manifestations débutent en général au moment de la guérison des lésions cutanées et se caractérisent par de l'irritabilité, un nystagmus, des troubles de langage et une perte d'équilibre. Elle serait le fruit d'un processus auto-immun.

c) Complications pulmonaires

Les pneumopathies dues au VZV s'observent le plus souvent chez l'adulte et l'hôte immunodéprimé et sont favorisées par des lésions pulmonaires préexistantes et le tabagisme. Elles surviennent trois à cinq jours après l'éruption cutanée et se manifestent par une toux sèche (25%) et de la dyspnée (10%). Une étude rapporte jusqu'à 16% d'infiltrats interstitiels réticulo-nodulaires chez les adultes atteints de varicelle.

d) Complications digestives

L'hépatite biologique asymptomatique est fréquente : près de la moitié des enfants auront une légère élévation des amino-transférases (supérieure à deux fois la normale). L'hépatite clinique est rare (inférieure à 2% des cas) et lorsqu'elle s'accompagne de vomissements, d'une altération de l'état de conscience et de signes d'hypertension intracrânienne, elle devrait faire évoquer le diagnostic de syndrome de Reye.

Des cas de pancréatites, de cholécystites acalculieuses et d'atteintes digestives diffuses ont été rapportées chez l'hôte immunocompromis.

e) Complications hématologiques

Les répercussions hématologiques de la varicelle sont le plus souvent asymptomatiques. Jusqu'à 20% des enfants auront une leucopénie (inférieure à $3,4 \times 10^9/L$) et 5% auront une thrombocytopénie.

Le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) peut survenir pendant l'éruption ou plusieurs semaines après la guérison. Il serait secondaire à un processus auto-immun et serait réversible.

Le purpura fulminant est une complication rare mais sévère de cette infection.

f) Complications chez l'hôte immunodéprimé

Certaines conditions comme les néoplasies, les immunodéficiences primaires ou acquises et les greffes d'organes prédisposent à des formes compliquées et graves de varicelle.

Dans ces conditions, la période d'incubation peut être plus courte mais c'est surtout l'éruption cutanéomuqueuse profuse qui est remarquable. En effet, les nouvelles lésions sortent pendant au moins une semaine et peuvent être nécrotiques, hémorragiques ou géantes. La cicatrisation est retardée jusqu'à deux semaines et le patient a donc une période de contagiosité prolongée. Les enfants atteints de cancer sont à risque accru de complications et peuvent mourir de la varicelle. La moitié des enfants atteints de cancer vont présenter une dissémination viscérale et 20% d'entre eux feront une pneumonie. Chez les leucémiques, la mortalité globale de la varicelle non traitée est de 10 à 15%. Si une pneumonie varicelleuse se produit, la mortalité atteint 30%.

g) La varicelle chez l'adulte

Alors que seulement 2% des cas de varicelle surviennent généralement chez l'adulte, on y retrouve le tiers des décès, 11% des encéphalites et un taux d'hospitalisation 15 fois plus élevé que chez l'enfant.

h) Autres complications rares

Parmi les autres complications, on a rapporté des glomérulonéphrites, des atteintes cardiaques, des orchites et des arthrites.

4.4.1.2 Varicelle et grossesse

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 (Gershon, 1995). Toutefois, la sévérité de la maladie chez l'adulte et la survenue

fréquente de pneumonies peuvent représenter pour le fœtus et la mère un risque particulièrement important. Compte tenu du fait que le fœtus normal fonctionne avec une pression partielle d'oxygène beaucoup plus faible qu'un adulte et compte tenu du fait également bien documenté que la courbe de dissociation de l'hémoglobine fœtale présente une pente beaucoup plus abrupte que l'hémoglobine adulte, la pneumonie varicelleuse peut soumettre le fœtus à une hypoxémie importante avec les séquelles de morbidité à moyen et à long terme qu'un tel état implique. C'est ce risque particulier qui motivera une attitude plus «agressive» chez les cliniciens faisant face à une patiente enceinte avec varicelle et présentant des symptômes respiratoires. Il n'a pas été démontré par ailleurs que le fait de contracter la varicelle pendant la grossesse accroît le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, de mortinatalité et de prématurité. Toutefois, si la mère est infectée au cours des 28 premières semaines de la grossesse, elle pourrait transmettre le virus varicelle-zoster au fœtus qui pourrait être atteint d'un syndrome de varicelle congénitale.

Selon une étude prospective menée auprès de 1739 femmes infectées par le virus varicelle-zoster en cours de grossesse (Enders, 1984), le risque de syndrome de varicelle congénitale est de 0,4% si l'infection chez la mère s'est produite avant la 13^e semaine de grossesse et de 2% si elle s'est produite entre la 13^e et la 20^e semaine. Après 20 semaines, étant donné la rareté des cas signalés, on pense que le risque est extrêmement faible. Une autre étude canado-américaine chez un groupe de 108 patientes ayant fait une varicelle dans les 20 premières semaines de grossesse a montré un risque d'embryopathie/foetopathie varicelleuse de 1,2% (I.C. 95% : 0,0-2,4%), ce qui représente une fréquence de complications fœtales beaucoup moins élevée que les 5% souvent rapportés dans la littérature (Pastuszak, 1994).

Les manifestations cliniques de ce syndrome comprennent un faible poids à la naissance par restriction de croissance intra-utérine (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. La très grande variété d'anomalies que l'on a attribuées à la varicelle durant la grossesse et la très faible fréquence de plusieurs d'entre elles suggèrent à plusieurs que certaines de ces manifestations cliniques rares sont davantage l'effet d'une coïncidence que vraiment consécutives à la varicelle fœtale.

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 virus varicelle-zoster est l'apparition d'un zona au cours de l'enfance, ce qui a été observé chez 0,8% des nourrissons dont la mère avait été infectée entre la 13^e et la 24^e semaine de grossesse et chez 1,7% d'entre eux lorsque l'infection s'était produite entre la 25^e et la 36^e semaine.

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 cinq jours précédant et les deux jours suivant l'accouchement. Sur les 22 nourrissons chez qui l'éruption était apparue dans les quatre 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 cinq et dix 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.

Parallèlement à la problématique de la femme enceinte qui développe une varicelle clinique, il y a la situation beaucoup plus fréquente de la femme enceinte qui entre en contact avec une autre personne qui fait ou fera bientôt une varicelle clinique. Une telle situation génère un haut niveau d'anxiété qui peut être désamorcée aisément lorsque la femme a une histoire antérieure de varicelle. Par contre, la femme dont l'histoire est douteuse ou négative se verra proposer une sérologie d'urgence et, en cas de non-immunité contre le virus varicelle-zoster, des immunoglobulines contre le virus varicelle-zoster (VZIG) seront prescrites dans les 72 à 96 heures suivant l'exposition. Ces situations engendrent alors des coûts non négligeables.

4.4.2 Le zona

Le zona est la réactivation tardive du virus de la varicelle. Il survient chez 10 à 20% des personnes ayant fait une varicelle. La maladie peut survenir à tout âge, mais l'incidence augmente avec le vieillissement et survient chez 1% des patients de plus de 80 ans.

Dans les quatre jours avant l'éruption cutanée, un prodrome caractérisé par de la fièvre, des malaises, des céphalées et des dysesthésies peut survenir. L'exanthème est unilatéral et ne dépasse pas la ligne médiane. Il est localisé le plus souvent au niveau d'un seul dermatome (parfois jusqu'à trois dermatomes peuvent être atteints) et consiste en un regroupement de vésicules sur une base érythémateuse. Les vésicules deviennent par la suite des pustules et formeront des croûtes après sept à dix jours. Elles s'accompagnent souvent d'adénopathies. Les lésions laissent souvent des cicatrices. Le zona est souvent associé à une inflammation méningée (pléocytose lymphocytaire et protéinorachie élevée) le plus souvent asymptomatique. Les dermatomes les plus fréquemment touchés sont ceux du nerf trijumeau (particulièrement la branche ophtalmique) et ceux des ganglions thoraciques (T3 à L2).

À l'exception des patients souffrant du SIDA, le risque de récurrence n'est pas augmenté. Dans 50% des cas, les récurrences toucheront le même dermatome.

4.4.2.1 Les complications du zona

a) Les algies post-zona

L'algie post-zona est une complication fréquente de cette maladie. Elle survient chez plus de 50% des patients de plus de 60 ans qui font un zona. Elle survient aussi plus fréquemment chez les malades immunodéprimés. Elle se caractérise par la persistance de la douleur dans le dermatome touché par le zona après la disparition des lésions. Cette douleur neuropathique est secondaire à l'inflammation causée par le virus dans le nerf sensitif, le ganglion de la racine dorsale et la corne postérieure de la moelle épinière. On distingue trois catégories de douleur : la première, de nature chronique, est décrite comme une douleur profonde de type brûlure. La deuxième, l'allodynie, est une douleur provoquée par un stimulus non douloureux, tel l'effleurement de la peau.

La troisième est une douleur intermittente caractérisée par une sensation de chocs électriques. Jusqu'à 20% des malades présentent une persistance des symptômes pour plus d'un an.

b) Complications neurologiques

L'encéphalite, quoique rare (0,2 à 0,5%) survient plus souvent chez les patients âgés qui ont une atteinte d'un nerf crânien. Elle survient une à six semaines après l'apparition de l'exanthème. Elle se manifeste par une atteinte du sensorium, de la photophobie, des céphalées et du méningisme. La plupart des malades récupèrent sans séquelle.

Le syndrome de Ramsay-Hunt se caractérise par des lésions localisées au pavillon de l'oreille et sur la langue, par une paralysie faciale et la perte d'audition et du goût. Elle résulte d'une réactivation du VZV au niveau du ganglion géniculé des septième et huitième nerfs crâniens.

Quoique rare, la myélite transverse est associée à un taux de mortalité élevée.

Enfin, le zona, lorsqu'il affecte les ganglions lombo-sacrés, peut occasionner des dysfonctions vésicales et un iléus.

c) Complications oculaires

Lorsqu'il est localisé au niveau de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, le zona peut être associé à une conjonctivite, une kératite dendritique, une uvéite, une iridocyclite et une panophtalmie. La perte de la vision demeure un phénomène exceptionnel.

d) Le zona chez l'hôte immunodéprimé

Le zona chez le patient immunodéprimé est souvent plus sévère, plus prolongé et a une plus grande propension à la dissémination que chez l'hôte normal. La dissémination cutanée est définie comme la présence de lésions (supérieures à 20) à distance du dermatome initialement affecté. Elle résulte d'une virémie et survient chez 10 à 40% des réactivations du VZV chez l'immunodéprimé. Le risque serait proportionnel au niveau d'atteinte de l'immunité cellulaire.

Sans traitement, les lésions cutanées seront présentes pour une période de deux à quatre semaines et seront accompagnées dans la moitié des cas d'une atteinte viscérale comme la pneumonie, l'hépatite et l'encéphalite.

Des atteintes sévères avec choc et atteinte du système nerveux central sans aucune manifestation cutanée ont été décrites dans ce groupe à risque.

Le zona peut être la manifestation initiale de l'infection par le VIH. De plus, ces patients sont à risque d'infection rapidement progressive, de dissémination et de réactivation chronique. Certains présenteront une rétinite nécrosante bilatérale rapidement évolutive conduisant à la cécité. L'atteinte du système nerveux central est plus

fréquente dans cette population. Elle peut se présenter sans manifestation cutanée et mimer la leucoencéphalopathie multifocale progressive.

e) Le zona pédiatrique

C'est une manifestation rare chez l'enfant immunocompétent, avec une incidence de l'ordre de 0,74/1000 enfants/an. Lorsque l'enfant acquiert sa varicelle dans la première année de vie (ou in utero), le risque de zona en bas âge est augmenté de trois à 21 fois. Parmi les autres conditions qui favorisent l'apparition d'un zona pédiatrique, on retrouve la déficience immunitaire primaire, l'immunosuppression secondaire (chimiothérapie, néoplasie, stéroïdothérapie), le SIDA, la radiothérapie et les traumatismes spinaux.

Un zona chez l'enfant ne doit pas obligatoirement faire penser à une néoplasie sous-jacente. Ce diagnostic devrait cependant amener le clinicien à rechercher des facteurs ou un comportement à risque d'une infection à VIH.

f) Autres complications du zona

Des atteintes digestives (oesophagite, entérocolite, pancréatite et hépatite), musculaires (myocardite, myosite) et vésicales ont également été rapportées.

4.5 LES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES DE L'INFECTION PAR LE VZV

Plusieurs méthodologies sont disponibles pour documenter une infection par le VZV. Dans le contexte où la thérapie antivirale est indiquée et doit être débutée le plus rapidement possible, les méthodes diagnostiques rapides seront privilégiées. Avec l'avènement d'un vaccin contre la varicelle, la demande de détermination du statut sérologique augmentera.

4.5.1 La détection d'antigène viral par immunofluorescence

La détection d'antigène viral par la technique d'immunofluorescence directe utilisant des anticorps monoclonaux est une méthode simple, rapide (moins de 24 heures) et sensible pour diagnostiquer une infection primaire ou réactivée par le VZV.

Cette technique peut être appliquée sur des cellules épithéliales provenant de grattage de lésions cutanées ou sur des tissus (poumon, foie, cerveau ou tout autre organe).

4.5.2 L'isolement viral

La culture virale nécessite un milieu de transport particulier qui permettra à ce virus labile de survivre jusqu'à ce qu'il soit acheminé au laboratoire. Si l'échantillon ne peut être ensemencé rapidement, il doit être conservé à -70°C. Après ensemencement sur les lignées cellulaires appropriées, le virus est mis en évidence par la détection d'un effet cytopathique (ECP) qui apparaît quatre à sept jours (parfois jusqu'à 14 jours) après l'inoculation. La preuve que l'ECP est causée par le VZV est établie en utilisant des anticorps monoclonaux fluorescents.

L'isolement de la souche permet cependant d'effectuer des analyses génomiques qui pourraient s'avérer utiles dans un contexte épidémiologique particulier. Il est également nécessaire si l'on veut procéder à des épreuves de sensibilité.

4.5.3 La sérologie

Dans les quelques jours suivant l'éruption varicelleuse, la réponse immunitaire se traduit par la présence d'anticorps de type IgM qui seront présents de façon transitoire et seront suivis par l'apparition d'anticorps de type IgG qui persisteront par la suite et confirmeront l'immunité. Les IgM anti-VZV peuvent aussi être présents lors des récurrences. La démonstration d'une augmentation d'anticorps anti-VZV sur une paire de sérum permet de documenter une infection récente et peut s'avérer utile pour le diagnostic des réactivations du VZV sans manifestation cutanée. De façon pratique, le diagnostic des infections par le VZV repose rarement sur la sérologie.

La sérologie de dépistage (détection d'IgG ou d'anticorps totaux) permet d'établir le statut immunitaire d'un individu vis-à-vis l'agent en cause. Dans un contexte de contact récent, elle permet de statuer sur l'indication d'administrer des immunoglobulines concentrées (VZIG) dans un but préventif. La détection d'anticorps par immunofluorescence indirecte (FAMA) est considérée comme la technique de référence. Seul le laboratoire régional de virologie du Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ) utilise cette technique pour les cas litigieux. La plupart des laboratoires utilisent soit une technique immunoenzymatique (EIA) ou la technique d'agglutination au latex. La technique EIA permet de détecter soit les anticorps de type IgG (permettant d'établir l'immunité de l'individu) ou IgM (permettant le diagnostic d'une maladie aiguë). La procédure exige des appareils spécialisés et s'effectue en deux à quatre heures. Compte tenu du coût élevé des réactifs utilisés, des témoins positifs et négatifs qui doivent être incorporés à chaque procédure et du temps technique requis, la procédure est faite de façon épisodique (hebdomadaire ou bimensuelle). Une trousse de 96 tests coûte environ 200 \$. Le coût approximatif d'une sérologie IgG par EIA, incluant le temps technique est d'environ 9 \$. Une trousse de réactif au latex permettant de faire 30 tests coûte 135 \$. Le coût approximatif d'une sérologie de dépistage (latex) est d'environ 13,50 \$. Selon un sondage effectué en 1998 auprès des responsables de laboratoire du Québec, quatre hôpitaux utiliseraient la technique EIA. La technique d'agglutination au latex, quoique moins sensible que l'EIA, demande peu d'expertise technique et est facilement applicable au cas par cas. Le résultat est disponible en moins de 15 minutes. Une vingtaine de laboratoires au Québec utilisent cette technique.

4.5.4 Autres techniques

La coloration de Tzanck appliquée aux grattages des lésions permet de mettre en évidence des cellules géantes multinucléées. Elle manque cependant de sensibilité et ne permet pas de distinguer les infections causées par l'herpès simplex de celles dues au virus varicelle-zoster.

Les épreuves de PCR permettent la détection du génome viral. Cette technique est disponible dans certains laboratoires de recherche. L'application de cette technique

permet notamment de distinguer une infection causée par la souche vaccinale de celle induite par une souche sauvage.

**Inventaire des services diagnostics par région sociosanitaire
(25 octobre 1999)**

RSS	Sérologie latex	Sérologie EIA	Sérologie IFA	Culture Virale	Détection antigénique
01 – Bas-Saint-Laurent	1				
02 - Saguenay-Lac-St-Jean	1				
03 - Québec	4			2	
04 - Mauricie-Bois-Francs					
05 - Estrie	1			1	1
06 - Montréal-Centre	9	4	1	7	10
07 - Outaouais	1			1	
08 - Abitibi-Témiscamingue					
09 - Côte-Nord	1				
10 - Nord-du-Québec					
11 - Gaspésie-Les-Îles					
12 - Chaudière-Appalaches					
13 - Laval	1				
14 - Lanaudière	1				
15 - Laurentides					
16 - Montérégie	4				
17 - Nunavik					
18 - Cris/Baie James					

EIA = technique immunoenzymatique
IFA = technique d'immunofluorescence

4.6 TRAITEMENT

4.6.1 Varicelle

Compte tenu de son efficacité et de son profil de sécurité, l'administration d'acyclovir est acceptable pour le traitement de la varicelle autant chez l'enfant, l'adolescent que chez l'adulte. Cependant, la Société canadienne de pédiatrie ne recommande pas le traitement systématique de la varicelle chez l'enfant en bonne santé puisque dans la majorité des cas, il s'agit d'une infection bénigne et que, compte tenu du coût élevé du médicament et du faible risque de complications, les bénéfices sont marginaux.

L'acyclovir est le seul produit disponible en suspension. La posologie recommandée est de 20 mg/kg/dose (maximum 800 mg/dose) quatre fois par jour pour une période de cinq jours. L'efficacité du traitement est démontrée lorsqu'il est débuté moins de 48 heures après l'apparition des lésions. Les enfants qui reçoivent un traitement à base de stéroïdes (pour une courte période, de façon intermittente ou en aérosol), qui ont des maladies chroniques cutanées ou pulmonaires ou qui souffrent de maladies qui requièrent la prise de salicylates peuvent bénéficier d'une thérapie antivirale orale. Le traitement peut également être proposé pour les cas familiaux secondaires étant donné la sévérité accrue de ces cas.

L'efficacité de la thérapie antivirale a également été démontrée chez l'adulte. Les manifestations cliniques étant souvent plus sévères, il est recommandé de traiter les patients si les symptômes sont présents depuis moins de 48 heures. L'acyclovir 800 mg quatre fois par jour est administré pour une période de cinq jours. Le famciclovir et le valacyclovir qui ont un mécanisme d'action identique à l'acyclovir mais une demi-vie plus longue ne sont pas encore approuvés pour le traitement de la varicelle.

Chez la femme enceinte, l'utilisation devrait être envisagée s'il y a des manifestations sévères, en particulier respiratoires. L'innocuité de l'acyclovir sur le fœtus n'a pas été démontrée.

L'acyclovir par voie intraveineuse doit être administré chez tout patient présentant des manifestations sévères (pneumonie, encéphalite, hépatite, etc.) et chez les patients immunosupprimés (incluant ceux qui reçoivent de hautes doses de stéroïdes). L'acyclovir (500 mg/m² ou 10 mg/kg/dose) aux huit heures sera administré pour une durée minimale de sept jours ou 48 heures après avoir observé l'absence de nouvelles lésions cutanées selon la plus longue éventualité.

L'administration d'acyclovir n'empêche pas l'immunité contre la varicelle de se développer.

4.6.2 Zona

Dans le traitement du zona, la prescription d'un médicament antiviral est recommandée chez les patients immunodéprimés, chez les patients qui présentent un zona ophtalmique et chez les personnes de plus de 50 ans qui consultent pour un zona symptomatique depuis moins de 72 heures. Une antibiothérapie intraveineuse avec de l'acyclovir est administrée chez les patients immunodéprimés. Chez les patients qui ne présentent pas de déficit immunitaire, l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir se sont avérés efficaces pour diminuer la durée de l'éruption et surtout, la douleur postzostérienne. Le valacyclovir et le famciclovir ont un mécanisme d'action similaire à l'acyclovir mais une meilleure biodisponibilité et une demi-vie plus longue permettant une posologie de trois fois par jour comparée à cinq fois par jour pour l'acyclovir.

Le tableau suivant résume les indications de traitement :

Indications	Traitement de choix	Coût total	Commentaires
Varicelle chez l'immunocompétent	Acyclovir : 20 mg/kg (max : 800 mg) p.o. QID x 5 jrs	57 \$	Bénéfice probable chez le grand adolescent et l'adulte
Varicelle chez l'immunosupprimé	Acyclovir : 10 mg/kg i.v. q 8 h. x 7-10 jrs	280 - 400 \$	
Zona chez l'immunocompétent	Acyclovir : 800 mg p.o. 5 fois/jour x 7 jrs	100 \$	Zona ophtalmique ou patient de plus de 50 ans avec symptômes présents depuis moins de 72 heures
	Valacyclovir : 1 g p.o. TID x 7 jrs	127 \$	
	Famciclovir : 500 mg p.o. TID x 7 jrs	127 \$	
Zona chez l'immunosupprimé	Acyclovir : 10 mg/kg i.v. q 8 h. x 7-10 jrs	280 - 400 \$	

4.7 MESURES DE PRÉVENTION ET DE CONTRÔLE

4.7.1 Milieux de vie

a) Garderies et écoles

Pendant longtemps les responsables de santé publique ont recommandé l'exclusion des garderies et des écoles des enfants atteints de varicelle, jusqu'à ce que les lésions soient asséchées. Ceci n'est plus le cas. Suite aux recommandations de la Société canadienne de pédiatrie, du Comité de prévention des infections dans les centres de la petite enfance du Québec (CPICPEQ) (voir annexe 6) et du Comité de concertation en maladies infectieuses (CCMI), le directeur de la protection de la santé publique du MSSS a émis, en 1998, un avis de levée de la mesure d'exclusion des enfants atteints de varicelle en milieu de garde ou en milieu scolaire (Poulin, 1998). En effet, l'exclusion ne s'est pas avérée efficace pour interrompre la transmission du VZV, probablement parce que les enfants sont contagieux avant que n'apparaisse l'éruption. Les enfants ne devraient être retirés seulement si les soins requis par la maladie sont plus exigeants que ceux fournis quotidiennement par le personnel de l'école ou si l'enfant est fébrile. L'enfant qui n'est pas très malade peut retourner à la garderie ou à l'école dès qu'il se sent assez bien pour participer aux activités normales, quelle que soit l'ampleur de l'éruption. La direction de la garderie ou de l'école devrait toutefois être informée lorsque survient un cas de varicelle chez un enfant.

b) Hôpital

Les enfants atteints de varicelle qui nécessitent une hospitalisation devraient être isolés dans des chambres à pression négative, afin de diminuer les risques de contagiosité pour les personnes réceptives appelées à faire une varicelle sévère. Le personnel médical réceptif devra porter des masques ainsi que des blouses. Les gants ne sont nécessaires que s'il y a un contact direct avec le malade.

Les patients immunodéprimés porteurs de zona seront hospitalisés avec une technique d'isolement strict à cause du risque plus élevé de dissémination et le potentiel de contagiosité respiratoire.

Les patients immunocompétents dont les lésions de zona sont localisées et peuvent être recouvertes par un vêtement ne requièrent aucune mesure d'isolement particulière.

4.7.2 Prise en charge des contacts

Les personnes à risque élevé de contracter la maladie grave doivent être traitées avec des immunoglobulines concentrées contre la varicelle (VZIG ou varicelle-zoster immune globulins), si elles sont réceptives et si la nature du contact est jugée significative.

Les expositions jugées significatives sont :

- les contacts vivant sous le même toit qu'un cas actif;
- les compagnons de jeux : un contact face à face, dans un milieu fermé est jugé significatif si la durée de l'exposition est de plus de cinq minutes;
- contact hospitalier : présence d'un cas contagieux dans la même chambre ou sur la même unité de soins;
- contact avec le zona : un contact est jugé significatif seulement s'il s'agit d'un contact direct avec les lésions cutanées.

La décision d'administrer les VZIG dépend de trois facteurs : la probabilité que l'individu développe une varicelle compliquée, la probabilité que le contact soit significatif et la probabilité que la personne exposée soit réceptive à la varicelle.

Pour une efficacité maximale, les VZIG doivent être administrées le plus tôt possible après le contact avec un cas contagieux, idéalement dans les 96 heures suivant le contact. Ces immunoglobulines contiennent entre 10% et 18% de globulines anti-VZV. La dose recommandée est de 125 unités (une fiole) I.M. par 10 kg (maximum de 625 unités ou cinq fioles). Le coût du traitement chez un adulte est d'environ 500 \$.

Chez les enfants leucémiques séronégatifs, l'administration d'immunoglobulines dans les 96 heures après l'exposition prévient l'infection chez environ 30 % des receveurs et diminue la gravité de la maladie chez ceux qui contractent la varicelle. L'administration des VZIG prolonge la période d'incubation à 28 jours. La durée de la protection est de trois à quatre semaines.

5. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA VARICELLE ET DU ZONA

5.1 DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

États-Unis (CDC, 1996)

- Incidence estimée à 1500/100 000 personnes-années (3,7 millions de cas/an);
- Incidence selon l'âge :
 - ✓ < 1 an=25/1000
 - ✓ 1-4 ans=82,8/1000
 - ✓ 5-9 ans=91,1/1000
 - ✓ 10-14 ans=27/1000
 - ✓ Au total >90% des cas surviennent avant l'âge de 15 ans.
- 80% des hospitalisations surviennent avant l'âge de 15 ans même si le taux de complications est beaucoup plus élevé après l'âge de 15 ans;
- les complications les plus fréquentes sont les surinfections cutanées, la pneumonie, la déshydratation, l'encéphalite et l'hépatite.
- la létalité est faible et varie en fonction de l'âge :
 - ✓ < 1 an=6,23/100 000
 - ✓ 1-14 ans=0,75/100 000
 - ✓ 15-19 ans=2,7/100 000
 - ✓ 30-49 ans=25,2/100 000
- 90% des enfants de moins de 15 ans décédés de varicelle n'avaient aucun facteur de risque connu de varicelle grave;
- la majorité des enfants hospitalisés pour varicelle étaient préalablement en bonne santé.

Canada

L'extrapolation à l'ensemble du Canada des données épidémiologiques manitobaines (Law, 1998) et québécoises (Robert, 1998 et Rivest, 1999) permet d'obtenir les données suivantes quant à la varicelle au Canada :

- 350 000 cas par année;
- 1 500 hospitalisations par année (1 000 – 2 000) dont les 2/3 chez des personnes préalablement en bonne santé;
- 5-10 décès par année;
- 125 000 (100 000 – 150 000) consultations par année.

Pour le zona :

- 85 000 (80 000 – 90 000) cas par année;
- 5 000 hospitalisations par année.

Les données canadiennes et américaines présentent des caractéristiques épidémiologiques comparables à ce qui a été observé au Québec et qui est décrit dans la prochaine section.

5.2 DONNÉES QUÉBÉCOISES

5.2.1 Études épidémiologiques descriptives

Quoique ni la varicelle ni le zona ne soient des maladies à déclaration obligatoire au Québec, la situation épidémiologique de ces infections a pu être assez bien décrite grâce à plusieurs études effectuées au cours des deux dernières années. Ces études confirment, au Québec, les observations faites dans les autres études nord-américaines. Deux études (Robert, 1998 et Rivest, 1999) ont analysé l'incidence de la varicelle et du zona à partir des données d'hospitalisations, deux autres études (Boulianne, 1998 et De Wals, 1999) se sont intéressées, à partir d'échantillonnage, à calculer l'incidence par groupe d'âge de la varicelle. Des éléments de sondage de perception de la maladie et de l'immunisation ainsi que des calculs économiques ont complété l'une ou l'autre de ces études. Nous présenterons ici le résumé et les principales conclusions de ces études.

Robert, 1998

Une première étude descriptive a été effectuée à partir des données d'hospitalisation de la banque MED-ECHO pour la période allant du 1^{er} janvier 1991 au 31 décembre 1995. Toutes les hospitalisations ayant comme diagnostic principal ou secondaire la varicelle (CIM-9 # 052.xx) ou le zona (CIM-9 # 0.53.xx) ont été incluses dans l'étude et analysées en fonction du fait qu'il s'agissait d'un diagnostic principal ou secondaire. Les données analysées comprenaient l'âge, le sexe, la date d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation, le diagnostic associé, la région sociosanitaire d'hospitalisation. À partir d'études similaires publiées en Amérique du Nord, il a été possible d'estimer l'incidence de la varicelle et du zona au Québec. La vérification des motifs d'hospitalisation, si elle n'a pas été effectuée dans cette étude par une revue de dossier, l'a été dans l'étude de Rivest (1999). La vérification du motif d'hospitalisation et du diagnostic de sortie était fiable à 80%. De façon similaire, dans une banque analogue, Law (1998) a obtenu au moins 70% de fiabilité. Ceci n'est pas surprenant dans la mesure où les diagnostics de varicelle et de zona sont généralement faciles à poser.

Pour la varicelle :

- Du 1^{er} janvier 1991 au 31 décembre 1995, 1520 cas de varicelle (1127 comme diagnostic principal et 393 comme diagnostic secondaire) ont été répertoriés comme hospitalisés au Québec. Pour les seules années 1994 et 1995, 831 hospitalisations sont survenues.
- 67,5 % des hospitalisations (~2/3) sont survenues chez des enfants de moins de 10 ans et 47,5% chez des enfants de moins de 5 ans.

- 64% des hospitalisations (~2/3) sont survenues entre janvier et juin, particulièrement entre avril et juin, ce qui est conforme à la distribution saisonnière connue de la maladie.
- Le taux d'hospitalisation était de 4,4/100 000 personnes-années.
- Les ratios d'hospitalisation estimés par groupe d'âge étaient :
 - ✓ < 5 ans : 7/1000 cas
 - ✓ 5-19 ans : 5/1000 cas
 - ✓ ≥20 ans : 30/1000 cas
- Ces ratios ont été estimés à partir d'un dénominateur calculé avec l'incidence selon l'âge rapportée dans la littérature (Guess 1985, Huse 1994, Wharton 1996) et confirmée par des sondages d'échantillon de la population. Cette incidence a ensuite été appliquée aux données de recensement de la population par groupe d'âge.
- La durée d'hospitalisation était en moyenne de 7,2 jours (médiane de quatre jours).
- Les ratios d'hospitalisation connus dans la littérature vont de 1,7 à 4 / 1 000. Basés sur ces chiffres, l'incidence estimée de la varicelle au Québec est de 1 600 (1 200-2 000)/100 000 personnes-années (75 000 – 103 000 cas, cohorte de naissance = 85 000)
- Selon l'incidence estimée, et le nombre d'hospitalisations observé, le ratio d'hospitalisation moyen est de 1/200 variant avec l'âge.
- Les diagnostics les plus fréquemment associés à la varicelle étaient la surinfection cutanée (42,7%) et la pneumonie (29,1%).

Pour le zona :

- De 1991 à 1995, 8569 hospitalisations pour zona ont été répertoriées au Québec avec une moyenne de 1714 hospitalisations/an (avec une tendance à l'augmentation pendant la période passant de 1275 en 1991 à 1963 en 1995). Dans 65% (~2/3) des cas, le zona était le diagnostic principal. Ainsi on observe que le nombre d'hospitalisations pour zona est trois fois supérieur à celui de la varicelle.
- 75% (~3/4) de toutes les hospitalisations pour zona sont survenues chez des personnes âgées de 65 ans ou plus.
- Le ratio d'hospitalisation estimé est globalement de 10% mais augmente avec l'âge pour atteindre 20% après l'âge de 65 ans. Le calcul du ratio a été effectué en utilisant comme numérateur le nombre d'hospitalisations observées par groupe d'âge et comme dénominateur l'incidence rapportée par groupe d'âge pour le zona (Wharton, 1996) appliquée aux données de recensement de la population du Québec.

Rivest, 1999

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive basée sur la revue des dossiers d'hospitalisation pour varicelle fournis par la banque de données MED-ECHO, le programme de surveillance IMPACT du réseau canadien d'hôpitaux pédiatriques et du registre québécois des décès pour la période du 1^{er} avril 1994 au 31 mars 1996. Les objectifs de l'étude étaient d'analyser le nombre et la nature des complications, les

caractéristiques et les facteurs de risque des patients, les traitements et l'évolution. L'étude avait également un volet économique qui visait à calculer les coûts reliés aux hospitalisations. Les principaux constats sont les suivants :

- Sur 1086 hospitalisations, 909 avaient été motivées par la varicelle et ont été utilisées pour l'analyse des données (spécificité de 84% du fichier MED-ECHO).
- La distribution selon l'âge s'établissait comme suit :

Groupe d'âge	Nombre d'hospitalisations
0-4 ans	503 (55,3%)
5-9 ans	175 (19,3%)
10-18 ans	49 (5,4%)
>18 ans	182 (20%)

- L'état clinique antérieur montrait que 644 (70,8%) étaient en santé, 136 (15,0%) étaient immunodéprimés et 129 (14,1%) avaient une maladie sous-jacente.
- Des 909 hospitalisations, 583 (64,1%) ont servi à traiter une ou des complications, 127 (14,0%) à donner de l'acyclovir intraveineux et 199 (21,9%) à offrir un traitement de support.
- Les complications observées étaient les suivantes :

Complications	Pourcentage
Infections cutanées	43,1% (6 cas [1%] de fasciite nécrosante)
Pneumonie	19,4%
Complications neurologiques	8% 17 encéphalites (3%) 2 syndromes de Guillain-Barré (1%)
Thrombocytopénie	8%
Bactériémie	4,2%
Hépatite	4%

- La distribution des principales complications selon l'âge s'établissait comme suit :

Complications	Enfants (<18 ans)	Adultes (18 ans et plus)
Infections cutanées	50,1%	14,8%
Pneumonie	13,9%	43,5%
Thrombocytopénie	4,8%	22,2%

- On a dénombré au total 4 280 jours d'hospitalisations (moyenne = 4,7 jrs, médiane = 3 jours) dont 75% chez des enfants et 25% chez des adultes.
- Selon l'incidence annuelle estimée de la varicelle à partir de l'étude de Boulianne et collaborateurs (1998) (1 330/100 000 personnes-années, 97 360 cas), le taux de complications calculé est de 29,2/10 000 cas (24,3/10 000 cas pour les < 20 ans et 289,7/10 000 pour les ≥ 20 ans).
- Un cas possible de varicelle congénitale et cinq décès vraisemblablement associés à la varicelle ont été répertoriés dans l'étude.

Boulianne, 1998

Le but de cette étude était de calculer le taux d'incidence de la varicelle selon l'âge à l'aide d'un questionnaire envoyé aux parents d'une cohorte de 2 255 enfants âgés de 8 à 10 ans formée pour suivre l'immunogénicité à long terme de l'immunisation contre l'hépatite B. De ce nombre, 2 227 (98%) ont répondu à un questionnaire autoadministré qui colligeait des informations sur le sexe, la date de naissance, l'histoire de varicelle, l'âge de l'enfant au moment de la maladie et le fait d'avoir effectué une consultation médicale à cause d'elle. Les parents ont été questionnés au mois de mai 1997 et deux ans plus tard, en mai 1999. Ceux qui avaient répondu que leur enfant n'avait pas fait la varicelle ou qui ne le savaient pas ont à nouveau été questionnés. L'incidence cumulative, le taux d'incidence et la densité d'incidence (force de morbidité) par âge ont été calculés en ajustant pour les enfants qui avaient fait la varicelle mais pour lesquels les parents ne pouvaient fournir l'âge exact de survenue de la maladie. Ces enfants étaient divisés selon la distribution des enfants dont on connaissait l'âge. Le dénominateur était le nombre total d'enfants dans la cohorte pour l'incidence cumulative et le taux d'incidence. Pour la densité d'incidence, le dénominateur était constitué de la population qui n'avait pas encore fait la varicelle (population à risque). Le tableau suivant résume les résultats :

**Taux d'incidence, incidence cumulative et force de morbidité de la varicelle
selon l'âge N=2181
(à l'exclusion de 46 enfants dont l'histoire de varicelle était inconnue)**

Âge (années)	Population	# de cas ajusté de varicelle ¹	Incidence selon l'âge (x 10 ³)	Incidence cumulative (%)	Population à risque	Force de morbidité (x 10 ³)
<1	2181	98	44,9	4,5	2181	44,9
1	2181	180	82,5	12,7	2082	86,5
2	2181	258	118,3	24,6	1903	135,6
3	2181	273	125,2	37	1645	166
4	2181	337	154,5	52,7	1372	245,6
5	2181	312	143,1	66,9	1034	301,7
6	2181	211	96,7	76,5	723	291,8
7	2181	158	72,4	83,7	512	308,6
8	2181	121	55,5	89,3	354	341,8
9	2181	67	30,7	92,3	233	287,6
10	2181	26	11,9	93,5 ⁵	166	156,6
11	2079 ²	21	9,6	94,5	134	156,7
12	1152 ³	2	0,9	94,5	66	30,3
13	185 ⁴	0	0,0	94,5	11	0,0

¹ Ajusté pour les 118 enfants pour qui l'âge au moment de la varicelle était inconnu

² Excluant ceux qui n'avaient pas célébré leur 12^e anniversaire

³ Excluant ceux qui n'avaient pas célébré leur 13^e anniversaire

⁴ Excluant ceux qui n'avaient pas célébré leur 14^e anniversaire

⁵ Si l'on garde au dénominateur les 46 enfants ayant un statut immunitaire contre la varicelle inconnu et que l'on considère qu'ils n'ont pas fait la varicelle, l'incidence cumulative à 10 ans est alors de 91,4%.

On observe donc l'augmentation progressive du taux d'incidence qui atteint son maximum entre les âges de 4 et 5 ans pour décroître rapidement par la suite. À l'âge de 4 ans, un peu plus de la moitié des enfants ont fait la varicelle. Cette observation contraste avec la force de morbidité qui tient compte du nombre d'individus réceptifs. Dans ce cas, elle est maximale à l'âge de 8 ans et décroît par la suite.

Une étude complémentaire a permis de documenter le statut immunitaire des enfants sans histoire de varicelle ou avec une histoire incertaine. Les 202 sujets visés ont été contactés par lettre afin de demander aux parents l'autorisation de rechercher dans le sérum de leur enfant les anticorps de la varicelle en utilisant une portion du sérum sanguin obtenu dans le cadre de l'étude d'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite

B. Des 202 sujets, 181 ont accepté de participer à l'étude. Un test ELFA (VIDAS) a permis de tester la présence d'IgG varicelle. Parmi les sujets sans histoire de varicelle, 56% (77/137) avaient des anticorps comparativement à 82% (36/44) des sujets avec une histoire incertaine. La valeur prédictive négative ainsi calculée est de 38% (histoire négative : 43%; histoire incertaine : 19%). En se fiant à l'histoire de varicelle à l'âge de 10 ans, deux enfants sur trois seraient vaccinés inutilement).

De Wals, 1999

Cette étude avait trois objectifs : estimer l'incidence de la varicelle par groupe d'âge, estimer l'impact économique de la maladie sur les familles et enfin, évaluer les perceptions des parents envers la maladie et la vaccination. Les résultats de ce dernier volet seront présentés à la prochaine section portant sur les sondages de perception. La méthodologie utilisée faisait appel à un échantillonnage aléatoire de 3 333 familles ayant au moins un enfant âgé de six mois à 12,5 ans extrait de la banque de données de la Régie d'assurance-maladie du Québec. Un questionnaire autoadministré était envoyé par la poste et s'informait de tout épisode de varicelle survenu dans la famille entre le 1^{er} septembre 1997 et le 31 août 1998. Le questionnaire a été envoyé à la fin de septembre 1998. Le taux de réponse a été de 64,3% (2 128/3 333). Les faits saillants sont les suivants :

- 18,8% de ces familles avaient eu au moins un cas de varicelle dans l'année précédente;
- l'âge médian de ces cas était de 4 ans;
- 90% de ces cas sont survenus avant l'âge de 10 ans (confirmant les données de la littérature et de Boulianne (1998));
- l'incidence maximale était à l'âge de 3 ans avec un taux spécifique de 284/1 000 cas/an;
- une consultation médicale est survenue dans 45,8% des cas (médecin de famille = 38%, pédiatre = 15,4%);
- le ratio d'hospitalisation était de 0,6% (1/166 cas);
- les données d'absentéisme révélaient que pour les cas, la durée de l'absence était en moyenne de 4,1 jours (53,5 % à cause de la maladie et 46,5% à cause de la contagion). Quant à l'absentéisme des parents, il était en moyenne de 0,7 jour pour le parent principal et de 0,2 jour pour le conjoint.

5.2.2 Sondages de perception de la maladie et de l'immunisation

Un des éléments stratégiques importants de la réussite d'un programme d'immunisation contre la varicelle est l'atteinte d'une couverture vaccinale élevée. La couverture vaccinale est influencée par la perception de la gravité de la maladie et de l'utilité et de la sécurité du vaccin offert pour la prévenir. Voilà pourquoi il apparaissait important de sonder la perception de la population générale et des professionnels de la santé en regard de ces deux composantes. Quatre sondages ont eu lieu au Québec.

Dans l'étude d'évaluation de l'incidence de la varicelle selon l'âge dans la cohorte d'enfants suivis pour l'immunogénicité à long terme du vaccin contre l'hépatite B (Boulianne, 1998), une question adressée aux parents recherchait leur perception face

à la maladie et au vaccin contre la varicelle. Ces parents ne sont pas représentatifs de la population générale dans la mesure où ils reconnaissent à priori l'utilité de l'immunisation en général. Dans ce groupe biaisé favorablement vers la vaccination, 56% croyaient qu'un programme d'immunisation contre la varicelle était utile ou très utile contre 39% qui le croyaient peu ou pas utile (5% n'avaient pas d'opinion).

Une deuxième étude (Boulianne, 1999) effectuée par la même équipe mais à partir d'un échantillonage de 654 parents d'enfants âgés de 2 ans de trois régions différentes du Québec confirment les données de la première étude. Des résultats préliminaires montrent que 61,2% des parents sont favorables complètement ou en partie avec un programme d'immunisation universel contre la varicelle contre 26,7% qui sont complètement ou partiellement défavorables avec un tel programme (10,4% n'ont pas d'opinion).

Une troisième étude (De Wals, 1999), correspondant au troisième volet de l'étude décrite plus haut auprès d'un échantillon représentatif de 2 128 parents d'enfants âgés de six mois à 12 ans $\frac{1}{2}$, montre que 70 % d'entre eux sont favorables complètement ou en partie avec un programme universel d'immunisation contre la varicelle. Seulement 8% d'entre eux étaient en désaccord complet avec un tel programme.

Une quatrième étude (Dionne, 1998 et Boulianne, 1999) s'est intéressée quant à elle à la perception des professionnels de la santé (pédiatres, médecins de famille et infirmières). Des 3 165 professionnels questionnés, 2 034 ont répondu au questionnaire. Au total, 53% des pédiatres, 37% des médecins de famille et 33% des infirmières étaient complètement ou partiellement favorables avec un programme d'immunisation universel contre la varicelle. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'un sondage pancanadien effectué par l'Association canadienne de santé publique auprès des professionnels de la santé à l'occasion de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle tenue au début de mai 1999.

5.3 VARICELLE EN MILIEU DE TRAVAIL

5.3.1 Centres hospitaliers

Parce que le virus varicelle-zoster est très contagieux, sa transmission en milieu hospitalier est un problème bien connu qui a fait l'objet de nombreuses publications et de recommandations pour la contrôler (Meyers, 1979; Morens, 1980; Baltimore, 1984; Gustafson, 1984; Hyams, 1984; Shehab, 1984; Weitekamp, 1985; Alter, 1986; Krasinski, 1986; Haiduven-Griffiths, 1987; Weber, 1988; Garner, 1996). Les sources de transmission nosocomiale incluent les patients, le personnel soignant et les visiteurs souffrant de varicelle ou de zona. En milieu hospitalier, la transmission aérienne du virus varicelle-zoster a été démontrée par la survenue de varicelle chez des hôtes réceptifs qui n'avaient pas eu de contact direct avec le cas-index (Asano, 1980; Leclair, 1980; Gustafson, 1982; Josephson, 1988; Sawyer, 1994). Quoique la varicelle puisse être sévère chez toute personne réceptive, certains états de santé préalables sont associés à un plus grand risque de complications et de décès. Les patients les plus à risque de maladie sévère et de complications incluent :

- les bébés prématurés nés de mères réceptives;
- les bébés nés avant la 28^e semaine de gestation ou pesant moins de 1 kg à la naissance, quel que soit l'état immunitaire de la mère;
- les personnes immunodéprimées de tout âge;

Plusieurs stratégies ont été utilisées dans le contrôle des éclosions de virus varicelle-zoster en milieu hospitalier (Myers, 1982; Anderson, 1985; Sayre, 1987; Preblud, 1988; Stover, 1988; Lipton, 1989; Ferson, 1990; Josephson, 1990), notamment :

- l'isolement des patients souffrant de varicelle et des patients réceptifs exposés au virus;
- le contrôle de la circulation d'air;
- l'utilisation rapide du dépistage sérologique;
- le retrait du personnel réceptif exposé, ainsi que la recherche quotidienne de symptômes comme la fièvre, les lésions cutanées et les symptômes systémiques;
- la réassignation temporaire du personnel réceptif exposé dans des lieux de travail éloignés des zones de soins aux malades.

L'isolement approprié des patients hospitalisés qui souffrent d'une infection confirmée ou suspecte de virus varicelle-zoster peut réduire le risque de transmission au personnel soignant. Seul le personnel connu comme immunisé contre la varicelle devrait donner des soins aux malades. Si le personnel réceptif est exposé à la varicelle, il est potentiellement contagieux 10 à 21 jours après l'exposition, et pour cette raison, fait souvent l'objet d'un retrait du milieu de travail pendant cette période, entraînant des coûts substantiels. L'utilisation préventive d'immunoglobulines concentrées contre le virus varicelle-zoster (VZIG) après une exposition, est coûteuse, pas nécessairement efficace, et peut prolonger la période d'incubation d'environ une semaine, augmentant d'autant la période pendant laquelle le personnel réceptif ne doit pas avoir de contacts directs avec les patients. Voilà pourquoi les bénéfices d'un programme de vaccination du personnel soignant réceptif semble vouloir compenser largement les coûts d'un tel programme, par rapport aux coûts actuellement dépensés au contrôle d'éclosion en milieu hospitalier (Weber, 1988).

Si un tel programme d'immunisation devait être appliqué au Québec, il devrait viser prioritairement le personnel soignant réceptif en contact direct avec les enfants (hôpitaux pédiatriques, urgences générales et pédiatriques) ou avec des personnes immunodéprimées. L'immunisation du personnel réceptif dans les centres de soins de longue durée serait moins prioritaire. Le personnel réceptif travaillant auprès de personnes âgées devraient éviter de soigner les patients souffrant de zona en phase aiguë (vésiculaire). Le cadre législatif québécois actuel fait de l'immunisation une action préventive volontaire. Aucune personne ne peut être forcée à être immunisée. La primauté du droit au travail d'une personne réceptive refusant l'immunisation contre la varicelle dans un contexte de soins à des patients potentiellement à risque de complications par rapport à la responsabilité de l'employeur de donner des soins sécuritaires à ces mêmes patients reste présentement à préciser. Compte tenu de la grande contagiosité de la varicelle, les bénéfices d'un programme d'immunisation du personnel soignant réceptif repose sur l'atteinte d'une couverture vaccinale maximale.

Des sondages sérologiques préliminaires dans quelques établissements de santé du Québec laissent croire que le taux de réceptivité chez le personnel hospitalier serait de l'ordre de 3% (communications personnelles). Ces résultats sont compatibles avec l'épidémiologie connue de l'infection et la réceptivité résiduelle dans la population adulte.

Si un programme d'immunisation était offert au personnel soignant, les conditions devraient être les suivantes :

- Sérologie préalable à la vaccination chez les personnes avec une histoire douteuse ou négative de varicelle.
- Offre de l'immunisation avec deux doses à un mois d'intervalle chez les séronégatifs.
- Puisque plus de 90% des adultes présentent une séroconversion après deux doses, une vérification du statut sérologique après vaccination est inutile et non recommandée.
- La transmission de la souche vaccinale du vacciné à un contact réceptif est extrêmement rare et est de l'ordre de 1 par 5 millions de doses administrées. Cette transmission ne peut survenir que lorsqu'un rash vésiculaire généralisé survient après la vaccination, ce qui n'est pas la règle. En présence d'un rash limité au site d'injection et où les lésions peuvent être recouvertes par un pansement, aucune transmission à des contacts réceptifs n'a été documentée. Voilà pourquoi, dans une telle circonstance, un travailleur présentant un rash localisé après la vaccination n'a pas à être retiré du travail. La seule indication d'un retrait serait la survenue d'un rash généralisé, comme c'est le cas lors de la survenue de la maladie sauvage.
- Une personne vaccinée est considérée protégée et n'a pas à faire l'objet d'un suivi particulier en cas d'exposition.

Par ailleurs, dans un contexte de cheminement vers un programme universel d'immunisation contre la varicelle, il est souhaitable d'offrir l'immunisation contre la varicelle aux stagiaires réceptifs du domaine de la santé, d'une part pour leur protection personnelle puisque, comme jeune adulte, ils seront sujets à être exposés au virus et à développer des manifestations cliniques plus sévères, et d'autre part cela permet de réduire à long terme la proportion du personnel soignant réceptif. De plus, contrairement à l'immunisation contre l'hépatite B qui visait presque exclusivement la protection du personnel, l'immunisation contre la varicelle vise en plus la prévention de la transmission du virus aux patients réceptifs par le personnel soignant.

5.3.2 Autres milieux de travail

Plusieurs milieux pourraient bénéficier d'une vaccination des adultes réceptifs, particulièrement ceux offrant des services aux jeunes enfants comme les services de garde à la petite enfance et les milieux scolaires, primaires d'abord, puis secondaires. C'est la connaissance de l'épidémiologie de l'infection qui dicte cette marche à suivre puisque peu d'études ont été faites dans le cadre de l'étude de la protection de la santé des travailleurs.

Les milieux fermés, comme les milieux carcéraux, devraient faire l'objet de recherche particulière puisqu'il n'y a pas suffisamment de données présentement pour émettre une recommandation.

Les milieux offrant des services aux personnes immigrantes, devraient également faire l'objet de recherche, puisqu'il est connu que le niveau de réceptivité des adultes venant de zones tropicales ou subtropicales est beaucoup plus élevé que dans les pays nordiques.

5.4 FAITS SAILLANTS SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA VARICELLE ET DU ZONA

Au Québec (varicelle) :

- La mortalité attendue est de deux cas/an.
- Les sondages de perception montrent qu'environ les 2/3 de la population sont favorables au moins partiellement avec la mise en place d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle alors que l'incidence annuelle de la varicelle est estimée à 1 600/100 000 personnes-années (1 200-2 000) correspondant à environ 95 000 cas (75 000 – 103 000).
- Plus de 90% des enfants âgés de 10 ans ont déjà fait la varicelle. L'âge maximal d'incidence est à 4 ans.
- Le ratio d'hospitalisation pour la varicelle est d'environ 1/200 cas correspondant à environ 400 à 500 hospitalisations par année dont les 2/3 surviennent avant l'âge de 10 ans. Toutefois le risque d'hospitalisation est cinq à dix fois supérieur si la varicelle survient après l'âge de 20 ans.
- Les complications les plus fréquemment observées sont les complications cutanées (enfants = 50%, adultes = 14%), la pneumonie (enfants = 14%, adultes = 42%) et la thrombocytopénie (enfants = 5%, adultes = 21%).
- Plus des 2/3 des hospitalisations surviennent chez des personnes préalablement en bonne santé.
- C'est le cas pour seulement un peu plus du 1/3 des professionnels de la santé.

Au Québec (zona) :

- L'incidence annuelle du zona est d'environ 18 000 cas par an (correspondant au pourcentage attendu de 15-20% du nombre de cas de varicelle).
- Pour ces 18 000 cas, on observe environ 1 700 hospitalisations (1 275-1 963), soit trois fois plus que pour la varicelle, et ce nombre va croissant depuis 1991.
- Les 3/4 des hospitalisations surviennent chez des personnes âgées de 65 ans ou plus.
- Le ratio d'hospitalisation global est de 10% mais atteint 20% chez les 65 ans et plus.

6. LE VACCIN CONTRE LA VARICELLE

6.1 L'HISTORIQUE ET LES CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN

Un vaccin vivant atténué contre le virus de la varicelle a été développé au début des années 1970 au Japon (Takahashi, 1997). Cette souche atténuée, appelée souche Oka (du nom de l'enfant ayant fait une varicelle à partir de laquelle le virus a été isolé et atténué) a démontré sa capacité à induire la production d'anticorps IgG circulants de façon à peu près similaire au virus sauvage. Ces anticorps se sont révélés protecteurs après une exposition ultérieure au virus sauvage (Bogger-Goren, 1982). La souche Oka était véritablement atténuée comme l'ont démontré des études chez des contacts d'enfants leucémiques (Tsolia, 1990). De plus, aucune réversibilité de la souche virale atténuée vers une souche de plus forte virulence comparable à la souche sauvage n'a été démontrée. La souche atténuée est donc stable (Tsolia, 1990 et Takahashi, 1996). En plus de la réponse humorale, la souche vaccinale semblerait apte à stimuler l'immunité cellulaire, tel que cela a été démontré lors d'essais préliminaires du vaccin chez la personne âgée dans la prévention du zona (Takahashi, 1997).

Actuellement deux formes commerciales du vaccin contre le virus varicelle-zoster sont connues en Occident. Celui de la compagnie Merck Frosst (Varivax®) homologué aux États-Unis depuis 1995 et au Canada depuis décembre 1998 ainsi qu'au Japon et en Corée depuis plus d'une vingtaine d'années et celui de la compagnie SmithKline Beecham (Varilrix®) commercialisé en Allemagne et pour lequel une demande d'homologation a été déposée au Canada et est présentement étudiée par le Bureau canadien des produits biologiques. Dans les deux cas il s'agit de la même souche vivante atténuée appelée « Oka ». La principale différence entre les deux produits réside dans les conditions de conservation du produit. La première génération du vaccin de Merck se présente sous forme lyophilisée congelée et doit être conservé à -15°C jusqu'au moment de l'utilisation du produit. Il est toutefois permis de conserver le produit décongelé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C de façon continue pendant au plus 72 heures. S'il n'a pas été administré à l'intérieur de cet intervalle, il doit être jeté (Laboratoires Merck Frosst, 1998). Une forme améliorée, thermostable, du produit (Varivax II™) a été homologuée au Canada en octobre 1999 et permet de conserver le vaccin au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant 90 jours.

Quant au vaccin de SmithKline Beecham, une forme thermostable de la souche Oka a été développée permettant sa conservation au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant au moins deux ans. De plus, la quantité de virus est beaucoup plus élevée pour palier à une diminution de cette quantité virale sur une période de deux ans, tout en assurant le maintien d'une quantité minimale immunogène et protectrice. Des études récentes ont confirmé son immunogénicité et son efficacité (Meurice, 1996).

Les deux produits s'administrent par dose de 0,5 mL par voie sous-cutanée. Une dose induit une séroconversion chez 98% des enfants de 12 mois à 12 ans. Après cet âge, la primo-immunisation consiste en deux doses de 0,5 mL séparées de un à deux mois (Laboratoires Merck Frosst, 1998 et Laboratoires SKB, 1996). Le coût actuel du vaccin de Merck Frosst est de 35 \$ US la dose. Au Canada le prix se situe entre 55 \$ et

62 \$ CA selon la quantité achetée. Le coût unitaire du vaccin de SmithKline Beecham n'est pas disponible.

Le vaccin peut être administré sans problème en même temps que d'autres produits (CDC, 1996 et LLCM, 1999). Des études sont en cours présentement pour évaluer une forme du vaccin varicelle combinée au vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons. Des études préliminaires semblaient prometteuses et démontraient que les taux de séroconversion n'étaient pas affectés par des infections des voies respiratoires hautes concomitantes (Dennehy, 1994). Une étude plus récente incite toutefois à la prudence puisque les concentrations d'anticorps contre le virus varicelle-zoster semblent ne pas être aussi élevées que lorsque le produit est utilisé seul, suggérant une possible interaction antagoniste entre les composantes (Gershon, 1998). À court terme, le vaccin contre la varicelle devra être utilisé seul. Donc, opérationnellement dans un programme d'immunisation, cela implique l'administration d'une injection séparée à une même visite.

6.2 L'IMMUNOGÉNÉICITÉ ET L'EFFICACITÉ DU VACCIN

Les études d'efficacité à prévenir la varicelle ont été effectuées dans plusieurs types de populations : les enfants en bonne santé, les adolescents et les adultes en bonne santé et, enfin, chez les personnes immunodéprimées, majoritairement les enfants.

Plusieurs études ont été faites chez les enfants en bonne santé. Une première étude contrôlée à double insu avec placebo faite chez 956 enfants âgés de un à 14 ans, a démontré une efficacité de 100% après un an (Weibel, 1985). Un suivi de la même cohorte publié en 1991 a démontré une efficacité de 98% après deux ans et de 95% après sept ans (Kuter, 1991). Les 23 cas de varicelle survenus chez des vaccinés pendant cette période de sept ans ont été considérablement atténués par rapport aux cas de varicelle survenus dans le groupe contrôle pendant la même période. Le nombre moyen de lésions cutanées observées était de 53, alors que les non vaccinés avaient en moyenne 500 lésions. Une recherche d'anticorps dans un échantillon de vaccinés effectuée six ans après la vaccination, démontrait la présence d'anticorps chez 100% des personnes testées. Plusieurs autres études d'immunogénicité chez l'enfant en bonne santé ont démontré une séroconversion chez plus de 95% des enfants vaccinés (White, 1991; Weibel, 1984; Weibel, 1985; Arbeter, 1984; Johnson, 1988) et des niveaux d'efficacité d'au moins 90% (White, 1991; Johnson, 1988; Varis, 1996). De plus, les cas de varicelle survenant chez des enfants vaccinés sont généralement atténués (Bernstein, 1981 et Watson, 1993). Enfin, la durée de la protection semble prolongée et être comparable sérologiquement à la protection offerte par l'infection naturelle pendant au moins 20 ans (Asano, 1985; Asano, 1994; Johnson, 1992; Johnson; 1997 et Takahashi, 1985). Il faut toutefois être prudent dans l'interprétation de ces résultats dans la mesure où les vaccinés ont été exposés au virus sauvage circulant. En effet, une étude (Johnson, 1997) montre même des quantités d'anticorps circulant supérieurs 20 ans après l'immunisation à ce qui était observé 10 ans après l'immunisation. Un tel résultat suggère que l'exposition au virus sauvage circulant peut être en partie responsable de cette observation.

Chez les adolescents et les adultes, les études sont moins nombreuses et les résultats moins attrayants. On doit déplorer l'absence d'études contrôlées à double insu. Étant donné le faible nombre d'adultes réceptifs, ce genre d'étude est toutefois particulièrement difficile à faire. Gershon et collaborateurs (Gershon, 1988) ont étudié l'immunogénicité du vaccin Oka/Merck chez 187 adultes. Deux doses à un mois d'intervalle étaient nécessaires pour obtenir au moins 90% de séroconversion. Quant à l'efficacité, elle était d'environ 50%. Le vaccin était beaucoup plus efficace à prévenir les manifestations sévères de la varicelle que l'infection elle-même. Gershon signale que la capacité du vaccin à prévenir la transmission nosocomiale de la varicelle par le personnel soignant reste problématique à cause des échecs vaccinaux non négligeables. Chez l'adulte, même si la varicelle qui survient est atténuée, elle survient quand même et de ce fait peut se transmettre. Dans une revue récente sur le sujet, Arbeter observe qu'il n'y a pas eu d'étude contrôlée à double insu chez l'adulte. Toutefois, toutes les études effectuées, en particulier celles de Gershon (Gershon, 1988) et Kuter (Kuter, 1995), totalisant 757 adultes et adolescents, confirment l'immunogénicité du vaccin et sa sécurité avec l'emploi d'un calendrier à deux doses. La vaccination des adultes viserait surtout à réduire la gravité des manifestations cliniques de la varicelle reconnue plus sévère chez l'adulte. L'efficacité protectrice du vaccin contre l'infection, quant à elle, est moins bonne chez l'adulte que chez l'enfant.

Chez l'hôte immunodéprimé, en particulier l'enfant leucémique, une équipe de recherche pilotée par Anne Gershon s'est constituée sous l'égide de l'Institut national sur les allergies et les maladies infectieuses américain (NIAID : *National Institute for Allergy and Infectious Diseases*) : le Varicella Vaccine Collaborative Study Group (Gershon, 1996). Environ 90% des enfants leucémiques en rémission ont une séroconversion après deux doses de vaccin. Les taux d'attaque de varicelle chez les vaccinés leucémiques en contact familial avec la varicelle était de 18%, alors qu'il est habituellement de 90% chez les non vaccinés. L'efficacité est donc d'environ 80% pour la prévention d'une varicelle clinique, mais dépasse 95% pour la prévention d'une varicelle sévère (Gershon, 1996). Ces niveaux de protection sont même supérieurs à ceux observés chez les adultes en bonne santé. De plus, les cas de varicelle étaient moins graves avec une moyenne de 100 lésions. Les cas les plus sévères surviennent chez les enfants ayant poursuivi leur chimiothérapie. Jusqu'à 50% des enfants leucémiques ont développé une éruption cutanée causée par la souche vaccinale et qui a pu être transmise à deux occasions chez des contacts familiaux en bonne santé (Brunell, 1987). Cette transmission a toutefois donné une varicelle limitée confirmant la non réversibilité de la souche vaccinale. D'autre part, la transmission de la souche vaccinale n'a été observée que si le vacciné immunodéprimé avait des lésions vésiculaires. Le degré de contagiosité dépendait du niveau d'immunodéficience du vacciné : plus l'immunodéficience était importante, plus la probabilité de survenue d'un rash cutané était élevée. L'immunité offerte aux enfants leucémiques dure au moins trois ans (Gershon, 1989). Si la réponse sérologique ne semble pas modifiée par la poursuite d'une chimiothérapie avec la 6-mercaptopurine (Arbeter, 1990), la survenue d'un rash est significativement plus probable sous corticothérapie (Lydick, 1989). La corticothérapie doit être suspendue une semaine avant et jusqu'à deux semaines après l'immunisation.

En conclusion, non seulement il est possible de vacciner des enfants leucémiques, qu'ils soient en rémission ou en chimiothérapie, mais l'efficacité à prévenir une varicelle

sévère dépasse 95% et la durée de cette protection est d'au moins trois ans. Il n'y a pas de réponse claire sur la nécessité d'administrer des doses de rappel à ces enfants. Si l'indication de l'immunisation des enfants leucémiques semble assez claire, d'autres situations d'immunodépression mériteraient d'être envisagées comme indication d'immunisation contre la varicelle, notamment les enfants appelés à avoir une greffe d'organe solide, les enfants asthmatiques nécessitant une corticothérapie prolongée, les enfants souffrant d'arthrite rhumatoïde nécessitant un traitement de salicylates dans le but de prévenir un syndrome de Reye et les enfants infectés par le VIH (Gershon, 1996 et LaRussa, 1996).

Pour terminer avec la question de l'efficacité du vaccin, les conditions de gestion particulières du vaccin congelé Oka/Merck pourraient laisser suspecter une efficacité vaccinale inférieure sur le terrain à ce qui était observé en situation contrôlée avant mise en marché. Pour répondre à cette inquiétude Izurieta et collaborateurs (Izurieta, 1997) ont mesuré l'efficacité du vaccin lors d'une écloison de varicelle en garderie à l'aide d'une étude de cohorte rétrospective. L'écloison a duré quinze semaines. Des 148 enfants éligibles à l'étude, 81 ont fait la varicelle (taux d'attaque de 55%). Neuf des 66 enfants vaccinés (14%) ont fait la varicelle alors que 72 des 82 enfants non vaccinés (88%) l'ont faite. De plus, la varicelle survenue chez les vaccinés était moins sévère et de plus courte durée que celle survenue naturellement. L'efficacité globale était de 86% (IC 95%=73-92%) et l'efficacité contre les formes modérées à sévères de 100% (IC 95%=96-100%). L'efficacité de l'immunisation sur le terrain semble donc reproduire ce qui était mesuré en situation contrôlée.

Résumé des faits sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin

- L'enfant en bonne santé âgé de 12 mois à 12 ans présente un taux de séroconversion d'au moins 95% après une seule dose et un niveau d'efficacité à prévenir l'infection d'au moins 85% et à prévenir les manifestations sévères d'au moins 95%. La présence d'anticorps circulant persiste pendant au moins sept ans.
- L'adolescent de 13 ans et plus et l'adulte nécessitent deux injections à au moins un mois d'intervalle pour observer une séroconversion chez 90% des vaccinés. L'efficacité à prévenir l'infection est moins bonne que celle observée chez le jeune enfant et serait d'environ 50%, par contre la protection contre les manifestations sévères de la varicelle est très bonne et comparable à celle observée chez le jeune enfant. Toutefois, compte tenu de la moins bonne capacité de prévenir l'infection et donc la transmission virale, l'impact sur la transmission nosocomiale de la varicelle par le personnel soignant pourrait ne pas être optimal.
- L'enfant immunodéprimé, en particulier leucémique, qu'il soit en rémission ou en chimiothérapie, présente un taux de séroconversion d'au moins 90% après deux doses à un mois d'intervalle. Une éruption cutanée postvaccinale peut survenir jusqu'à 50% des cas et la survenue de cette éruption est en relation directe avec l'importance de l'immunodéficiência. Cette éruption cutanée vaccinale peut être contagieuse pour des contacts réceptifs mais donnera une varicelle atténuée puisqu'il s'agit de la souche vaccinale qui garde son caractère atténué. L'efficacité du vaccin à prévenir la varicelle chez l'enfant leucémique est d'environ 80% et dépasse 95% dans sa capacité à prévenir une manifestation sévère.
- L'utilisation du vaccin contre la varicelle sur le terrain confirme les niveaux d'efficacité observés en situation contrôlée soit environ 85% à prévenir l'infection et 95% à prévenir les manifestations sévères.

6.3 LA SÉCURITÉ DU VACCIN

Comme pour tout vaccin, surtout s'il est vivant atténué, la question de la sécurité du produit est très importante. Après l'administration de plus de 10 millions de doses de vaccin contre la varicelle, il est raisonnable de dire que le vaccin est stable et sécuritaire. Trois questions méritent une attention particulière :

- Quelle est la nature et la fréquence des effets observés à court terme jusqu'à maintenant ?
- La souche vaccinale est-elle contagieuse ?
- La souche vaccinale peut-elle causer le zona ?

Quelle est la nature et la fréquence des effets observés à court terme jusqu'à maintenant ?

Dans les études contrôlées chez l'enfant en bonne santé, le symptôme associé le plus fréquemment à l'immunisation était une réaction au site d'injection (rougeur, sensibilité, éruption) accompagnée de fièvre (6,9% des cas) (Asano, 1996). Une éruption généralisée consistant en une moyenne de 10 vésicules est survenue chez 1 à 4% des enfants vaccinés dans les trois semaines après l'immunisation. 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% dans le groupe placebo), une rougeur au site d'injection (5% vs 2,5%) et une éruption cutanée varicelliforme (4% vs 2%) (Weibel, 1984).

Chez l'adulte recevant deux doses, des effets locaux étaient décrits chez 19% des vaccinés après la première dose et chez 31% après la deuxième. Chez les adultes séropositifs, ces réactions survenaient chez 21% des vaccinés après la première dose et chez 27% après la deuxième dose (Arbeter, 1996). La fièvre est survenue chez 1 à 3% des cas, et une éruption vésiculaire extérieure au site d'injection est survenue chez les séronégatifs dans 8% et 1% des cas après les doses 1 et 2, respectivement. Ces chiffres étaient de 5% et 2%, respectivement, pour les adultes séropositifs. Aucune transmission de la souche vaccinale n'a été décrite dans les études effectuées chez les adultes.

Chez la personne immunodéprimée, l'effet secondaire le plus fréquent est la survenue d'une éruption vésiculaire (MVLS=modified varicella-like syndrome) dans 5% des patients en rémission et jusqu'à 50% chez les personnes sous chimiothérapie. Ces éruptions vésiculaires peuvent transmettre la souche vaccinale chez les contacts familiaux réceptifs. Ce risque de transmission est évalué de 20 à 25%, soit environ le quart de ce qui est observé avec le virus sauvage. La souche vaccinale ainsi transmise donne une infection subclinique chez le quart des réceptifs. Chez ceux qui développent la symptomatologie, le nombre moyen de lésions se situe à 38 (médiane = 12, écart = 1 à 200) ce qui est nettement inférieur à ce qui est observé avec le virus sauvage, confirmant la stabilité de l'atténuation de la souche vaccinale. Il n'y a eu qu'un seul cas rapporté de transmission tertiaire à partir d'un patient immunodéprimé vacciné, démontrant la capacité limitée de transmission de la souche vaccinale (Gershon, 1996).

De plus, le programme américain de surveillance passive des manifestations cliniques associées dans le temps à l'immunisation (*Vaccine Adverse Event Reporting System/VAERS*), nous fournit des chiffres complémentaires sur la fréquence de ces problèmes (CDC, 1999). De mars 1995 à juillet 1998, un total de 9,7 millions de doses de vaccin contre la varicelle ont été distribuées aux États-Unis. Pendant la même période 6 580 incidents ont été rapportés au VAERS, dont 4% d'entre eux étaient sérieux. Les deux tiers de ces incidents étaient survenus chez des enfants de moins de 10 ans. Le symptôme le plus fréquemment rapporté était l'éruption cutanée (taux de 37/100 000 doses distribuées). Les épreuves de restriction enzymatique (PCR) effectuées sur le liquide vésiculaire de ces éruptions survenant dans les deux semaines

après l'immunisation, confirmaient, la plupart du temps, une infection par le virus varicelle sauvage. Les autres manifestations sévères rapportées temporellement après l'immunisation sans qu'il puisse être possible d'établir un lien de causalité et sans groupe témoin permettant de calculer un risque attribuable à l'immunisation, incluaient : l'encéphalite, l'ataxie, l'érythème multiforme, le syndrome de Stevens-Johnson, la pneumonie, la thrombocytopenie, les convulsions, la neuropathie et le zona. L'association temporelle avec de telles manifestations cliniques peut également être observée après l'administration d'autres produits immunisants et ne signifie donc pas que le vaccin varicelle soit particulièrement moins sécuritaire. Compte tenu des limites du système passif de surveillance où la véritable incidence de certaines conditions n'est pas connue, où il y a une sous-déclaration des événements et où les dénominateurs sont mal connus, il est difficile d'établir clairement des liens de causalité ou des fréquences d'effets secondaires attribuables à l'immunisation. Toutefois, la différence dans la fréquence des effets rapportés par rapport à celle connue des effets de la maladie elle-même, permet de conclure que, s'il y a des effets secondaires sévères associés à l'immunisation contre la varicelle, ils sont significativement moins fréquents que ceux causés par la maladie elle-même. Enfin, des 14 morts associées dans le temps à l'immunisation contre la varicelle pendant la période d'étude, huit avaient clairement une autre cause identifiée, trois avaient une autre cause plausible de décès et trois n'avaient pas suffisamment d'information pour en déterminer la cause (CDC, 1999).

La souche vaccinale est-elle contagieuse ?

Jusqu'à tout récemment, il ne semblait pas que l'éruption cutanée survenant chez l'enfant en bonne santé ait été associée à une transmission de la maladie chez des contacts en bonne santé ou immunodéprimés (White, 1996 et Diaz, 1991). Toutefois, trois cas de transmission d'un enfant vacciné vers un contact immunocompétent ont été documentés par technique de restriction enzymatique (Polymerase Chain Reaction/PCR) sur 15 millions de doses de vaccins distribuées (CDC, 1999). Ces trois cas ont eu des manifestations bénignes qui se sont résolues sans complications. Dans le premier cas, l'enfant de 12 mois a transmis la souche vaccinale à sa mère enceinte. Celle-ci a décidé de mettre fin à sa grossesse par avortement thérapeutique. La recherche du virus vaccinal de la varicelle par technique de restriction enzymatique (PCR) sur les tissus fœtaux a été négative (Salzman, 1997 et Long, 1997). Dans les deux autres cas, il s'agissait de la transmission de la souche vaccinale d'un enfant d'un an ayant présenté une éruption cutanée à son frère en bonne santé âgé de quatre mois et demi et à son père en bonne santé. On n'a jamais documenté à ce jour une transmission secondaire de la souche vaccinale en l'absence d'éruption vésiculaire postvaccinale (CDC, 1999).

La souche vaccinale peut-elle causer le zona ?

Le taux de cas de zona survenant après une immunisation contre la varicelle calculé à partir des données du VAERS est de 2,6/100 000 doses distribuées. L'incidence de zona après une varicelle sauvage chez les enfants en bonne santé âgés de moins de 20 ans est de 68/100 000 personnes-années (Guess, 1986) et l'incidence pour tous les âges est de 215/100 000 personnes-années (Donahue, 1995). Même si ces taux doivent être comparés prudemment, parce que les incidences de zona dans la population sont basées sur des périodes plus longues que celle des vaccinés, il reste que la fréquence de zona associé à l'immunisation contre la varicelle est nettement inférieure à celle associée à la maladie naturelle. De plus, l'analyse des lésions de zona survenant après une immunisation par technique de restriction enzymatique (PCR), démontre qu'une bonne proportion de ces zones sont dus au virus sauvage de la varicelle plutôt qu'à une souche vaccinale.

D'autres études vont dans le même sens. L'une d'entre elles portait sur les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë (Hardy, 1991). La survenue de zona chez ces enfants est habituellement élevée et peut atteindre 15%. La mesure de l'incidence de zona chez les vaccinés était de 0,8/100 personnes-années alors que chez les non vaccinés elle était de 2,46/100 personnes-années ($p=0,01$). Cette étude confirmait des observations similaires faites au Japon (Takahashi, 1997). Une étude plus approfondie révélait que le zona survenait chez les vaccinés ayant fait une éruption après l'immunisation (17% ou 3,13/100 personnes-années) plutôt que chez ceux qui n'avaient pas eu de lésions cutanées (2,3% ou 0,46/100 personnes-années). Le risque relatif de faire un zona chez une personne ayant fait un rash après l'immunisation est de 5,75. À l'instar de l'infection naturelle, le virus vaccinal semble être associé au zona s'il y a lésion cutanée. Ces observations suggèrent que le virus varicelle-zoster atteint le ganglion sensitif par l'intermédiaire de la peau. Comme les manifestations cutanées sont rares chez les vaccinés (<5%), on pourrait s'attendre à une diminution graduelle du zona au fur et à mesure que les cohortes de vaccinés atteindraient l'âge où le zona est observé. Un suivi de 375 adultes vaccinés démontre qu'après 14 ans, un seul cas de zona est survenu. Et il s'agissait d'un virus sauvage (Hammerschlag, 1994).

Selon les données du fabricant, parmi les 9 454 enfants en bonne santé (âgés de 12 mois à 12 ans) et les 1 648 adolescents et adultes (13 ans et plus) 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 suite à la vaccination de 19/100 000 personnes-années chez les enfants et de 23/100 000 personnes-années chez les plus de 13 ans. Dans toutes les populations étudiées, le taux de réactivation semble moins élevé et la maladie moins grave qu'après l'infection naturelle. L'effet à long terme du vaccin contre la varicelle sur l'incidence du zona est inconnu. Il faudra plusieurs années d'observation avant que l'incidence véritable du zona après la vaccination soit établi (LLCM, 1999).

Finalement, une étude post-mise en marché publiée récemment (Black, 1999) confirme la sécurité du vaccin observée dans les études précédant l'homologation du produit.

Résumé des faits sur la sécurité du vaccin

- Le vaccin donne peu d'effets indésirables : ils se limitent habituellement à une réaction locale au site d'injection chez environ 20% et à une éruption vésiculaire chez moins de 5% des vaccinés en bonne santé.
- Chez le patient immunodéprimé, l'éruption vésiculaire peut survenir jusque chez 50% des vaccinés. La survenue de cette éruption dépend directement de l'importance de l'immunodéficience.
- L'éruption vésiculaire permet la transmission exceptionnelle de la souche virale vaccinale aux contacts réceptifs. La transmission est plus fréquente à partir du vacciné immunodéprimé et peut atteindre dans ces cas 20 à 24 % des contacts familiaux réceptifs. S'il y a transmission de la souche virale vaccinale, la symptomatologie observée est bénigne.
- On n'a jamais décrit jusqu'à maintenant de transmission de la souche virale vaccinale à un contact réceptif en l'absence d'éruption vésiculaire chez le vacciné.
- La souche virale vaccinale peut donner un zona chez le vacciné si une éruption vésiculaire est survenue après l'immunisation. Ce zona est atténué par rapport à celui observé avec le virus sauvage et peut survenir chez 0,85% de tous les vaccinés.

6.4 AUTRES CONSIDÉRATIONS SUR L'USAGE DU VACCIN

6.4.1 Description technique

Le vaccin Varivax™ conserve un titre de 1 500 unités de formation de plaque (Plaque forming units/PFU) ou plus par dose pendant au moins 18 mois lorsqu'il est conservé congelé à ou sous -15°C . Une fois reconstitué (selon les indications du fabricant) et laissé à la température de la pièce pendant 30 minutes ou moins, chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient au moins 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 diploïdes humaines (MRC-5). Le vaccin ne contient aucun agent de conservation (LLCM, 1999).

6.4.2 Exigences d'entreposage et de manipulation

Il est impératif de respecter les consignes de maintien de la chaîne de congélation parce que Varivax™ est le vaccin le plus sensible à la chaleur parmi tous les produits actuellement utilisés dans le calendrier régulier d'immunisation. Il doit être conservé congelé à ou sous -15°C . Le fabricant recommande l'entreposage dans un

congélateur (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 - 8°C). 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 (LLCM, 1999).

- 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 pas recongeler 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 (LLCM, 1999).
- Le vaccin Varivax II™ aura les mêmes caractéristiques que le Varivax™, sauf pour les conditions d'entreposage, où il pourra être conservé réfrigéré entre 2°C - 8°C pendant 90 jours.

6.4.3 Indications

Le Comité consultatif américain en matière d'immunisation (ACIP/Advisory Committee on Immunization Practices) identifie plusieurs indications d'utilisation du vaccin contre la varicelle (CDC, 1996 et CDC, 1999) :

- **Immunsation universelle**
 - ✓ Tous les enfants réceptifs à partir de l'âge de 12 mois;
 - ✓ Toutes les personnes de 13 ans ou plus sans histoire de varicelle antérieure.
- **Immunsation sélective**
 - ✓ le personnel soignant sans histoire de varicelle antérieure ou séronégatif;
 - ✓ les personnes en contact avec des personnes à haut risque de complications (ex. : immunodéprimés);
 - ✓ les personnes vivant dans des milieux où la transmission du VZV est fréquente (ex. : professeurs du niveau primaire, personnel des services de garde, résidents et personnel d'institutions de jeunes);

- ✓ les personnes vivant ou oeuvrant dans des milieux où la transmission peut survenir (ex. : étudiants du secondaire et du collégial, personnel et résidents des institutions carcérales, personnel militaire);
- ✓ les femmes en âge de procréer (celles-ci doivent être invitées à éviter une grossesse dans le mois suivant chaque dose de vaccin);
- ✓ les adolescents et les adultes en contact domestique avec des enfants;
- ✓ les voyageurs internationaux n'ayant pas d'histoire de varicelle.

- **Immunisation postexposition ou dans le contrôle d'éclosions**

Au Canada, le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) recommande un usage moins exhaustif du vaccin, et ne se prononce pas sur la pertinence ou non d'amorcer dès maintenant un programme universel d'immunisation, se contentant d'identifier les éléments à prendre en considération pour prendre une telle décision. L'usage recommandé est basé sur la classification fondée sur les preuves du Groupe canadien sur l'examen médical périodique. Il est résumé dans le tableau suivant :

Recommandations fondées sur les preuves	Qualité des preuves	Fermeté des recommandations
1. Vacciner toute personne réceptive âgée de 12 mois ou plus.	I	A
2. Le vaccin contre la varicelle peut être administré en même temps que le vaccin RRO mais avec une aiguille et une seringue différentes et à un site différent.	I	A
3. Les enfants de 12 mois à 12 ans devraient recevoir une dose de 0,5 mL de vaccin. Les personnes de 13 ans et plus devraient recevoir deux doses de 0,5 mL de vaccin à au moins 28 jours d'intervalle.	II	D
4. Un contrôle sérologique de l'immunité après la vaccination n'est pas recommandé à cause du taux élevé d'immunité conféré par le vaccin.	III	C
5. 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
6. Aucune dose de rappel n'est recommandée pour l'instant.		
7. Il n'est pas nécessaire de reprendre le schéma vaccinal si l'administration de la deuxième dose a été retardée.	III	C
8. Le vaccin contre la varicelle ne devrait pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer qui se font vacciner devraient éviter de devenir enceintes au cours du mois qui suit la vaccination.	III	C

Qualité des preuves

- I- Données provenant d'essais comparatifs randomisés
- II- Données provenant d'autres études épidémiologiques
- III- Opinions d'experts

Fermeté des recommandations

- A = Preuves suffisantes pour inclure
- B = Preuves acceptables pour inclure
- C = Preuves insuffisantes pour inclure ou exclure
- D = Preuves acceptables pour exclure

Le CCNI n'a pas identifié de groupes particuliers pouvant bénéficier prioritairement de l'immunisation contre la varicelle.

6.4.4 Contre-indications

Selon le CCNI (LLCM, 1999) les principales contre-indications sont les suivantes :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'une des composantes du produit, y compris la gélatine ou la néomycine. Toutefois des antécédents de dermite de contact à la néomycine ne constituent pas une contre-indication.
- Personnes immunodéprimées : la contre-indication est relative parce que certaines personnes immunodéprimées pourraient bénéficier d'une immunisation contre la varicelle. S'il est jugé qu'une personne immunodéprimée pourrait bénéficier d'une telle immunisation, celle-ci peut avoir accès au produit dans le cadre d'un projet de recherche.
- Grossesse : parce qu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué dont les effets sur le développement du fœtus ne sont pas connus, il n'est pas recommandé de l'administrer à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer devraient éviter une grossesse dans le mois qui suit la vaccination. Un registre des femmes enceintes vaccinées par inadvertance parce qu'elles croyaient ne pas l'être a été constitué et va permettre d'obtenir plus d'information sur l'effet du vaccin sur le développement du fœtus.

Précautions (LLCM, 1999)

- Transmission de la souche vaccinale : aucun cas de transmission de la souche vaccinale sans qu'il n'y ait eu éruption vésiculeuse, n'a été démontré. Il est recommandé de recouvrir la lésion vésiculeuse. Si cela n'est pas possible, il faut éviter les contacts avec des personnes réceptives à haut risque de complications graves, incluant les personnes immunodéprimées et les nouveau-nés.
- Interaction antagoniste : comme il s'agit d'un vaccin vivant atténué, la capacité immunitaire peut être réduite par l'administration passive d'anticorps (transfusion, plasma, immunoglobulines concentrées [VZIG] ou non). Si le dérivé sanguin a été administré d'abord, le délai à respecter avant la vaccination pourrait aller jusqu'à 10 mois selon le produit utilisé. Si le dérivé sanguin a été administré moins de 14 jours après la vaccination, il serait bon de revacciner après le délai requis. Si le délai était de plus de 14 jours, il n'est pas utile de revacciner.
- Stéroïdothérapie : il y a nécessité de précautions particulières uniquement à partir de la prise régulière de plus de 20 mg/jour de prednisone ou de l'équivalent.

- Maladie fébrile aiguë : une infection bénigne sans fièvre ne constitue pas une contre-indication à la vaccination. Toute maladie fébrile aiguë devrait faire l'objet d'une évaluation avant une vaccination pour évaluer les risques par rapport aux inconvénients liés à l'immunisation.
- Allaitement : il n'y a pas de contre-indication à la vaccination de la mère ou de l'enfant.

7. ÉTUDES ÉCONOMIQUES

C'est habituellement la règle d'effectuer des analyses pour évaluer l'impact économique de la mise en place d'un programme de santé publique et d'immunisation en particulier. Dans le cas de la varicelle, plusieurs études économiques ont été réalisées aux États-Unis (Preblud et coll. 1985; Lieu et coll. 1994; Huse et coll. 1994), en Europe (Beutels et coll. 1996; Coudeville et coll. 1999; Diez Domingo et coll. 1999) et en Océanie (Schuffham et coll. 1999). Les résultats de ces études ne sont pas nécessairement applicables à la situation canadienne et québécoise car il peut exister des différences importantes au niveau de la composition des familles, des aidants naturels, du niveau d'emploi, du montant des revenus, du coût des vaccins et des services de santé. Toutefois, la plupart des analyses de type « coût-efficacité » concordent sur trois points. Premièrement, la partie la plus importante du coût sociétal de la maladie est associée à l'absentéisme des parents qui doivent s'occuper d'enfants atteints de la varicelle. En deuxième lieu, le coût d'un programme d'immunisation systématique des enfants est toujours supérieur aux bénéfices financiers procurés par la réduction des dépenses de santé pour traiter les malades. Troisièmement, le coût d'un programme d'immunisation est inférieur au coût sociétal de la maladie, incluant les coûts indirects liés à l'absentéisme professionnel des malades et de leurs parents et du temps consacré par les aidants naturels pour les soins aux malades. Dans cette section, nous tenterons d'évaluer le coût de la varicelle au Québec, le coût d'un programme universel d'immunisation des enfants et le ratio coût-efficacité d'un tel programme. Ensuite, nous discuterons d'aspects spécifiques, en particulier les stratégies d'immunisation des adolescents et des femmes enceintes, ainsi que les coûts et les bénéfices de l'immunisation en milieu hospitalier.

7.1 COÛT DE LA VARICELLE

Une première étude a été réalisée au Québec, à partir d'un échantillon aléatoire de ménages ayant au moins un enfant âgé de six mois à 12 ans et demi, afin d'estimer les coûts associés aux cas non compliqués de varicelle (De Wals et coll. 1999). Pour toutes les catégories d'âge confondues, le coût total moyen d'un cas non compliqué de varicelle s'établit à 225 \$ CA. Les dépenses directes des ménages (transport, achat de médicaments et frais de gardiennage) représentent 11% du coût total, les dépenses à charge du secteur public 7% (consultations médicales), les coûts indirects liés à l'absentéisme professionnel 38% et le temps de soins 45%. Le coût de la maladie augmente avec l'âge, passant d'un montant inférieur à 200 \$ CA pour les enfants de moins de cinq ans, à près de 700 \$ CA, le coût total moyen est réduit à 125 \$ CA. Ces chiffres sont relativement proches de ceux estimés dans une autre étude canadienne, le coût total variant entre 370 \$ CA chez les enfants âgés de moins de 5 ans et 237 \$ CA chez les enfants âgés de 5 à 9 ans (Law et coll. 1999a). En ce qui concerne les cas compliqués, le coût total moyen a été estimé entre 7 060 \$ CA et 8 398 \$ CA dans une étude faite à partir des cas hospitalisés dans des centres pédiatriques de référence au Canada (Law et coll. 1999b). Par contre, ce coût lié à l'hospitalisation semble être de beaucoup inférieur au Québec selon une étude effectuée récemment au Québec (Rivest, 1999). En effet, le coût moyen d'une hospitalisation dans cette étude est de 2 504 \$ CA et le coût total pour l'ensemble des hospitalisations pour les deux années à

l'étude (1994-1996) s'élève à 2 276 136 \$ CA. Le coût moyen d'une hospitalisation chez un enfant est de 2 345 \$ CA (étendue : 483 \$ CA – 17 252 \$ CA) et chez les adultes de 3 180 \$ CA (étendue : 544 \$ CA – 33 131 \$ CA). La fraction du coût à charge du secteur de la santé est comprise entre 85% et 97%.

À partir de ces données, il est possible d'estimer le coût total de la varicelle au Québec, en supposant que le nombre annuel moyen d'infection est égal à la taille moyenne des cohortes de naissances durant les 10 dernières années (environ 90 000), que 95% des infections sont symptomatiques et que 0,6% des infections résultent en une hospitalisation. On arrive ainsi à un coût sociétal de l'ordre de 23 millions par an, incluant des dépenses de santé de l'ordre de 5 millions pour le secteur public.

7.2 COÛT D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION

Actuellement, le prix d'achat du vaccin est de l'ordre de 60 \$ CA. Comme il n'existe qu'un seul vaccin homologué au Canada, il est peu probable que ce coût puisse être diminué de façon importante dans un avenir proche, même dans le cadre d'un achat massif par les provinces. Au Québec, le coût d'administration d'un vaccin dans un CLSC, incluant le matériel et le temps de travail du personnel infirmier est de l'ordre de 7 \$ CA (De Wals et coll. 1998). Sachant que le vaccin contre la varicelle doit être conservé congelé et nécessite une procédure d'utilisation particulière, il est probable que le coût d'administration sera légèrement supérieur et on peut faire l'hypothèse de 10 \$ CA par dose. Ainsi, les dépenses associées à un programme régulier d'immunisation avec une dose de vaccin qui rejoindrait 95% des 80 000 enfants actuellement âgés d'un an, seraient d'environ 5 millions par an.

L'introduction d'une immunisation systématique des enfants à l'âge d'un an doit s'accompagner d'un rattrapage qui viserait tous les enfants réceptifs jusqu'à 10 ans et qui se ferait idéalement sur une période de cinq ans. Il faudra donc offrir le vaccin à environ 400 000 enfants et on peut supposer que le taux d'acceptation sera de l'ordre de 90%. Le coût du rattrapage serait d'environ 28 millions sur cinq ans. Pour le MSSS, l'introduction d'un programme d'immunisation contre la varicelle serait associée à des dépenses totales de l'ordre de 53 millions durant les cinq premières années.

7.3 RATIO COÛT-AVANTAGES

En préparation de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle, en mai 1999, une étude coût-avantages a été réalisée à partir des données canadiennes disponibles et en explorant quatre scénarios d'utilisation du vaccin (Caro Research, novembre 1999) :

- une dose de vaccin varicelle à l'âge de 12 mois;
- une dose de vaccin varicelle combiné au vaccin RRO à l'âge de 12 mois;
- une dose de vaccin varicelle combiné au vaccin RRO à l'âge de 12 mois et une dose de rappel donnée à l'âge de 18 mois;
- une dose de vaccin varicelle combiné au vaccin RRO à l'âge de 12 mois et une dose de rappel donnée à l'âge de 5 ans.

L'étude a été faite sur une cohorte théorique de 100 000 enfants pendant 70 ans. Le modèle tient compte de la variation de l'incidence de la varicelle par groupe d'âge, des hospitalisations, des séquelles à long terme de la maladie et de la mortalité, ainsi que des coûts pour le système de soins et des coûts indirects incluant l'absentéisme professionnel. Les données des études épidémiologiques et économiques canadiennes ont été utilisées et certains paramètres ont été estimés par un groupe d'experts. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier un à un les paramètres du modèle. Les principales conclusions de l'étude sont les suivantes :

- un programme à une dose de vaccin (varicelle monovalent ou RROV) procure des bénéfices dans une optique sociétale, mais augmente les dépenses à charge du secteur de la santé;
- pour la société, chaque dollar investi dans le programme procure un bénéfice de 1,69 \$ CA;
- pour le secteur de la santé, le ratio coût-bénéfice est inférieur à un (0,62) et le coût net par cas de varicelle prévenu est d'environ 40 \$ CA;
- un rattrapage ne modifie pas de façon significative les indices coût-avantages;
- un programme comprenant deux doses de vaccin est beaucoup moins intéressant, car les coûts sont pratiquement doublés et les avantages sont faibles;
- le prix d'achat du vaccin est le paramètre le plus sensible du modèle et il faudrait que le prix d'achat du vaccin soit inférieur à 35 \$ CA pour que le programme à une dose génère des bénéfices pour le secteur de la santé.

7.4 VACCINATION DES PRÉADOLESCENTS

Une étude économique a été réalisée par Lieu et collaborateurs (1995) pour savoir s'il valait mieux effectuer un dépistage de l'immunité avant de vacciner les préadolescents, en l'absence d'un programme systématique d'immunisation en bas âge. Les paramètres de l'étude concernent les États-Unis et il apparaît qu'il est plus intéressant de vacciner immédiatement tous les enfants entre six et 12 ans qui ont une histoire de varicelle négative ou douteuse. Par contre, chez les enfants entre 13 et 17 ans, il est plus avantageux d'effectuer un dépistage préalable de l'immunité.

7.5 VACCINATION DES FEMMES ENCEINTES

Le dépistage de l'immunité contre la varicelle chez les femmes enceintes ayant une histoire négative ou douteuse a été étudié par Glantz et Mushlin (1998). Les auteurs concluent que cette stratégie n'est pas intéressante d'un point de vue coût-efficacité. Toutefois, elle le deviendrait si la fréquence des expositions était supérieure à 6% des grossesses ou encore, dans le cadre d'un programme systématique de vaccination de tous les adultes réceptifs.

7.6 VACCINATION DU PERSONNEL SOIGNANT

Les coûts associés à la transmission nosocomiale du virus de la varicelle sont importants. Il n'existe malheureusement pas d'étude sur ce sujet au Canada et il faut s'en remettre à celles faites à l'étranger. Weber et collaborateurs (1988) ont évalué les

coûts associés au contrôle de la transmission de la varicelle dans un hôpital universitaire aux États-Unis et l'estimation était de 56 000 \$ US pour l'année 1986. Dans cette étude, la source d'exposition se partageait également entre la varicelle (14 cas) et le zona (13 cas). Si les patients représentaient la principale source d'exposition (78% des cas), le personnel soignant y contribuait également (11% des cas). Tennenberg et collaborateurs (1997) calculent des économies substantielles (45 000 \$ US) en vaccinant les employés réceptifs d'un hôpital (estimé à environ 3% du personnel). Gray et collaborateurs (1997) ont évalué cinq scénarios d'utilisation du vaccin chez le personnel soignant, évaluant entre autres la pertinence d'effectuer des sérologies de dépistage. Le scénario le plus efficace est la recherche systématique d'une histoire de varicelle, de tester les employés ayant une histoire douteuse ou négative et de vacciner les séronégatifs. L'immunisation du personnel soignant réceptif fait l'objet d'une des recommandations de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle où sont intégralement repris les éléments précédents (LLCM, 1999).

7.7 FAITS SAILLANTS DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES

- Les études économiques montrent des bénéfices à l'introduction d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle en tenant compte des coûts directs et indirects (perspective sociétale), en constatant toutefois que la plus grande partie des coûts sont indirects.
- En ne considérant que les coûts directs, l'introduction d'un programme d'immunisation universel contre la varicelle augmenterait les coûts du système de soins, en considérant le coût actuel du vaccin.
- Au Canada, le seuil à partir duquel les coûts directs commencent à être réduits est avec un prix d'achat du vaccin égal ou inférieur à 35 \$/dose.
- Le scénario d'utilisation le plus efficace est celui prévoyant une seule dose vers l'âge d'un an, idéalement en combinaison avec le vaccin RRO déjà prévu, jumelé à un rattrapage des préadolescents réceptifs avant l'âge de 12 ans, sur la base d'une histoire douteuse ou négative de varicelle.
- La recherche systématique du statut immunitaire du personnel soignant par l'histoire de varicelle, la sérologie en cas d'histoire douteuse ou négative et l'immunisation des séronégatifs serait, à court terme, la stratégie permettant les meilleurs bénéfices pour les coûts associés au contrôle des infections.
- Le dépistage systématique de l'immunité chez les femmes enceintes n'est pas une stratégie intéressante d'un point de vue coût-efficacité.

8. OBJECTIFS DE SANTÉ PUBLIQUE ET SCÉNARIOS D'UTILISATION D'UN VACCIN CONTRE LA VARICELLE

8.1 OBJECTIFS D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LA VARICELLE

En tenant compte des données épidémiologiques présentées plus haut, les trois objectifs qui peuvent être visés par un programme d'immunisation contre la varicelle sont :

- réduire la morbidité attribuable à la varicelle;
- réduire l'incidence de la varicelle;
- éliminer la varicelle et le zona.

Sans une volonté mondiale, l'élimination de la varicelle ne pourra pas être réalisée. Comme priorité de santé publique internationale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1998) s'est déjà prononcée à l'effet que l'élimination de la varicelle n'était pas une priorité de santé dans les pays en voie de développement.

En ce sens, compte tenu des caractéristiques de la maladie, du vaccin et de la perception générale dans la population et les soignants, la mise en place d'un programme d'immunisation contre la varicelle se fera par étapes. Le CIQ s'est intéressé à analyser différents scénarios d'utilisation du vaccin contre la varicelle.

8.2 SCÉNARIOS D'UTILISATION D'UN VACCIN CONTRE LA VARICELLE

Trois scénarios ont été analysés, soient :

Scénario 1 :

Statu quo (aucune utilisation du vaccin dans la prévention de la varicelle, usage du VZIG dans la prévention chez les contacts à haut risque et de l'acyclovir dans le traitement des cas)

Scénario 2 :

Immunsation universelle

Option 1 : Utilisation du vaccin congelé actuel

Option 2 : Attendre un vaccin réfrigéré ou combiné

Scénario 3 :

Immunsation sélective systématique intérimaire avec le vaccin congelé actuellement homologué

Scénario 1 : Statu quo (aucune utilisation du vaccin dans la prévention de la varicelle, usage du VZIG dans la prévention chez les contacts à haut risque et de l'acyclovir dans le traitement des cas)

Le pour	Le contre	Le coût annuel
<ul style="list-style-type: none"> • aucun coût additionnel pour la mise en place d'un programme d'immunisation; • en pratique, le scénario le plus facile parce qu'il n'implique aucun effort additionnel. 	<ul style="list-style-type: none"> • inégalité dans l'accès au vaccin puisqu'il ne serait disponible qu'à ceux qui auraient les moyens de le payer; • maintien des complications et des décès potentiels; • aucun changement épidémiologique sur l'impact de la maladie; • maintien des coûts directs et indirects (sociétaux) associés à la maladie; • problème éthique lié au fait qu'il existe un vaccin qui peut avoir un effet bénéfique mais qu'on permet à des cas évitables de survenir; • problème lié au fait qu'il s'agit d'une norme de pratique qui ne serait pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> • coût des hospitalisations : ~ 1,1 M \$ (Rivest, 1999) • coût sociétaux : ~ 25 M \$ (Law, 1998 et De Wals, 1999) • Total : ~ 26 M \$

La question posée par le scénario du statu quo est : Est-ce que la varicelle représente un fardeau sociétal et une morbidité suffisamment significative pour justifier la mise en place de mesures préventives, si elles sont efficaces et disponibles ?

À cette question la réponse est positive et a fait l'unanimité à la Conférence nationale de concertation sur la varicelle. Le CIQ entérine cette position. Il est clair également que la seule façon d'avoir un impact significatif sur l'incidence et la morbidité de la

varicelle est la mise en place d'un programme universel d'immunisation. Cela est d'autant plus vrai qu'il faut pouvoir vacciner le plus tôt possible dans la vie avant l'incidence maximale de la maladie et qu'il faut vacciner tous les enfants, dans la mesure où la grande majorité des enfants qui font des complications, n'ont aucun facteur de risque particulier. Voilà pourquoi une discrimination ou une sélection à priori est impossible. Ces considérations sont à la base de la première prémisse sur laquelle le CIQ s'est entendu.

Prémisse 1

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

D'autre part, le paiement du produit par le bénéficiaire entraînera nécessairement un taux de couverture vaccinale très inférieur aux taux habituels avec l'implication que le fardeau va s'accroître pour les classes défavorisées qui feront la maladie de plus en plus tard.

Scénario 2 : Immunisation universelle

Quelle que soit l'option choisie, le produit actuellement homologué impose quatre contraintes importantes dont il faudra tenir compte dans la prise de décision :

- un vaccin à garder congelé jusqu'au moment de son utilisation;
- un vaccin monovalent qui oblige à donner une injection supplémentaire dans la même séance;
- une perception négative de l'utilité de vacciner contre la varicelle d'au moins 30% de la population générale et 60% du personnel soignant;
- un coût du vaccin beaucoup plus élevé par rapport au seuil d'acceptabilité historique des autorités politiques et qui est d'environ 10 \$/dose ou moins.

Deux questions préalables doivent être répondues avant d'analyser chacune des options :

- 1. Doit-on envisager une primo-immunisation en une seule dose, comme cela est recommandé actuellement dans la monographie et par les organismes consultatifs, ou doit-on envisager dès maintenant une primo-immunisation en deux doses pour contrecarrer les échecs primaires comme cela s'est avéré nécessaire avec le vaccin rougeole ?**

La réponse à cette question a été étudiée dans l'étude coût-bénéfice canadienne (Caro, 1999). L'addition d'une dose de rappel à l'âge de 18 mois ou de 5 ans augmente considérablement les coûts par rapport aux bénéfices épidémiologiques. Il a été

reconnu à la Conférence nationale de concertation que dans la perspective d'une réduction de la morbidité due à la varicelle, l'objectif serait amplement atteint avec un calendrier en une seule dose, tel que recommandé dans les monographies. L'option d'une primo-immunisation en deux doses des enfants âgés de moins de 13 ans ne sera donc pas discutée ici.

Par ailleurs, à partir de l'âge de 13 ans, il est recommandé d'effectuer une primo-immunisation à l'aide de deux doses séparées d'un intervalle d'un mois. Voilà pourquoi un éventuel rattrapage systématique des adolescents réceptifs devrait se faire avant cet âge pour des raisons d'économies. Quant aux adolescents et adultes réceptifs, ils doivent recevoir deux doses, d'où la pertinence et la rentabilité d'effectuer une sérologie en présence d'une histoire de varicelle négative ou douteuse.

2. Au moment de l'introduction d'un programme universel, doit-on effectuer un rattrapage des cohortes précédentes ?

Cette question a été étudiée par l'effet épidémiologique du programme d'immunisation en ajoutant un rattrapage vers l'âge de 12 ans ou en effectuant un rattrapage de masse de tous les enfants entre l'âge d'un an (moment de l'immunisation systématique) et l'âge de 12 ans où se situerait le rattrapage des préadolescents réceptifs (Brisson, 1999). Leur modélisation mathématique basée sur les caractéristiques de la maladie et du vaccin permet de prédire l'évolution de la maladie en fonction des couvertures vaccinales obtenues et des stratégies mises en place. Un programme systématique à l'âge d'un an, sans rattrapage, permet de réduire le nombre de cas, la morbidité globale et les hospitalisations dues à la varicelle. Toutefois, on observe deux pics épidémiques majeurs qui surviendront dans les 15 à 20 ans après l'introduction du programme. L'introduction d'un programme de rattrapage en préadolescence (vers l'âge de 11 ans) ne prévient pas le premier pic épidémique mais permet de prévenir le second. Un rattrapage de masse fait rapidement de tous les enfants entre les âges de un an à 11 ans permettrait de prévenir les deux pics épidémiques, mais à un coût très élevé. À partir de ces données, un troisième scénario de rattrapage a été proposé, celui d'introduire un rattrapage vers l'âge de 5 ans, visite déjà prévue au calendrier régulier donc sans coûts additionnels pour le système, en même temps que le rattrapage à 11 ans, le tout pour une période de cinq ans. L'effet épidémiologique obtenu se situerait probablement entre les deux effets modélisés, à savoir, la réduction, à défaut de la prévention, du premier pic épidémique et la prévention du deuxième pic épidémique.

L'autre raison qui justifie la mise en place d'un volet de rattrapage est le risque calculé de la survenue d'un déplacement épidémiologique d'une cohorte non vaccinée vers l'âge adulte qui pourrait alors être exposée à la varicelle, créant ainsi la possibilité d'une augmentation de la morbidité de la maladie dans ce groupe d'âge, en particulier si la couverture vaccinale reste inférieure à 80%. Pour prévenir cet effet de cohorte, il apparaît particulièrement important de créer un point systématique de vérification du statut immunitaire des préadolescents.

En résumé, les réponses à ces deux questions confirment qu'un programme universel d'immunisation contre la varicelle s'effectuerait en une seule dose vers l'âge d'un an avec, pendant les cinq premières années, un rattrapage systématique des enfants vers

l'âge de 5 ans à la visite prévue au calendrier et vers l'âge de 10 ou 11 ans en préadolescence.

Scénario 2 : Immunisation universelle

Le pour	Le contre	Le coût
<ul style="list-style-type: none"> • C'est la seule stratégie qui permet de réduire l'incidence, la morbidité et les hospitalisations liées à la varicelle et éventuellement liées au zona. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perception de la bénignité de la maladie par le personnel soignant et la population générale; • si produit congelé : coût de gestion et coût du produit; • s'inscrit en compétition avec d'autres priorités de santé publique; • couverture vaccinale pourrait ne pas être suffisante. 	<p>(85 000 naissances/an)</p> <ul style="list-style-type: none"> • vaccin à 50 \$/dose : 4,25 M \$ • vaccin à 35 \$/dose : ~ 3 M \$ • vaccin à 10 \$/dose : ~ 850 000 \$ <p>Programme de rattrapage préadolescent (10 000)</p> <ul style="list-style-type: none"> • vaccin à 50 \$/dose : ~ 500 000 \$ • vaccin à 35 \$/dose : ~ 350 000 \$ • vaccin à 10 \$/dose : ~ 100 000 \$ <p>Le coût du rattrapage dépend de la couverture vaccinale à l'âge d'un an et éventuellement 5 ans et diminuera sur une période de cinq à dix ans.</p>

Option 1 : Utilisation du vaccin congelé actuel

Le pour	Le contre
<ul style="list-style-type: none"> • L'opportunité de commencer à agir sur la morbidité et l'incidence existe dès maintenant; • pourrait répondre aux attentes d'au moins 60% de la population générale; • les bénéfices sociétaux prévus pourraient commencer rapidement; • enlève les inéquités d'accès au vaccin uniquement disponible dans le secteur privé maintenant; • opportunité d'augmenter la capacité en congélateurs des vaccinateurs; • opportunité d'explorer de nouvelles installations pour l'entreposage et l'administration des vaccins; • possibilité d'avoir de meilleurs contrôles des conditions d'entreposage des vaccins. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccins congelés imposent des contraintes sérieuses au programme : <ul style="list-style-type: none"> ✓ coûts de l'installation et de la vérification d'une chaîne de congélation; ✓ possibilité d'augmenter les pertes de vaccin; ✓ problème de l'envoi des vaccins en régions éloignées; ✓ difficultés de fournir des congélateurs aux médecins en cabinets privés; ✓ peut influencer la couverture vaccinale et la rendre inégale sur l'ensemble du territoire; ✓ peut causer des échecs primaires si le vaccin est mal entreposé; ✓ peut générer des résistances à participer au programme; ✓ peut s'avérer un investissement sérieux pour une courte période de temps si un vaccin réfrigéré devient disponible; ✓ l'utilisation du vaccin congelé pourrait retarder le développement d'un vaccin plus facile d'usage.

Option 2 : Attendre un vaccin réfrigéré ou combiné

Le pour	Le contre
<ul style="list-style-type: none"> • Coûterait moins cher à court terme; • permettrait de mieux tenir compte des autres priorités des programmes d'immunisation et de répartir les coûts; • permettrait des bénéfices sur les coûts directs de la maladie; • il existe moins de risque d'échecs primaires; • favorise une meilleure couverture vaccinale et donc moins de risque de déplacement épidémiologique de la maladie; • infrastructure déjà en place; • facilite la participation de tous les vaccinateurs actuels; • meilleure équité dans l'accès au vaccin; • moins de perte de vaccin; • si RROV, meilleure acceptation par les parents et les vaccinateurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin non disponible présentement mais prévisible en 2000 (pour la forme réfrigérée) et d'ici cinq ans (pour la forme combinée au RRO); • retard dans la réduction de l'incidence, de la morbidité et des hospitalisations liées à la varicelle; • pourrait ne pas être moins cher que le vaccin congelé; • vaccin non combiné pourrait exiger deux injections à la même visite, ce qui pourrait influencer à la baisse la couverture vaccinale; • impatience du public qui souhaiterait avoir accès à l'immunisation; • inégalité d'accès au vaccin en attendant le début du programme; • persistance des complications et des décès avant l'introduction du programme.

Scénario 3 : Immunisation sélective systématique intérimaire avec le vaccin congelé actuellement homologué

Il s'agit ici d'une situation intermédiaire entre les deux premiers scénarios qui peut constituer une première étape vers la mise en place d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle. En effet, il permet d'utiliser le produit actuellement homologué en vue de prévenir les complications les plus sévères survenant chez l'adolescent et l'adulte, de mettre en place l'infrastructure du programme de rattrapage prévu en préadolescence, et d'offrir la vaccination aux personnes les plus à risque et là où les conséquences peuvent être particulièrement importantes. Il s'agit de tirer le meilleur parti possible du produit actuellement disponible pour éventuellement, dès

qu'un produit réfrigéré ou combiné sera disponible, introduire le volet universel chez le très jeune enfant.

Contrairement au programme universel, le bénéfice visé ici n'est pas d'abord populationnel mais individuel. Il viserait les personnes réceptives suivantes :

- de façon systématique, les préadolescents (vers l'âge de 10 ans) réceptifs, c'est-à-dire ayant une histoire douteuse ou négative de varicelle;
- le personnel soignant réceptif, y compris les étudiants stagiaires du domaine de la santé (voir discussion à la section 4.3);
- de façon opportuniste, tout adulte réceptif, notamment les femmes en âge de procréer;
- les personnes vivant avec des personnes immunodéprimées.

Scénario 3 : Immunisation sélective systématique intérimaire avec le vaccin congelé actuellement homologué

Le pour	Le contre	Le coût
<ul style="list-style-type: none"> • Permettrait l'introduction rapide d'une première étape vers un programme universel d'immunisation contre la varicelle; • permettrait l'utilisation du vaccin actuellement homologué; • permettrait de cibler les groupes de personnes les plus à risque de complications sévères; • serait justifiable et acceptable auprès de la population, du personnel soignant et des décideurs; • le coût du programme serait relativement peu élevé; • seul scénario permettant des bénéfices financiers au système de soins (Beutels, 1996); • correspond à la mise en place du programme de rattrapage chez les préadolescents, qu'il faut de toutes façons avoir au moment de l'introduction du programme universel à l'âge d'un an; • permettrait encore plus facilement d'éviter le risque du premier pic épidémique 15 à 20 ans après l'introduction de la vaccination universelle. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite une stratégie pour rejoindre les groupes à risque qui sont généralement plus difficiles à rejoindre de façon systématique; • retard dans les bénéfices sociétaux offerts par le programme universel; • l'utilisation du produit congelé offre les contraintes liées au maintien de la chaîne de congélation; • problème d'envoi du vaccin dans les régions éloignées persiste; • persistance de l'inéquité dans l'accessibilité au vaccin; • les complications de la maladie persistent chez les personnes non ciblées par le programme; • aucun changement notable dans l'épidémiologie de la maladie. 	<p>Les deux groupes les plus importants sont les préadolescents et le personnel soignant. À partir des pourcentages de réceptivité (préadolescents : 10% à 10 ans de 85 000 naissances = 8 500, personnel soignant : 3% de 300 000 = 9 000, soit environ 20 000 personnes la première année dont la moitié adultes [deux doses]).</p> <p>Première année :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 000 personnes = 30 000 doses X 50 \$/dose = 1,5 M \$ • X 35 \$/dose = 1 M \$ • X 10 \$/dose = 300 000 \$ <p>Plus coût des tests de dépistage</p> <p>Années subséquentes : Pour le personnel soignant, il ne reste que les nouveaux employés; on pourrait donc estimer les coûts à la moitié des chiffres ci-haut sur une base annuelle.</p>

Sur une base de couverture de 90% des groupes ciblés, on pourrait grossièrement espérer réduire après trente ans d'un tel programme, environ 20% du nombre d'hospitalisations totales liées à la varicelle, soit entre 80% et 90% des hospitalisations survenant présentement entre 10 et 40 ans. L'effet populationnel serait donc marginal. Il s'agit clairement d'une stratégie intérimaire offrant des bénéfices individuels aux personnes vaccinées et permettant l'introduction par étape d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle.

Après avoir longuement discuté des scénarios d'utilisation du vaccin et les critères d'introduction d'un programme d'immunisation contre la varicelle, le CIQ est en accord avec les critères d'introduction d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle proposés et adoptés lors de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle (RMTC, 1999) et en fait sa deuxième prémisse.

Prémisse 2 :

Critères d'introduction d'un programme d'immunisation contre la varicelle :

1- Considérations fondamentales :

- la disponibilité d'un vaccin sécuritaire;
- la disponibilité d'un vaccin efficace;
- la disponibilité d'un vaccin présentant un bénéfice individuel;
- un fardeau de la maladie justifiant de considérer la mise en place d'un programme;

2- Critère absolu :

- l'accessibilité gratuite au programme;
- la capacité d'atteindre une couverture vaccinale supérieure à 90% dans les populations ciblées*.

3- Critères relatifs :

- la disponibilité d'un produit réfrigéré;
- la disponibilité d'un produit combiné;
- un coût du produit comparable au coût des autres produits immunisants utilisés dans le calendrier régulier d'immunisation des enfants**.

* Le coût de couverture vaccinale à 90% est basé sur l'analogie avec le programme d'immunisation contre la rougeole. Vraisemblablement, la circulation du virus sauvage serait pratiquement éliminée, réduisant d'autant le risque pour les non vaccinés d'être exposés.

** Le coût du produit est un critère relatif dans une vision de santé publique. Toutefois, ce critère pourrait être perçu comme absolu à partir de critères administratifs ou politiques.

Sur la base des travaux de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle, des données disponibles dans la littérature et au Québec et des prémisses adoptées par le Comité sur l'immunisation du Québec, celui-ci recommande :

Recommandation 1

Qu'un programme universel d'immunisation contre la varicelle soit mis en place au plus tard en 2005, en tenant compte des prérequis et des critères d'introduction décrits ci-haut.

Cette date a fait l'objet d'une recommandation formelle de la conférence canadienne de concertation. De plus, il est préférable qu'il n'y ait pas trop de décalage entre l'introduction du programme dans les différentes provinces canadiennes pour éviter que les provinces sans programme de vaccination ne contribuent à une réintroduction fréquente et systématique dans les provinces qui seront en cours d'implantation du programme, diminuant ainsi les bénéfices attendus dans le court terme.

Recommandation 2

Que le programme d'immunisation universel soit offert au plus jeune âge possible pour prévenir le maximum de cas, soit dès l'âge d'un an, en une seule dose donnée en même temps que le vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

Recommandation 3

Qu'un programme de rattrapage d'une durée de 5 ans soit mis en place au même moment que le programme universel, avec un premier volet à l'entrée scolaire vers l'âge de 5 ans avec le rappel vaccinal prévu à cet âge et un deuxième volet en préadolescence, vers l'âge de 10 ans, vraisemblablement jumelé au programme d'immunisation contre l'hépatite B en milieu scolaire. Ce rattrapage est nécessaire pour prévenir la survenue d'épidémies subséquentes et la création d'une cohorte à risque d'adultes et d'adolescents.

Recommandation 4

Qu'en attendant la mise en place d'un programme universel, le produit congelé actuellement homologué (et à plus forte raison si un produit réfrigéré était disponible) soit offert aux adolescents et adultes réceptifs dans le cadre d'un programme de santé publique visant la protection individuelle de personnes à risque appartenant aux groupes suivants par ordre de priorité :

- **Les personnes vivant avec des personnes immunodéprimées.**
- **Le personnel soignant réceptif (y compris les stagiaires du domaine de la santé). On devrait viser prioritairement le personnel soignant réceptif en contact direct avec des enfants (hôpitaux pédiatriques, urgences générales et pédiatriques) ou avec des personnes immunodéprimées.**
- **Les jeunes réceptifs avant l'âge de 13 ans. Cette offre systématique correspond à la première étape d'un programme universel d'immunisation et à la mise en place du filtre systématique tardif du programme de rattrapage.**
- **Certains groupes d'adultes réceptifs, en particulier ceux travaillant dans les milieux suivants (par ordre de priorité) :**
 - ✓ **centres de la petite enfance et garderies en milieu familial;**
 - ✓ **écoles primaires;**
 - ✓ **écoles secondaires.**

Il est important de noter qu'un effort considérable a été fait pour documenter l'impact épidémiologique chez les adultes de l'introduction d'un programme de vaccination. Une équipe de Québec, avec un financement fédéral et local, a travaillé avec les spécialistes britanniques en modélisation pour préciser et améliorer les modèles existants. La démonstration a été faite qu'il n'y avait pas de risque d'une augmentation de la morbidité globale avec les différents scénarios envisagés (voir 7.2). Dans le scénario où il n'y aurait aucune forme de rattrapage et que la couverture vaccinale chez les nourrissons serait sous les 80%, il y aurait une diminution globale des hospitalisations mais une certaine augmentation dans le long terme des hospitalisations chez les adultes, par un facteur de 2 à 3 dans le pire scénario.

Recommandation 5

Que la procédure d'identification des personnes réceptives soit :

- **Avant l'âge de 13 ans : une histoire clinique de varicelle négative ou douteuse sans épreuve sérologique.**
- **À partir de 13 ans : une histoire clinique de varicelle négative ou douteuse avec un résultat sérologique négatif.**

Toutefois, la question de la sérologie préalable chez les préadolescents devra être réévaluée à la lumière des études récentes montrant que 2/3 des préadolescents avec histoire négative ou douteuse de varicelle seraient vaccinés inutilement, parce que déjà naturellement immuns.

Recommandation 6

Que toute visite médicale soit l'occasion d'offrir l'immunisation contre la varicelle à tout adulte et adolescent réceptif pour prévenir les complications sévères qui surviennent plus fréquemment à cet âge.

8.3 UTILISATION DU VACCIN CONTRE LA VARICELLE DANS LE CONTRÔLE D'ÉCLOSIONS

Il a été démontré que le vaccin, s'il est administré dans les cinq jours après un contact infectant, peut prévenir l'infection ou, à tout le moins, réduire la sévérité de la maladie (Asano, 1977, Salzman, 1998). De plus, le vaccin a été utilisé dans des milieux où persistaient des éclosions. Cette question a fait l'objet de discussions à la Conférence nationale de concertation sur la varicelle. Il a été finalement convenu d'effectuer du contrôle d'éclosions uniquement après l'introduction d'un programme universel d'immunisation, lorsque les résultats du programme permettront d'envisager l'élimination de la varicelle. À cet effet, le CIQ recommande :

Recommandation 7

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

9. OPÉRATIONNALISATION D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LA VARICELLE

Les principaux éléments dont il faudra tenir compte lors de l'implantation d'un programme seront :

- la mise en place d'un projet-pilote pour valider les aspects opérationnels du programme avant de le généraliser à l'ensemble du territoire;
- compte tenu du niveau faible à modéré des connaissances de la population générale et du personnel soignant, la préparation d'un programme de promotion et d'information sera cruciale;
- la surveillance, tant de la maladie, des manifestations cliniques liées dans le temps à l'immunisation que de la couverture vaccinale devra être planifiée;
- le contrôle de qualité de la gestion du produit sera aussi important, en particulier la qualité de la chaîne de congélation et le contrôle des pertes de vaccin, compte tenu de son prix;
- enfin, aux fins d'évaluation de la réceptivité à l'infection, les épreuves sérologiques de l'infection varicelleuse devront être accessibles sur l'ensemble du territoire.

En regard de ces éléments opérationnels, le CIQ recommande :

Recommandation 8

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

Recommandation 9

Qu'un programme d'information sur la varicelle et de promotion de l'immunisation soit planifié et mis en application auprès des professionnels de la santé et de la population générale, avec les outils appropriés, avant et pendant la mise en place d'un programme d'immunisation contre la varicelle.

Recommandation 10

Qu'un programme de surveillance de la varicelle et du zona et de leurs complications, de la couverture vaccinale et des manifestations cliniques liées dans le temps à l'immunisation soit mis en place pour permettre l'adaptation du programme d'immunisation en fonction des données épidémiologiques obtenues par le programme de surveillance et des objectifs de santé publique visés.

En matière de surveillance, la Conférence nationale de concertation sur la varicelle a émis 13 recommandations pertinentes sur le sujet qui devraient servir de base à la consolidation des activités de surveillance de l'infection par le virus varicelle-zoster (LLCM, 1999).

Recommandation 11

Qu'un mécanisme de contrôle de la qualité du maintien de la chaîne de congélation soit mis en place pendant la période d'usage d'un vaccin congelé, le cas échéant.

Le vaccin contre la varicelle étant le seul vaccin nécessitant d'être conservé congelé, les risques d'erreur sont plus grands que pour les autres vaccins. Cette recommandation ne s'appliquerait plus advenant l'introduction d'un vaccin présentant les mêmes caractéristiques de conservation que les autres.

Parmi les éléments à prendre en considération, citons notamment :

- la disponibilité de congélateurs aptes à maintenir le vaccin à une température de -15°C ;
- la disponibilité d'un système de monitoring approprié;
- la disponibilité d'un système de transport apte à maintenir le vaccin à une température de -15°C ;
- la formation appropriée de tous ceux qui auront à manipuler le vaccin;
- une attention particulière au contrôle des pertes de vaccin, compte tenu du coût de celui-ci;
- une disponibilité généralisée de glace sèche.

Recommandation 12

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

L'introduction de la vaccination contre la varicelle va sans doute augmenter la demande de détermination du statut sérologique, en particulier chez les adultes n'ayant pas d'histoire de varicelle et chez qui l'administration du vaccin est indiquée. Huit régions n'avaient pas la capacité d'effectuer ces tests au moment de la rédaction de ce rapport. Une modalité appropriée tenant compte des besoins de chaque région et du réseau de services de laboratoire devrait être mise en place pour répondre à cette demande prévisible et justifiée.

10. QUESTIONS DE RECHERCHE

Plusieurs questions touchant le virus varicelle-zoster et ses manifestations, ainsi que le vaccin, demeurent encore maintenant sans réponse. Quelques-unes de ces questions sont :

10.1 SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

- Quelle est la durée de l'immunité offerte par la vaccination et y aura-t-il nécessité d'administrer des doses de rappel ?
- Est-elle aussi longue que celle de l'infection naturelle ?
- Verrons-nous des infections acquises tardivement dans la vie chez des vaccinés ?
- Quelle sera l'intensité des infections survenant chez les vaccinés ?
- Quel sera l'effet de la vaccination sur la survenue du zona chez les vaccinés ?
- Y a-t-il risque de réversion de virulence de la souche vaccinale ?
- La transmission de la souche vaccinale est-elle dangereuse dans certains groupes de personnes (ex. : immunodéprimés et femmes enceintes) ?
- Quels seront les effets secondaires du vaccin ? Certains seront-ils dangereux ?
- Si les programmes d'immunisation amènent une interruption de la circulation du virus sauvage, quel sera l'effet de ce phénomène sur l'immunité à long terme contre l'infection ?

10.2 SUR LE PLAN ÉPIDÉMIOLOGIQUE

- Quel sera l'effet des programmes d'immunisation sur le comportement épidémiologique du virus varicelle-zoster sauvage ?
- Est-ce que des couvertures vaccinales faibles mèneront à l'augmentation de l'incidence de la varicelle chez les adultes ?

10.3 SUR LE PLAN OPÉRATIONNEL

- Est-ce que la très grande sensibilité à la chaleur de la souche virale vaccinale sera responsable d'une augmentation des échecs primaires à la vaccination à cause d'un maintien inadéquat de la chaîne de congélation ?
- Est-ce que l'ajout de ce programme d'immunisation augmentera le nombre de visites chez le professionnel de la santé à cause de la réticence des professionnels et des parents à donner plus d'une injection à la même visite ?
- Est-ce que les parents accepteront que ce vaccin soit administré à leur enfant ? Et si oui, dans quelle proportion ?
- Comment réagiront les antivaccinalistes à la mise en place d'un tel programme ?

Toutes ces questions ne trouveront pas nécessairement une réponse rapide. Toutefois, plusieurs recherches devront être envisagées autour de la mise en place d'un

programme universel d'immunisation contre la varicelle. Voilà pourquoi le CIQ recommande certains sujets de recherche qui lui apparaissent prioritaires :

Recommandation 13

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

- la vaccination des personnes immunodéprimées pour lesquelles le vaccin n'est pas homologué présentement;
- le suivi sérologique d'une cohorte de vaccinés dans le but de documenter la réduction de l'immunité contre la varicelle en situation de baisse importante de la circulation du virus sauvage et pour déterminer l'indication ou non d'une dose de rappel à l'âge adulte;
- études plus approfondies sur le zona, notamment pour établir les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints, mesurer l'impact de la maladie sur les patients et le système de soins et évaluer les complications et les hospitalisations;
- la réceptivité des populations migrantes en provenance des zones tropicales, là où l'incidence de la varicelle est reconnue comme moins importante;
- l'évolution des attitudes et des croyances sur la maladie et le vaccin dans la population générale et chez les professionnels de la santé;
- la surveillance de l'épidémiologie de la varicelle en relation avec la grossesse.

11. CONSIDÉRATIONS FUTURES

On étudie présentement la possibilité d'utiliser le vaccin contre la varicelle chez les personnes de plus de 50 ans, dans le but de prévenir la survenue du zona. Cette utilisation possible est basée sur l'observation que l'un des éléments que l'on croit associé à la réactivation du virus de la varicelle est la perte de l'immunité cellulaire avec le temps. La circulation intense du virus sauvage et la faible fréquence observée du zona chez les personnes âgées en contact avec des enfants faisant de la varicelle font croire que l'exposition au virus vaccinal de façon systématique à l'âge adulte pourrait stimuler la mémoire immunitaire cellulaire et ainsi réduire la survenue du zona. Cette recherche est en cours présentement. Les résultats de cette étude pourraient amener des modifications au programme d'immunisation par l'introduction de doses de rappel à l'âge adulte.

12. CONCLUSION

Nous concluons que le vaccin congelé contre la varicelle, actuellement homologué, correspond à un produit de première génération dont l'usage est justifié dans le cadre d'un programme sélectif, première étape vers la mise en place d'un programme universel d'immunisation contre la varicelle. Au fur et à mesure que des améliorations technologiques permettront une conservation du vaccin aux températures de réfrigération, une combinaison avec un vaccin multivalent déjà existant et une réduction du coût du vaccin, il sera possible d'élargir le programme d'immunisation pour poursuivre des objectifs de santé publique plus importants, pouvant aller jusqu'à l'élimination de la varicelle. Une telle stratégie d'élimination ne serait toutefois possible que dans la mesure où le produit serait utilisable et efficace à agir dans l'autre réservoir populationnel du virus : les personnes âgées souffrant du zona.

Le principe de l'utilisation d'un vaccin pour prévenir la varicelle étant scientifiquement justifié et acquis, il faut maintenant consentir l'investissement requis de ressources et fixer l'échéancier d'introduction de l'usage du produit.

13. RÉFÉRENCES

Alter SJ, Hammond JA, McVey CJ, Myers MG. Susceptibility to varicella-zoster virus among adults at high risk for exposure. *Am J Infect Control* 1986; 7:448-451.

Anderson JD, Bonner M, Scheifele DW, Schneider BC. Lack of spread of nosocomial varicella in a pediatric hospital with negative pressure ventilated patient rooms. *Am J Infect Control* 1985; 6:120-121.

Arbeter AM, Starr SE, Preblud SR, Ihara T, Paciorek PM, Miller DS, Zelson CM, Proctor EA, Plotkin SA. Varicella vaccine trials in healthy children : a summary of comparative and follow-up studies. *AJDC* 1984; 138:434-438.

Arbeter AM, Granowetter L, Starr SE, Lange B, Wimmer R, Plotkin SA. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Ped* 1990; 85(3):338-344.

Arbeter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Inf Dis Clin N Am* 1996; 10(3):609-615.

Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microb Rev* 1996; 9:361-381.

Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with varicella vaccine. *Ped* 1977; 59:3-7.

Asano Y, Iwayama S, Miyata T. Spread of varicella in hospitalized children having no direct contact with an indicator zoster case and its prevention by a live vaccine. *Biken J* 1980; 23:157-61.

Asano Y, Nagai T, Miyata T, Yazaki T, Ito S, Yamanashi K, Takahashi M. Long-term protective immunity of recipients of the Oka strain of live varicella vaccine. *Ped* 1985; 75(4):667-671.

Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, Tsuzuki K, Ito S. Experience and reason : twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Ped* 1994; 94(4):524-526.

Asano Y. Varicella vaccine : the japanese experience. *JID* 1996; 174(Supp 3):S310-313.

Balfour, JJ. Antiviral drugs. *NEJM* 1999; 340:1255-1268.

Baltimore RS. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit. *Yale J Biol Med* 1984; 57:185-97.

Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, Reisinger KS, Blatter MM, Wellman CO, Chartrand SA, Cho I, Ngai A, White CJ. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Ped* 1993; 92(6):833-837.

Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *JID* 1996; 174(Supp 3):S335-S341.

Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, Coplan P, Sharrar R, Guess H. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Ped Inf Dis J* 1999; 18(12):1041-1046.

Bogger-Goren S, Baba K, Hurley P, Yabuuchi H, Takahashi M, Ogra PL. Antibody response to varicella-zoster virus after natural or vaccine-induced infection. *JID* 1982; 146(2):260-265.

Boulianne N, Duval B, De Serres G, Gravel D, Massé R. History of varicella in children aged 8 to 10 years old and the perception of parents of the usefulness of the varicella vaccine. Centre de santé publique de Québec. National immunization conference – Calgary, poster session, décembre 1998.

Boulianne N, Dionne M, Duval B, De Serres G, Valiquette L, Carsley J, Guillemette F, Lavoie F. Étude sur les connaissances, croyances et attitudes des parents québécois à l'égard de la vaccination. Centre de santé publique de Québec, Direction régionale de la santé publique de Montréal-Centre, Direction régionale de la santé publique de Mauricie-Centre-du-Québec. Analyse préliminaire, 15 avril 1999.

Boulianne N, Duval B, De Serres G, Deceuninck G, Dionne M, Carsley J, Valiquette L, Massé R. The opinions of Québec parents and vaccinators on the usefulness of chickenpox vaccine. Soumis pour publication au CAMJ, 1999.

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, DeSerres G. Epidemiology of varicella in Canada before and after mass vaccination. Conférence nationale de concertation sur la varicelle, Montréal, mai 1999.

Brunell PA, Geiser CF, Novelli V, Lipton S, Narkewicz S. Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia. *Ped* 1987; 79(6):922-927.

Caro J, Bentsi-Enchill A, De Wals P, Law B, Robert Y, Battista R, Lance JM. Varicella vaccination : economic evaluation of possible Canadian programs. Report to Health Canada, 1999, 60 p.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45(RR-11):36 p.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella : updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999; 48 (RR-6):5 p.

Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in varicella-zoster infection. Ann Int Med 1999; 130:922-932.

Coudeville L, Paire F, Lebrun T, Saily JC. The value of varicella vaccination in healthy children : cost-benefit analysis of the situation in France. Vaccine 1999; 17:142-151.

Dennehy PH, Saracen CL, Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory tract infection. Ped. 1994; 94(4):514-16.

De Wals P, Guay M, Drapeau J, St-Hilaire, Hébert R, Pépin J, Spika J, Béland R. Coût-efficacité et coût-utilité d'un programme d'immunisation contre le pneumocoque au Québec. Montréal : Conseil d'évaluation des technologies en santé du Québec, 1998, 71 p.

De Wals P, Blackburn M, Guay M, Bravo G, Blanchette D, Douville-Fradet M. Fardeau de la varicelle pour les familles au Québec - Enquête auprès d'un échantillon représentatif des ménages. Centre de recherches cliniques. Centre universitaire de santé de l'Estrie. Mai 1999.

Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M, Arvin AM. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. Ped 1991; 87(2):166-170.

Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. Vaccine 1999, 17:1306-1311.

Dionne M, Boulianne N, Laflamme N, Valiquette L, Carsley J, Duval B, De Serres G. Étude sur les connaissances, attitudes et pratiques des vaccinoteurs québécois à l'égard de la vaccination primaire. Centre de santé publique de Québec, Direction régionale de la santé publique de Montréal-Centre, 30 novembre 1998.

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

Enders G. Varicella-zoster virus infection in pregnancy. Prog Med Virol 1984; 29:166.

Feder HM. Treatment of adult chickenpox with oral acyclovir. Arch Int Med 1990; 150:2061-2065.

Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. J Hosp Infect 1990; 15:347-51.

Garner JS. Guidelines for isolation precautions in hospitals. Infect Cont Hosp Epid 1996; 17:54-80.

Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *JID* 1988; 158(1):132-137.

Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *NEJM* 1989; 320(14):892-897.

Gershon AA, Chickenpox, measles and mumps in Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4^e éd., Philadelphia, Saunders, 1995 :566-91.

Gershon AA, LaRussa P. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Inf Dis Clin N Am* 1996; 10(3):583-594.

Gershon AA, LaRussa P. Varicella vaccine. *Ped* 1998 :248-249.

Glantz JC, Mushlin AI. Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening. *Obstet Gynecol* 1998, 91:519-28.

Gray AM, Fenn P, Weinberg J, Miller E, McGuire A. An economic analysis of varicella vaccination for health care workers. *Epid Inf* 1997; 119:209-220.

Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents : a population-based study. *Ped* 1985; 76:512-517.

Gustafson TL, Lavelly GB, Brawner ER, Hutcheson RH, Wright PF, Schaffner W. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Ped* 1982; 70:550-556.

Gustafson TL, Shehab Z, Brunell PA. Outbreak of varicella in a newborn intensive care nursery. *Am J Dis Child* 1984; 138:548-550.

Haiduven-Griffiths D, Fecko H. Varicella in hospital personnel : a challenge for the infection control practitioner. *Am J Infect Control* 1987; 15:207-211.

Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J of Epid* 1994; 140(2):81-104.

Hammerschlag MR, Gershon AA, Steinberg SP. Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine. *JID* 1989; 160:535-537.

Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine : a study in children with leukemia. *NEJM* 1991; 325(22):1545-1550.

Hawrami K, Breuer J. Analysis of United Kingdom wild-type strains of varicella-zoster virus : differentiation from the Oka vaccine strain. *J Med Virol* 1997; 53:60-62.

Huse DM, Cody Meissner H, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox : an analysis of benefits and costs. *J Ped* 1994; 124:869-874.

Hyams PJ, Stuewe MCS, Heitzer V. Herpes zoster causing varicella (chickenpox) in hospital employees : cost of a casual attitude. *Am J Infect Control* 1984; 12:2-5.

Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997; 278(18):1495-1499.

Johnson CE, Shurin PA, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. Live attenuated varicella vaccine in healthy 12 to 24 month-old children. *Ped* 1988; 81(4):512-518.

Johnson CE, Kumar ML, Rome LP, Fattlar DC, Stancin T. Varicella antibody persistence and reinfections six years post-vaccination. *Ped Res* 1992; 31:165A (abstract 977).

Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Ped* 1997; 100(5):761-766.

Josephson A, Gombert ME. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *JID* 1988; 158:238-241.

Josephson A, Karanfil L, Gombert ME. Strategies for the management of varicella-susceptible healthcare workers after a known exposure. *Infect Control Hosp Epid* 1990; 11:309-313.

Krasinski K, Holzman RS, LaCouture R, Florman A. Hospital experience with varicella-zoster virus. *Infect Control* 1986; 7:312-316.

Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, Provost PJ, Watson BA, Starr SE, Plotkin SA. Oka/Meck varicella vaccine in healthy children : final report of a two-year efficacy study and seven-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9:643-647.

Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax™) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995; 13:967.

Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). Déclaration sur l'usage recommandé du vaccin antivaricelleux du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI). *RMTC* 1999; 25(DCC-1):16 p.

Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM). Recommandations de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle, Montréal, Québec, 5-7 mai 1999. *RMTC* 1999; 25S5:30 p.

Laboratoires Merck Frosst. Monographie du vaccin Varivax™. 1998.

Laboratoires SmithKline Beecham. Monographie du vaccin Varilrix™. 1996.

LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children : results of collaborative studies in the United States and Canada. *JID* 1996; 174(Supp 3):S320-S323.

Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, MacDonald N, Dery P, Vaudry W, Mills E, Halperin S, Michaliszyn A. Cost of chickenpox in Canada : Part I. Cost of uncomplicated cases. *Pediatrics* 1999a, 104:1-6.

Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, McCormick J, Riviere M. Cost of chickenpox in Canada : Part II. Cost of complicated cases and total economic impact. *Pediatrics* 1999b, 104:7-14.

Leclair JM, Zaia JA, Levine MJ, Congdon RG, Goldmann DA. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *NEJM* 1980; 302:450-453.

Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran Me, Shinefield HR, Holmes SJ, Wharton M, Washington AE. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271(5):375-381.

Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME, Black SB, Shinefield HR. Cost-effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Ped* 1995; 95(5):632-638.

Lipton SV, Brunell PA. Management of varicella exposure in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1989; 261:1782-1784.

Long SS. Toddler-to-mother transmission of varicella-vaccine virus : how bad is that ? *J Ped* 1997; 131:10-12.

Lydick E, Kuter BJ, Zajac BA, Guess HA. Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukemia who received Oka/Merck varicella vaccine. *Vaccine* 1989; 7:549-553.

Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *JID* 1996; 174(Supp.3):S324-S329.

Meyers JD, MacQuarrie MB, Merigan TC, Jennison MH. Nosocomial varicella : part 1 – outbreak in oncology patients at a children's hospital. *West J Med* 1979; 130:196-199.

Morens DM, Bregman DJ, West CM. An outbreak of varicella-zoster virus infection among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980; 93:414-419.

Mori C, Takahara R, Toriyama T, Nagai T, Takahashi M, Yamanashi K. Identification of the Oka strain of the live attenuated varicella vaccine from other clinical isolate by molecular epidemiologic analysis. *JID* 1998; 178:35-38.

Myers MG, Rasley DA, Hierholzer WJ. Hospital infection control for varicella zoster virus infection. *Ped* 1982; 70:199-202.

Nowgesic E, Skowronski D, King A, Hockin J. Coûts directs attribués à la varicelle et au zona en Colombie-Britannique. *RMTC* 1999; 25(11):100-104.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vaccins antivarielleux. *REH* 1998; 73:241-248.

Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnerfeld A, Meschino W et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330:901-905.

Poulin M. Levée de la mesure d'exclusion des enfants atteints de varicelle en milieu de garde ou en milieu scolaire. Avis du directeur de la protection de la santé publique. *Le Médecin du Québec* 1998; 33(4):22.

Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgraduat Med J* 1985; 61(Supp 4):17-22.

Preblud SR. Nosocomial varicella : worth preventing but how ? *Am J P Health* 1988; 78:13-15.

Rivest P, Bédard L, Valiquette L, Mills E, Lebel M, Lavoie G, Carsley J. Analyse descriptive des complications associées à la varicelle chez les patients hospitalisés au Québec (1^{er} avril 1994 au 31 mars 1996). Direction de la santé publique de Montréal-Centre, avril 1999.

Robert Y. Épidémiologie du virus varicelle-zoster et analyse des critères décisionnels en vue de l'utilisation d'un vaccin contre la varicelle au Québec. Thèse de maîtrise en sciences biomédicales (épidémiologie clinique). Université de Montréal, juin 1998.

Saddier P, Floret D, Guess HA, Dürr F, Peyrieux JC, Weber DJ, Plotkin SA. Cost of varicella in France : a study in day care centers. *JID* 1998; 178 (Suppl 1):S58-S63.

Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg SP, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Ped* 1997; 131(1)part 1:151-154.

Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Ped Inf Dis J* 1998; 17(3):256-257.

Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital room. *JID* 1994; 169:91-94.

Sayre MR, Lucid EJ. Management of varicella-zoster virus-exposed hospital employees. *Ann Emerg Med* 1987; 16:421-424.

Scuffham P, Devlin N, Eberhartt-Phillips J, Wilson-Salt R. The cost-effectiveness of introducing a varicella vaccine to the New Zealand immunisation schedule. *Social Science Med* 1999, 49:763-779.

Shehab ZM, Brunell PA. Susceptibility of hospital personnel to varicella-zoster virus. *JID* 1984; 150:786.

Stover BH, Cost KM, Hamm C, Adams G, Cook LN. Varicella exposure in a neonatal intensive care unit : case report and control measures. *Am J Infect Control* 1988; 16:167-172.

Takahashi M, Kamiya H, Baba K, Asano Y, Ozaki Y, Horiuchi K. Clinical experience with Oka live varicella vaccine in Japan. *Postgrad Med J* 1985; 61(Supp. 4):61-67.

Takahashi M. Vaccine development. *Inf Dis Clin N Am* 1996; 10(3):469-488.

Takahashi M, Gershon AA. Chap.44 – Live attenuated varicella vaccine in New generation vaccines (Levine M, Woodrow G, Kaper J, Cobon G), 2^e éd. New York, Marcel Dekker, 1997, 1215 p., pp. 647-658.

Tennenberg AM, Brassard JE, Van Lieu J, Drusin LM. Varicella vaccination for healthcare workers at a university hospital : an analysis of costs and benefits. *Inf Control Hosp Epid* 1997; 18:405-411.

Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine : evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Ped* 1990; 116(2):184-189.

Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *JID* 1996; 174(Supp. 3):S330-S334.

Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC. Treatment of adult varicella with oral acyclovir : a randomized placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1992; 117:358-363.

Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Ped* 1993; 91(1):17-22.

Weber DJ, Rutala Wa, Parham C. Impact and costs of varicella prevention in a university hospital. *Am J Pub Health* 1988; 78(1):19-23.

Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, McLean AA, Hilleman MR, Buynak EB, Scolnick EM. Live attenuated varicella virus vaccine : efficacy trial in healthy children. *NEJM* 1984; 310(22):1409-1415.

Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, Morton D, McLean AA, Scolnick EM. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children : further clinical and laboratory assessment. *JAMA* 1985; 254(17):2435-2439.

Weitekamp MR, Schan P, Aber RC. An algorithm for the control of nosocomial varicella-zoster virus. *Am J Infect Control* 1985; 13:193-198.

Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Inf Dis Clin North Am* 1996; 10(03):571-581.

White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, Provost PJ, Ellis RW, Gerety RJ, Calandra GB. Varicella vaccine (Varivax™) in healthy children and adolescents : results from clinical trials 1987-1989. *Ped* 1991; 87(5):604-610.

White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Inf Dis Clin N Am* 1996; 10(3):55-60.

14. ANNEXES

- Monographies des vaccins
- Résumé de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle
- Avis du Comité consultatif national sur l'immunisation sur l'usage recommandé du vaccin antivarielleux
- Avis de l'Organisation Mondiale de la Santé
- Avis de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
- Mesures d'exclusion