

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

Introduction

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

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

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

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

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

Introduction

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

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

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

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

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

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

06.2014
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

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

Background

Epidemiology

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

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

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

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

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

Généralités

Épidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pathogen

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

Disease

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

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

Agent pathogène

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

Maladies provoquées

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnosis

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

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

Treatment

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

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

Diagnostic

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

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

Traitement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaccines

Current formulations and administration

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

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

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

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

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

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

Vaccins

Formulations actuellement existantes et administration

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

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

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

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

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

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

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

Manufacturers' recommended administration and schedules

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

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

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

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

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

Four randomized controlled trials (RCTs) indicate that 1 dose of varicella vaccine is highly efficacious in preventing varicella disease in healthy children. One trial suggests 100% efficacy after 9 months and 98% after

Administration et calendriers recommandés par le fabricant

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

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

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

Immunogénicité et efficacité

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

Quatre essais contrôlés randomisés (ECR) indiquent qu'une dose de vaccin antivarielleux offre une grande efficacité dans la prévention de la varicelle maladie chez l'enfant en bonne santé. L'un de ces essais laisse à penser qu'on obtient une effi-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27802

