



## Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la pertinence d'une 2<sup>e</sup> dose de vaccin contre la varicelle

Octobre 2015

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a préparé un avis sur la pertinence d'une deuxième dose de vaccin contre la varicelle. Pour ce faire, une revue de la littérature a été réalisée en 2012 et est régulièrement mise à jour. Les données épidémiologiques disponibles au Québec ont été analysées. Un modèle d'analyse économique a été élaboré, afin de comparer les impacts et ratios coût-efficacité de différents scénarios. Des documents préliminaires ont été discutés par le Groupe de travail Varicelle-Zona et par les membres du CIQ lors de plusieurs séances plénières. Une discussion en séance plénière a eu lieu le 11 septembre 2014 et un premier avis a été approuvé en date du 12 décembre 2014. L'évolution de la situation épidémiologique a conduit le CIQ à reconsidérer sa position et une mise à jour des données épidémiologiques pour le Québec a été présentée à la rencontre du CIQ le 10 septembre 2015. Une visioconférence s'est tenue le 29 septembre 2015 et un avis final a été approuvé à cette date.

### Programme actuel

Les objectifs de la vaccination contre la varicelle au Canada ont été établis lors d'une Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination en 2005. Le but principal d'un programme est de réduire la morbidité et la mortalité attribuables aux complications de la varicelle. Les objectifs spécifiques énoncés à l'époque étaient les suivants : (i) réduire de 70 % et de 90 % l'incidence de la varicelle d'ici 2010 et 2015, respectivement; (ii) réduire les taux d'hospitalisations attribuables à la varicelle de 80 % d'ici 2010; (iii) réduire le nombre de décès attribuables à la varicelle de 80 % d'ici 2010. Au Québec, le programme national de santé publique mis à jour en 2008 énonce les objectifs suivants pour le contrôle de la varicelle : (i) réduction de 95 % du taux d'hospitalisation annuel, (ii) le taux de couverture vaccinale visé pour l'immunisation de base (ce qui inclut la varicelle) est de 95 %.

### Sommaire

Situation épidémiologique	3
Les stratégies de contrôle	7
Coût-utilité des différentes stratégies	10
Recommandations	13

Au Canada, un vaccin contre la varicelle est disponible depuis décembre 1998. Dès 2001, le vaccin contre la varicelle a été offert gratuitement et progressivement à certains groupes à risque au Québec, incluant les personnes ayant une condition médicale augmentant le risque de complication et les personnes réceptives vivant avec une personne ayant une déficience immunitaire et ne pouvant être vaccinée. En janvier 2006, ce vaccin a été inclus dans le programme d'immunisation et une dose est offerte à l'âge d'un an. En même temps, un rattrapage a été mis en place auprès des enfants de 4-5 ans ainsi qu'auprès des enfants en 4<sup>e</sup> année du primaire et en 3<sup>e</sup> secondaire qui n'ont pas encore fait la varicelle ou n'ont pas été vaccinés. Des vaccins monovalents ont d'abord été utilisés : Varivax II (Merck) en 2001-2002 et Varivax III (Merck) à partir de 2003. En 2008, un vaccin quadrivalent RROV, le Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline) a remplacé le vaccin monovalent pour la vaccination de routine des jeunes enfants.

Avant l'instauration d'un programme universel comportant la gratuité (c'est-à-dire, lorsque les parents devaient payer pour le vaccin), la couverture vaccinale chez les enfants âgés de 2 ans et moins ne dépassait pas 23 %. La couverture vaccinale s'est améliorée de façon importante après l'instauration du programme public et a atteint 90 % chez les enfants québécois âgés de 24 mois. L'introduction du RROV s'est traduite par une diminution des retards de vaccination et une amélioration de la couverture à l'âge de 15 mois. La couverture vaccinale de 95 % visée dans le Programme national de santé publique n'a pas été atteinte, mais l'écart est faible. Les résultats de la dernière enquête sur les couvertures vaccinales au Québec en 2014 indiquent que 93 % des enfants ont reçu une dose de vaccin varicelle à l'âge de 24 mois[1].

En 2012, une étude épidémiologique a été réalisée à partir des données colligées dans le fichier ESPRI qui couvre les déclarations des effets indésirables associés à l'administration de vaccins au Québec[2]. Pour les convulsions fébriles, les résultats montraient un risque relatif non significatif de 1,9 pour la période 5-12 jours post-vaccination et de 1,6 pour la période 0-43 jours comparativement à 2,2 pour la période 5-12 jours dans une étude américaine[3]. À la suite de cette étude, le CIQ a émis les recommandations suivantes, tenant compte

que les convulsions fébriles post-vaccinales sont des pathologies spectaculaires, mais relativement bénignes.

- Il est important de minimiser les effets secondaires, principalement les convulsions, à la suite de la vaccination RROV, ainsi que les perceptions négatives envers la vaccination en général.
- Selon les données disponibles dans la littérature, il n'y aurait pas d'augmentation du risque de convulsions à la suite de la 2<sup>e</sup> dose de RRO et l'incidence de la fièvre induite par la composante rougeole a tendance à être plus faible après la 2<sup>e</sup> dose qu'après la 1<sup>re</sup> dose.
- La diminution anticipée de la couverture vaccinale pour le vaccin contre la varicelle qui serait offert à 18 mois au lieu de 12 mois est acceptable.
- Il a également été évalué que le risque de varicelle entre 12 et 17 mois était faible compte tenu de la diminution importante de la circulation du virus dans la population à la suite de l'instauration du programme d'immunisation des enfants.
- De plus, l'augmentation potentielle du nombre annuel d'hospitalisations pour varicelle entre 12 et 17 mois, estimée entre 8 et 12 cas additionnels, a été jugée acceptable comparativement au risque additionnel de convulsion observé à la suite de l'administration du vaccin RROV à 12 mois.
- Enfin, une bonne acceptabilité des parents et des professionnels de la santé envers cette recommandation a été anticipée, considérant que le risque de convulsions fébriles induites par un vaccin serait moins bien perçu que le risque de varicelle et d'hospitalisation entre 12 et 17 mois.

À la suite de ces recommandations, le MSSS a décidé de modifier le calendrier vaccinal et d'offrir le RRO à l'âge de 12 mois et le RROV à l'âge de 18 mois (une inversion par rapport à l'ancien calendrier).

## Situation épidémiologique

Depuis l'introduction du programme de vaccination contre la varicelle au Québec en 2006, on a constaté une diminution importante des visites médicales et des hospitalisations associées à ce diagnostic[4]. Les données en provenance de la RAMQ de 1990 à 2012 indiquent une diminution de la fréquence des consultations médicales pour varicelle dès 2000 et qui s'est accentuée à partir de 2005 dans tous les groupes d'âge. Il faut toutefois être prudent dans l'interprétation de données qui proviennent du fichier des actes médicaux remboursés par la RAMQ, car les varicelles qui surviennent chez des vaccinés sont moins graves que celles observées chez des non-vaccinés, et la fréquence des consultations médicales pourrait dès lors être moindre. Par ailleurs, les médecins peuvent être moins attentifs à ce diagnostic dans un contexte de raréfaction de la maladie. On observe le même phénomène pour les hospitalisations (tableau 1). Ainsi, le taux de fréquence des admissions est passé de 5,0 pour 100 000 personnes-années en 2001-2005 à 0,8 en 2009-2012, soit une diminution de 85 % pour tous les groupes d'âge. La diminution était de 94 % dans le groupe d'âge de 1 à 2 ans. L'âge médian à l'admission a augmenté, passant de 4 ans en 1990-2000 à 6 ans en 2009-2012. Cette augmentation est la conséquence d'une diminution plus importante des hospitalisations chez les enfants que chez les adultes. Entre 1990 et 2005, 18 décès par varicelle ont été répertoriés dans le fichier des décès, et après implantation du programme de vaccination contre la varicelle, un seul décès (enfant de moins d'un an) a été rapporté en 2006-2009. Une étude au CHU Sainte-Justine à Montréal a mis en évidence une diminution de la fréquence des infections invasives à streptocoque du groupe A associées à la varicelle chez les enfants depuis l'implantation du programme (Frère J, communication faite au CIQ, 2011). On peut donc dire que les objectifs du programme déterminés pour 2010 étaient en voie d'être atteints.

À la rencontre du CIQ de juin 2015, les membres ont été informés que de nombreux cliniciens avaient remarqué une augmentation des cas et des éclosions de varicelle pour l'année 2014-2015. Une mise à jour des données d'hospitalisation disponibles dans MED-ÉCHO a été réalisée par la suite pour évaluer la situation. Avec l'administration du RROV à 18 mois plutôt qu'à 12 mois, une augmentation d'environ 8 à 12 hospitalisations

annuelles pour varicelle chez les 12-17 mois était attendue. En moyenne pour la période 2007 à 2013, 9 hospitalisations sont survenues annuellement chez des enfants âgés de 1 à 2 ans avec un taux de 5,6/100 000 personnes-années (p.-a.). Pour l'année 2014, 24 hospitalisations ont été inscrites pour ce groupe d'âge, soit un excès de 15 cas par rapport aux années antérieures et un taux de 13,4/100 000 p.-a. Le rapport de taux (RT) comparant ces deux périodes est de 2,42 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % variant de 1,52 à 3,87. La proportion des cas hospitalisés âgés de 1 à 2 ans était de 15 % pour la période 2007-2013, alors qu'elle était de 26 % pour l'année 2014.

En 2010, le programme de vaccination contre la varicelle était bien implanté avec une couverture vaccinale chez les enfants de moins de 15 mois de 86 %. La hausse des hospitalisations en 2014 comparativement à la période 2010-2013 est visible chez les 1-2 ans (RT = 2,97, IC 1,75;5,04), mais aussi chez les 10-19 ans (RT = 2,45, IC 1,17;5,15), les 20-29 ans (RT = 2,94, IC 1,02;8,47) et pour l'ensemble de la population (RT = 1,5, IC 1,19;1,92) (tableau 1).

L'analyse des données IMPACT pour l'Hôpital Sainte-Justine, l'Hôpital de Montréal pour enfants et le Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec suggère également une augmentation des cas de varicelle en 2014 qui semble se maintenir pour 2015. Les hospitalisations sont survenues chez des enfants non vaccinés et des enfants vaccinés qui présentaient une déficience immunitaire. Une proportion substantielle des cas (10/28) se retrouvait dans le groupe d'âge 12-18 mois en 2015. Cette proportion est plus élevée que celles observées depuis 2010.

La situation épidémiologique n'est pas encore stabilisée et devrait évoluer au fur et à mesure que les cohortes de vaccinés vieilliront. Les tendances concernant les consultations médicales et les hospitalisations pour zona sont plus difficiles à interpréter.

**Tableau 1 Taux d'hospitalisation pour varicelle, selon l'âge et la période, Québec, 1990-2014**

	Nombre de cas hospitalisés pour varicelle (taux /100 000 p.-a) par période						RT (IC à 95 %)			
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	RT (P4 vs P3)	RT (P4 vs P2)	RT ((P4+P3) vs P2)	RT (P6 vs P5)
	1990-2000	2001-2005	2006-2009	2010-2014	2010-2013	2014				
<b>Groupes d'âge</b>										
< 1 an	521 (54,3)	280 (76,7)	95 (28,5)	45 (10,2)	35 (9,9)	10 (11,3)	0,36 (0,25-0,51)	0,13 (0,10-0,18)	0,24 (0,19-0,29)	1,13 (0,56-2,30)
1-2	1 190 (60,5)	685 (92,7)	130 (20,5)	56 (6,3)	32 (4,5)	24 (13,4)	0,31 (0,23-0,42)	0,07 (0,05-0,09)	0,13 (0,11-0,15)	<b>2,97 (1,75-5,04)</b>
3-4	754 (37,6)	317 (41,3)	63 (10,4)	26 (3,0)	23 (3,3)	3 (1,7)	0,29 (0,18-0,45)	0,07 (0,05-0,11)	0,15 (0,11-0,18)	0,50 (0,15-1,67)
5-9	920 (18,2)	273 (12,5)	93 (6,0)	81 (4,0)	64 (4,0)	17 (4,0)	0,67 (0,50-0,90)	0,32 (0,25-0,41)	0,39 (0,32-0,47)	0,98 (0,58-1,68)
10-19	219 (2,1)	59 (1,3)	22 (0,6)	30 (0,7)	19 (0,5)	11 (1,3)	1,18 (0,68-2,04)	0,54 (0,35-0,84)	0,51 (0,35-0,73)	<b>2,45 (1,17-5,15)</b>
20-29	334 (3,0)	94 (1,9)	23 (0,6)	14 (0,3)	8 (0,2)	6 (0,6)	0,47 (0,24-0,91)	0,14 (0,08-0,25)	0,21 (0,14-0,31)	<b>2,94 (1,02-8,47)</b>
	267 (1,9)	111 (2,1)	26 (0,6)	22 (0,4)	17 (0,4)	5 (0,4)	0,63 (0,36-1,11)	0,19 (0,12-0,30)	0,24 (0,17-0,34)	1,13 (0,42-3,06)
40-64	86 (0,4)	58 (0,4)	33 (0,3)	35 (0,2)	24 (0,2)	11 (0,4)	0,83 (0,52-1,34)	0,56 (0,37-0,85)	0,60 (0,43-0,86)	1,84 (0,90-3,75)
65 et plus	62 (0,7)	22 (0,4)	11 (0,2)	21 (0,3)	16 (0,3)	5 (0,4)	1,30 (0,63-2,70)	0,73 (0,40-1,32)	0,66 (0,38-1,13)	1,14 (0,42-3,11)
<b>Tous âges</b>	<b>4 353 (5,5)</b>	<b>1 899 (5,1)</b>	<b>496 (1,6)</b>	<b>330 (0,8)</b>	<b>238 (0,7)</b>	<b>92 (1,1)</b>	0,51 (0,44-0,59)	0,16 (0,14-0,18)	0,23 (0,21-0,25)	<b>1,50 (1,19-1,92)</b>
<b>Avec ajustement*</b>	<b>4,7</b>	<b>5,2</b>	<b>1,6</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>1,2</b>	0,49 (0,43-0,57)	0,16 (0,14-0,17)	0,22 (0,20-0,24)	1,6 (1,22-1,97)

\* La population de référence est la population du Québec en 2007.

Aux États-Unis, la vaccination contre la varicelle (une dose) a débuté dès 1995 et le recul est donc de plus de 15 ans pour en évaluer l'impact[5-11]. Avec des taux de couverture vaccinale légèrement supérieurs à ceux observés au Québec (92 %-95 % chez les enfants âgés de 19 à 35 mois), la diminution de l'incidence de la maladie a varié entre 57 % et 90 % suivant les régions. La réduction a été comprise entre 75 % et 88 % pour les hospitalisations et a été de 66 % pour les décès. Les réductions ont été plus fortes chez les enfants que chez les adultes avec une augmentation de l'âge moyen des cas. Des éclosons ont continué à survenir dans des milieux fermés (garderies, écoles, hôpitaux). Durant les dernières années, les progrès ont été modestes comparés aux premières années. Toutefois, l'introduction d'une deuxième dose, en 2007, a été suivie d'une réduction supplémentaire de l'incidence de la varicelle chez les enfants, sans effet apparent chez les adultes[12].

Récemment, des données ont été publiées sur l'utilisation des soins de santé pour la varicelle, dans le contexte d'une stabilisation de la couverture vaccinale pour la première dose et d'une augmentation pour celle de la deuxième dose[13]. Pour l'année 2012, les consultations pour varicelle chez les 0-49 ans ont diminué de 84 % en comparaison avec la période pré-vaccination et 22 % de cette diminution est survenue durant la période où 2 doses étaient recommandées. Les hospitalisations ont également diminué de 93 % en 2012 comparativement à la période pré-vaccination et 11 % de cette diminution est survenue pendant la période 2 doses. Les consultations et les hospitalisations pour varicelle en 2012 ont diminué dans tous les groupes d'âge en comparaison à la période pré-vaccination, avec une diminution plus importante chez les 1-9 ans pour la période 2006-2012. La saisonnalité observée lors de la période pré-vaccination a graduellement disparu au fil du temps et une réduction de la sévérité des cas a aussi été observée. Une légère augmentation des consultations pour varicelle chez les < 1 an en 2011-2012 a été observée, malgré la faible probabilité d'exposition à la maladie. Les auteurs soulignent l'importance de surveiller si cette augmentation pourrait être attribuable à une diminution des anticorps maternels chez les mères qui ont reçu le vaccin et qui n'ont pas fait la varicelle. En résumé, ces données récentes suggèrent que le programme à 2 doses a permis de prévenir des cas additionnels, mais que cette réduction est possiblement

attribuable à l'effet combiné de l'amélioration de l'implantation d'une et de deux doses du vaccin.

De manière générale, il est difficile d'estimer précisément l'ampleur de la réduction d'incidence depuis le début de la vaccination aux États-Unis du fait de changement dans les modes et la qualité de la surveillance.

Les données disponibles concernant l'incidence du zona dans les cohortes non vaccinées sont conflictuelles. Chez les enfants vaccinés, on a observé, durant les premières années, une diminution de l'incidence du zona[14]. Une étude réalisée dans une région de Californie faisant l'objet d'une surveillance active a mis en évidence une diminution de l'incidence du zona chez les enfants âgés de moins de 10 ans durant la période de 11 ans qui a suivi l'introduction du vaccin contre la varicelle[15]. Une étude dans une population de jeunes âgés de moins de 18 ans aux États-Unis a mis en évidence une réduction de l'incidence du zona chez les vaccinés de 79 % par rapport aux non-vaccinés, la moitié des cas dans le premier groupe étant causés par la souche vaccinale et l'autre moitié par le virus sauvage[16]. Au contraire, l'incidence a augmenté dans les autres groupes d'âge. Une étude écologique réalisée aux États-Unis sur la période 1992-2010 a mis en évidence une augmentation régulière de l'incidence dans la population âgée de 65 ans et plus, la tendance à la hausse n'ayant pas été accélérée à la suite de l'introduction du programme de vaccination des enfants en 1995[17]. Une autre observation intéressante est la mise en évidence du rôle croissant des patients atteints de zona comme source d'exposition et d'éclosion de cas de varicelle dans un contexte de raréfaction de l'incidence de cette maladie[18].

## Les vaccins disponibles

À l'heure actuelle, quatre vaccins sont commercialisés au Canada : les vaccins monovalents Varivax III (Merck) et Varilrix (GlaxoSmithKline) et les vaccins combinés RROV Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline) et ProQuad (Merck).



## Immunogénicité des vaccins

Les vaccins vivants atténués contre la varicelle induisent une réponse complexe qui fait intervenir, à la fois, l'immunité cellulaire et des anticorps sériques dont le niveau est corrélé à la protection. Actuellement, il n'existe pas de preuve qu'un vaccin soit supérieur à un autre pour ce qui est de la réponse immunitaire[19]. Une première dose de vaccin induit l'apparition d'anticorps chez la plupart des sujets naïfs et une dose de rappel induit un phénomène de rappel se traduisant par des niveaux d'anticorps plus élevés qu'après une première dose[19].

## Efficacité des vaccins

La plupart des enfants qui reçoivent une première dose de vaccin vont être protégés contre la maladie en cas d'exposition. Certains enfants vont développer une immunité partielle qui va se traduire par l'apparition d'une maladie moins sévère (*breakthrough case*), alors que d'autres n'auront développé aucune protection (un échec primaire) et feront une maladie dont la sévérité est similaire à celle observée chez une personne naïve[19].

La protection conférée par une ou deux doses (intervalle de 3 mois) a été étudiée dans le cadre d'un essai randomisé aux États-Unis[20]. Sur une période de 10 ans, la protection contre toute forme de maladie a été de 98 % (2 doses) contre 94 % (1 dose) et aucun cas de maladie de sévérité semblable à celle observée chez les personnes naïves n'est survenu dans le 1<sup>er</sup> groupe. Dans un autre essai randomisé en Europe avec le vaccin RROV, 2 doses espacées de 42 jours chez des enfants âgés de 12 à 22 mois a procuré une protection de 94,9 % contre toute forme de maladie de varicelle au terme d'un suivi de 3 ans, contre 65,4 % dans le groupe ayant reçu une seule dose de vaccin[21]. Pour les cas de varicelle dits modérés à sévères, les indices de protection étaient respectivement de 99,5 % et 90,7 %.

Les études épidémiologiques d'efficacité vaccinale réalisées après la commercialisation du vaccin aux États-Unis ont montré des taux de protection compris entre 44 % et 90 % contre toute forme de maladie (médiane 85 %) et de 95 % et plus contre la varicelle de forme modérée à sévère, à l'exception d'une étude (86 % de protection)[22]. Dans une étude cas-témoin, la protection conférée par deux doses contre toute forme

de maladie était de 98 % pour 2 doses et de 86 % avec une seule dose avec un suivi moyen de 2,5 ans après la vaccination[23]. Dans une étude de cohorte comportant un suivi de 14 ans aux États-Unis, la protection globale conférée par une dose était de 90 % contre toutes les formes de varicelle vues par un médecin et elle était de 100 % pour 2 doses[24]. Une étude cas-témoin portant sur des éruptions survenues dans les écoles de l'État de Virginie a mis en évidence une protection de 93,9 % contre toutes les formes de varicelle chez les vaccinés avec deux doses et une protection de 83,2 % chez les enfants ayant reçu une seule dose de vaccin[25]. Pour les cas de varicelle dits modérés à sévères, la protection était de 97,5 % dans le premier et de 88,2 % dans le second groupe.

Les données disponibles concernant le niveau de protection en fonction de l'âge lors de l'administration de la première dose sont contradictoires, certaines études indiquant une protection légèrement meilleure lorsque le vaccin est administré plus tardivement ( $\geq 15$  mois par rapport à  $< 15$  mois) et d'autres aucune différence[19]. Il est possible qu'une différence existe, mais si c'est le cas, elle ne doit pas être très grande.

Une question difficile est celle qui concerne la part respective des échecs primaires (absence de réponse au vaccin) et des échecs secondaires (perte d'une immunité induite) pour expliquer les « *breakthrough cases* ». Une étude aux États-Unis a montré que le risque de maladie était plus grand lorsque le vaccin avait été administré depuis 5 ans ou plus par rapport à des individus vaccinés plus récemment[26]. Ce résultat est en contradiction avec celui constaté dans une étude de cohorte en Californie qui montre une absence de perte de protection avec le temps[24]. Dans une revue récente des études concernant des éruptions survenues dans des populations partiellement vaccinées, on n'a pas constaté d'association entre le moment de la vaccination et la survenue de la maladie chez les vaccinés, ce qui, pour les auteurs, plaide en faveur du rôle prépondérant des échecs primaires plutôt que secondaires[27].

À l'heure actuelle, nous manquons encore de recul pour prédire avec précision quelle sera l'efficacité à long terme d'une dose ou de 2 doses de vaccin et si des doses de rappel supplémentaires seront ou non nécessaires pour minimiser le risque de varicelle et de zona à un âge avancé chez les vaccinés. Dans une étude

épidémiologique aux États-Unis, on a observé une diminution de la protection contre la varicelle avec le temps, tant chez les enfants ayant reçu une seule dose que chez ceux ayant reçu deux doses de vaccin[25]. Il n'est donc pas impossible que pour procurer une immunité « à vie » contre des infections exogènes, des rappels soient nécessaires.

## Sécurité des vaccins

Les vaccins contre la varicelle qui sont homologués au Canada sont globalement très sécuritaires. La principale différence qui existe entre les vaccins monovalents et les vaccins quadrivalents RROV se situe au niveau de la fréquence des réactions et convulsions fébriles. Aux États-Unis, deux études observationnelles de Phase IV ont mis en évidence un risque de convulsion fébrile de l'ordre de 40 pour 100 000 durant la période comprise entre 5 et 12 jours après une première dose de vaccin ProQuad (Merck), en comparaison avec l'administration simultanée d'un vaccin RRO et d'un vaccin monovalent contre la varicelle[28]. Le même type de réaction a été rapporté en Europe avec le vaccin Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline, communication faite au CIQ). Il semble que les convulsions fébriles pourraient être causées par la composante rougeoleuse du RROV dont le caractère réactogène serait magnifié par la composante varicelle dans le vaccin combiné.

En 2012, une étude épidémiologique a été réalisée à partir des données colligées dans le fichier ESPRI qui couvre les déclarations des effets indésirables associées à l'administration de vaccins au Québec[2]. Pour les convulsions fébriles, les résultats montraient un risque relatif non significatif de 1,9 pour la période 5-12 jours post-vaccination et de 1,6 pour la période 0-43 jours. Cette constatation a conduit à la décision du MSSS, sur la recommandation du CIQ, d'offrir le RROV à l'âge de 18 mois plutôt qu'à 12 mois pour minimiser le risque de convulsion.

Le risque de convulsion fébrile à la suite de l'administration d'un vaccin contenant la composante varicelle diminue avec l'âge. Aux États-Unis, les données de surveillance des effets indésirables n'ont pas permis de mettre en évidence un risque particulier de convulsion à la suite de l'administration d'une deuxième dose de RROV à l'âge de 4-6 ans[29]. Les données de sécurité concernant l'administration du vaccin varicelle à partir de

l'âge de 4 ans ou après sont quant à elles tout à fait rassurantes.

## Les stratégies de contrôle

La première option qui s'offre est de s'en tenir à une seule dose de vaccin en recherchant la meilleure couverture vaccinale possible. Actuellement, 93 % des enfants ont reçu une première dose de vaccin varicelle avant l'âge de 24 mois, mais seulement 89 % ont reçu une deuxième dose de rougeole-rubéole-oreillons au même âge[1]. On peut anticiper que les couvertures vaccinales seront un peu moins bonnes pour la vaccination à l'âge de 18 mois que pour celle à l'âge de 12 mois. Dès lors, des efforts devront être faits pour augmenter la couverture vaccinale à 18 mois, pour minimiser les retards dans l'administration de la première dose et pour que le vaccin combiné RROV continue à être utilisé de préférence à l'administration séparée du vaccin RRO et du vaccin varicelle. Le report du RROV de 12 à 18 mois a modifié légèrement l'évolution de l'épidémiologie constatée depuis le début du programme et tel que discuté précédemment, une augmentation des hospitalisations pour varicelle chez les 1-2 ans a été observée depuis que le vaccin est administré à 18 mois plutôt qu'à 12 mois. La hausse des hospitalisations a également été observée dans le groupe des 10 à 29 ans.

La deuxième option serait d'instaurer une deuxième dose et cela pourrait se faire avec une 1<sup>re</sup> dose à l'âge de 12 mois et une 2<sup>e</sup> dose soit à l'âge de 18 mois, soit à l'entrée scolaire vers l'âge de 4-6 ans, soit en 4<sup>e</sup> primaire vers l'âge de 9-10 ans, ou encore en troisième secondaire vers l'âge de 14-15 ans. Un âge précoce pour une deuxième dose minimise les conséquences des échecs primaires après la première dose tandis qu'une deuxième dose à un âge plus avancé minimise les conséquences des échecs secondaires après la première dose. À l'âge de 12 mois, puisque les membres du CIQ ont déjà jugé problématique de donner un vaccin combiné RROV étant donné le risque de convulsions fébriles, le vaccin varicelle monovalent devrait être utilisé. L'ajout d'une injection supplémentaire pourrait diminuer l'acceptabilité envers le vaccin. Il faut également évaluer la faisabilité d'un rattrapage avec une deuxième dose jusqu'à l'âge de 4-6, 9 ou 13 ans lors de l'adoption d'une telle mesure, ce qui est recommandé par le CCNI[19].

## Efficacité à long terme relative des différentes stratégies

Pour prédire les conséquences à long terme de différentes stratégies de vaccination contre la varicelle, il faut recourir à des modèles de simulation dynamiques qui sont caractérisés par le grand nombre de paramètres qui doivent être estimés non de manière empirique, mais par des simulations qui recherchent le meilleur ajustement entre les prédictions et les observations. En conséquence, il existe une grande incertitude quant à la valeur prédictive des différents modèles.

Un modèle de simulation compartimental et dynamique a été développé pour le Canada, afin d'explorer l'impact de différentes stratégies vaccinales sur un horizon de 80 années[30]. Ce modèle a été adapté à la situation démographique, épidémiologique et économique du Québec (Brisson M, communication faite au CIQ, 2011). Dans le scénario le plus probable, l'immunisation de 95 % des enfants à l'âge d'un an entraînerait une réduction du nombre total de cas de varicelle de 64 % dans toute la population durant la période de 80 années suivant l'introduction du programme. Avec une dose supplémentaire administrée aux enfants ayant reçu une première dose, la réduction globale serait de 86 %. La majorité des cas supplémentaires prévenus seraient des varicelles atténuées survenant chez des sujets partiellement protégés par la première dose de vaccin. L'évolution de l'incidence de la maladie au cours du temps consisterait en une diminution rapide et temporaire à la suite de l'implantation d'un programme et d'autant plus marquée qu'un rattrapage est extensif, suivie par des oscillations beaucoup moins marquées avec 2 doses qu'avec une seule et une stabilisation à un niveau hypo-endémique vingt ans après l'implantation du programme. Dans ce modèle, qui suppose une perte progressive de la protection après une première dose, la deuxième dose est d'autant plus efficace qu'elle est donnée tardivement (8-10 ans > 4-6 ans > 12-18 mois) et ce, même si les taux de couvertures vaccinales sont possiblement moindres à un âge plus avancé.

Les résultats qui concernent la varicelle sont relativement robustes, tel qu'indiqué par les analyses de sensibilité. Au contraire, les prédictions qui concernent l'épidémiologie du zona chez l'adulte sont fortement influencées par les hypothèses de travail sur la

persistance de l'immunité, le rôle des éclosions de varicelle dans le renforcement de l'immunité et le taux de réactivation d'une infection latente par le virus vaccinal. Dans le scénario le plus probable, un programme comportant deux doses entraîne une petite réduction de l'incidence cumulée du zona sur l'ensemble de la période d'étude, mais un effet nul ou une augmentation de l'incidence sont des scénarios qui restent possibles.

D'autres modèles ayant des structures similaires ont été développés et adaptés au contexte anglais[31] et australien[32]. Les résultats sont très similaires et les différences peuvent être expliquées par certaines hypothèses et les valeurs de certains paramètres, principalement la vitesse de disparition de l'immunité après une première dose et le rôle des éclosions dans le renforcement de l'immunité contre le zona. Dans le modèle australien, la stratégie la plus efficace est la revaccination à 18 mois. Dans les modèles anglais et australien, l'incidence cumulative du zona est augmentée dans le scénario de base. Une autre étude comparative réalisée avec des données en provenance d'Europe suggère que les effets à long terme sur le zona d'un programme d'immunisation contre la varicelle peuvent différer en fonction de la situation épidémiologique de base, incluant l'incidence du zona[33]. En conséquence, les prédictions faites dans un certain contexte épidémiologique ne sont pas extrapolables à un autre contexte. Nous ne savons pas si le contexte épidémiologique du zona au Québec se rapproche de celui du Royaume-Uni où une augmentation minime du zona est prédite, ou de celui de la Finlande où une forte augmentation est prédite.

Le modèle d'analyse économique adapté au Québec n'a pas spécifiquement évalué l'impact à court terme d'une campagne de rattrapage avec une deuxième dose qui pourrait se faire en 4<sup>e</sup> primaire et/ou en secondaire 3. On peut prévoir qu'une telle stratégie préviendrait une grande partie des échecs primaires et secondaires qui pourraient survenir dans les cohortes concernées. Pour autant que des taux de vaccination élevés puissent être atteints, cela renforcerait le phénomène d'immunité de groupe, ce qui retarderait et amoindrirait les éclosions qui pourraient survenir dans les prochaines décennies.

Une augmentation transitoire ou permanente de l'incidence du zona à la suite de l'introduction d'une deuxième dose de vaccin contre la varicelle chez les



enfants pourrait être contrecarrée par l'implantation d'un programme de vaccination des adultes contre le zona. Un tel scénario n'a pas été modélisé, mais on peut supposer que l'impact d'un programme de vaccination des adultes va dépendre de l'âge minimal à partir duquel le vaccin zona sera offert gratuitement et du taux de couverture. Si l'augmentation d'incidence du zona survient tôt dans l'âge adulte, un programme d'immunisation contre le zona qui viserait les personnes âgées de 65 ans et plus n'aurait que peu d'effet.

Une élimination complète des infections par le virus varicelle-zona n'est prédite par aucun des modèles de simulation et cela ne fait pas partie des objectifs des programmes d'immunisation. Quelles que soient les couvertures vaccinales qui seront atteintes, des cas par importation sont à prévoir et le bassin de personnes infectées par le virus sauvage qui développeront un zona restera considérable pour très longtemps. Une étude récente aux États-Unis indique que, dans un contexte de réduction de l'incidence de la varicelle à la suite de la vaccination, les personnes qui développent un zona jouent un rôle significatif dans la transmission et la survenue de cas sporadiques de varicelle dans la population[18].

Les individus qui ont reçu une dose de vaccin et qui sont exposés au virus sauvage peuvent faire une infection asymptomatique souvent atténuée. Une infection par le virus sauvage chez un vacciné peut se traduire par l'apparition d'un zona[34-35]. Un programme de vaccination comportant deux doses a le potentiel de renforcer l'immunité, de diminuer le risque d'infection primaire par le virus sauvage et d'une réactivation sous la forme d'un zona plus tard dans la vie.

## Coût des différentes stratégies

À l'heure actuelle, le coût unitaire d'un vaccin monovalent contre la varicelle est de l'ordre de 30 \$ et il faut y ajouter le coût d'administration (en supposant 5 \$ si ce vaccin est donné en plus d'autres vaccins déjà programmés). Le coût additionnel d'une deuxième dose pour le système de santé sera donc déterminé par la taille de la population visée et le taux de couverture qui sera atteint (tableau 2). Par ailleurs, il n'est pas certain que les prix actuels des vaccins se maintiendront dans le futur.

**Tableau 2 Coût annuel pour le système de santé d'une deuxième dose de vaccin contre la varicelle pour une cohorte de 80 000 enfants, en fonction du vaccin administré, de l'âge lors de l'administration et de la couverture vaccinale**

Calendrier 2 <sup>e</sup> dose	Coût/dose	Couverture vaccinale			
		60 %	70 %	80 %	90 %
Vaccination à 4-6 ans	35 \$	1 680 000 \$	1 960 000 \$	2 240 000 \$	2 520 000 \$
Vaccination en 4 <sup>e</sup> primaire	35 \$	1 680 000 \$	1 960 000 \$	2 240 000 \$	2 520 000 \$
Vaccination en 3 <sup>e</sup> secondaire	35 \$	1 680 000 \$	1 960 000 \$	2 240 000 \$	2 520 000 \$

## Coût-utilité des différentes stratégies

La rentabilité d'un calendrier à 2 doses par rapport à un calendrier à 1 dose chez les enfants a également été évaluée à l'aide des mêmes hypothèses formulées dans le modèle ci-dessus (Brisson M, communication faite au CIQ, 2011). Cette analyse a été faite dans le contexte épidémiologique et économique du Québec ou du Canada, les prédictions étant très proches dans les deux scénarios. La vaccination avec une dose à 12-18 mois (95 % de couverture) a été comparée à la vaccination avec 2 doses, la seconde pouvant être administrée à 18 mois (95 % de couverture) ou en 4<sup>e</sup> primaire (90 % de couverture) et pour un coût additionnel de 30 \$ par dose. L'horizon est une période de 80 ans, avec un facteur d'actualisation annuel de 3 % pour les conséquences financières et sanitaires. La perspective est celle du ministère de la Santé et des Services sociaux qui assume les coûts des programmes de vaccination et des soins de santé pour la varicelle et le zona. Dans le modèle de base, une deuxième dose de vaccin contre la varicelle donnée à 18 mois engendre des gains en santé pour la vie entière par rapport à une seule dose de vaccin avec un indice coût-utilité de 106 000 \$ par QALY, alors que les indices sont, respectivement, de 41 000 \$/QALY pour une deuxième dose donnée durant la période préscolaire et de 28 000 \$ pour une deuxième dose donnée en 4<sup>e</sup> année primaire. Les analyses de sensibilité indiquent que les estimations sont très influencées par certains paramètres incluant la fréquence des contacts entre les individus de différents âges (*mixing*), l'efficacité additionnelle de la deuxième dose par rapport à la première dose et la persistance de la protection renforcée, l'impact d'une exposition sur le renforcement de l'immunité, la gravité de la maladie chez les adultes partiellement protégés et la qualité de vie des personnes qui développent une névralgie post-herpétique. Dans certains scénarios extrêmes, la 2<sup>e</sup> dose peut entraîner des gains financiers (*cost-saving*) ou, au contraire, réduire la qualité de vie (si l'incidence du zona augmente de beaucoup). Lorsque l'analyse ne considère que la varicelle et non le zona, les résultats sont très favorables et des gains financiers sont prévus dans pratiquement tous les scénarios. Avec un coût additionnel de 30 \$ pour la deuxième dose, la majorité des analyses de sensibilité montrent des indices coût-efficacité marginaux de moins de 40 000 \$/QALY pour

un programme en 3<sup>e</sup> année du secondaire. Bien que cela n'ait pas été étudié de manière spécifique, les indices devraient être légèrement moins favorables pour un vaccin offert à 4-6 ans. Dans cette modélisation, les taux de couverture vaccinale n'ont pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité, mais il est très probable que l'impact global d'un programme de vaccination contre la varicelle ne devrait pas être modifié de manière considérable pour des taux de couverture variant entre 80 % et 90 %. Cela pourrait être différent pour des couvertures plus faibles.

## Acceptabilité d'une revaccination

Des enquêtes réalisées auprès de parents et de professionnels de la santé avant l'implantation du programme de vaccination universelle ont mis en évidence la faible demande, voire le questionnement face à l'utilité du vaccin varicelle[36]. Malgré cela, les taux de couverture vaccinale (une dose) chez les jeunes enfants ont été élevés, surtout depuis l'utilisation du vaccin RROV[37]. Une deuxième dose de varicelle exigeant une injection supplémentaire à l'âge de 4-6 ans pourrait se traduire par des taux de couverture plus faibles, possiblement inférieurs à 90 % (opinion d'experts). À cet âge, un seul vaccin (dcaT-VPI) est administré. Une injection supplémentaire pourrait être plus problématique en 4<sup>e</sup> primaire vu les difficultés à obtenir un consentement écrit des parents lors d'une vaccination en milieu scolaire. À cet âge, deux vaccins sont administrés lors de 2 séances (HAHB et VPH pour les filles). L'acceptabilité pourrait être encore plus difficile en 3<sup>e</sup> secondaire, vu l'âge et le nombre de vaccins qui sont déjà offerts en une seule séance (dcaT et MCC) et d'autres qui pourraient bientôt arriver.

## Faisabilité d'une revaccination et d'un rattrapage

Si une deuxième dose de varicelle est offerte à 4-6 ans en cabinet privé ou en CLSC, des ajustements devront être faits dans l'organisation des services et les pratiques. En effet, il existe une grande variabilité dans les façons de faire pour identifier les enfants ciblés par la vaccination, pour contacter les parents et offrir le vaccin, dans l'intensité des relances, etc. Il n'existe pas d'enquête visant spécifiquement cette catégorie d'âge et le système d'information provincial sur la vaccination est en cours d'implantation et doit faire la preuve de sa fiabilité. L'instauration d'une obligation de déclaration du statut vaccinal de l'enfant lors de l'entrée à l'école, qui est discutée actuellement, pourrait favoriser ces changements.

L'introduction d'une deuxième dose dans les programmes de vaccination en milieu scolaire en 4<sup>e</sup> primaire ou 3<sup>e</sup> secondaire devrait être a priori plus facile et il existe des statistiques fiables sur les taux de couverture par vaccin à ces âges. Il est prévu que l'évaluation de la couverture vaccinale dans les écoles se fasse à l'aide des données consignées au registre de vaccination

Tout programme de rattrapage actif avec une deuxième dose jusqu'à l'âge de 12 ans tel que recommandé par le CCNI serait de toute évidence difficile à implanter.

## Conformité des programmes

Aux États-Unis, la deuxième dose de vaccin contre la varicelle a été implantée en 2007 et est offerte à l'âge de 4-6 ans[22]. Au Canada, une deuxième dose à l'âge de 18 mois ou de 4-6 ans est recommandée par le CCNI depuis 2010[19]. La Société canadienne de pédiatrie soutient cette recommandation, en privilégiant une première dose entre l'âge de 12 et 18 mois et une seconde dose entre 4 et 6 ans, afin de minimiser les échecs secondaires[38]. En janvier 2014, le Comité canadien sur l'immunisation a émis un avis recommandant deux doses de vaccin en justifiant la décision sur des critères d'efficacité, de coût-efficacité et d'acceptabilité[39]. Actuellement, une deuxième dose est offerte dans toutes les autres provinces canadiennes. Il existe encore des pays développés qui n'ont pas introduit la vaccination contre la varicelle dans leur programme public, le Royaume-Uni par exemple. La position de l'Organisation mondiale de la Santé est ambivalente et dans un avis récent, il est dit que le choix entre une ou deux doses doit dépendre des objectifs du programme : minimiser la fréquence des cas sévères ou minimiser le fardeau total de la maladie[40].

## Conclusions

Des données récentes confirment l'efficacité supérieure d'un calendrier à deux doses par rapport à un calendrier ne comportant qu'une seule dose de vaccin pour la protection à court terme contre la varicelle. Toutefois, il existe beaucoup d'incertitudes sur la durée de la protection conférée par 2 doses et le risque de zona chez les vaccinés à l'âge adulte. Ces incertitudes affectent la robustesse des prédictions épidémiologiques et économiques que l'on puisse faire à long terme. Les principaux avantages et désavantages des diverses stratégies sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3 Résumé des avantages et désavantages des différentes stratégies**

Stratégies	Avantages	Désavantages
1. Une dose	Aucun coût supplémentaire	Des éclosons continueront à survenir ce qui peut compromettre la confiance du public et des professionnels envers l'utilité du programme
	Aucun problème de mise en œuvre	Risque accru d'exposition des personnes qui ne peuvent être vaccinées ou chez qui le vaccin est inefficace
	Minimisation des effets secondaires	Risque accru d'infection avec le virus sauvage et de survenue du zona à l'âge adulte
	Cohérence avec les objectifs actuels du programme	Absence de conformité avec les pratiques ailleurs en Amérique du Nord
2. Deux doses	Réduction du risque d'éclosion	Des éclosons continueront à survenir mais dans une moindre mesure Coûts supplémentaires récurrents
	Réduction du risque d'exposition des personnes qui ne peuvent être vaccinées ou chez qui le vaccin est inefficace	Nécessité d'une bonne planification de la mise en œuvre
	Réduction du risque d'infection avec le virus sauvage et de survenue du zona à l'âge adulte	Nécessité d'une injection supplémentaire dans la plupart des scénarios
	Conformité du programme avec les pratiques ailleurs en Amérique du Nord	Risque accru de réactions fébriles et de convulsions hyperthermiques dans le scénario du retour au RROV à 12 mois
		Difficulté d'obtention de taux de couvertures élevés dans les scénarios impliquant une injection supplémentaire

L'analyse des données de 1990 à 2008 suggère que le programme de vaccination de routine avec une dose offerte à l'âge de 12 ou 18 mois et une couverture supérieure à 90 % de la population cible a presque atteint les objectifs qui lui avaient été assignés et qui étaient de réduire la fréquence des complications les plus graves et les hospitalisations d'au moins 80 %, tout groupe d'âge confondu et de 93 % chez les 1 à 4 ans. Toutefois, l'analyse de données récentes semble démontrer une augmentation des hospitalisations pour varicelle en 2014 comparativement à la période 2010-2013, et ce, particulièrement chez les 1-2 ans, mais aussi pour l'ensemble de la population. L'augmentation observée chez les 1-2 ans est probablement due au changement de l'administration du vaccin varicelle à 18 mois plutôt qu'à 12 mois.

Conserver la stratégie une dose est l'option la plus facile et la moins coûteuse pour les autorités de santé publique. Il faut toutefois souligner que nous sommes

actuellement dans une phase post-implantation précoce avantageuse et que la tendance observée depuis 2014 pourrait s'accroître, principalement dans les cohortes de jeunes qui n'ont pas bénéficié d'un rattrapage lors de l'implantation du programme. Toutefois, ce problème ne serait pas réglé advenant l'introduction d'une deuxième dose. Avec un programme comportant une seule dose, il faut accepter l'existence d'une endémicité à un faible niveau, la survenue de cas bénins chez des vaccinés et de rares cas plus sévères chez des non vaccinés ou des personnes vaccinées avec une immunodéficience, des éclosons dans les garderies et les écoles, ainsi que l'exposition de personnes qui ne peuvent être vaccinées ou chez qui le vaccin est inefficace. Une stratégie comportant deux doses est actuellement implantée dans l'ensemble des autres provinces et territoires du Canada et il sera nécessaire de mettre en place un plan de communication pour expliquer la position singulière du Québec advenant une décision de ne pas offrir de deuxième dose.

Ajouter une deuxième dose de vaccin contre la varicelle permettrait un meilleur contrôle de la maladie, permettrait de diminuer la fréquence des cas sporadiques et des éclosons, ainsi que l'exposition des personnes qui ne peuvent être vaccinées ou chez qui le vaccin est inefficace. Les bénéfices liés à la réduction supplémentaire des décès et des hospitalisations seraient peu importants, car ces objectifs ont déjà été atteints grâce à la première dose et le rattrapage déjà effectué. D'un point de vue sociétal, les ratios coût-utilité d'une deuxième dose restent dans des limites acceptables dans la majorité des scénarios les plus vraisemblables au vu de nos connaissances. Pour les autorités de santé publique, le coût d'une deuxième dose serait substantiel et des efforts devraient certainement être faits pour obtenir des conditions avantageuses advenant l'achat de doses supplémentaires de vaccin. Un dernier avantage d'un calendrier à deux doses serait d'être conforme aux recommandations actuelles du CCNI et de la Société canadienne de pédiatrie et de mettre le Québec au diapason des autres provinces et de ce qui se fait aux États-Unis.

Advenant le choix d'un programme à deux doses, il existe trois options pour offrir la seconde dose, si l'on maintient la 1<sup>re</sup> dose à l'âge de 18 mois : 5 ans (lors de la visite de rappel à l'école maternelle), 9-10 ans (durant la 4<sup>e</sup> année de l'école primaire) et 14-15 ans (durant la 3<sup>e</sup> année de l'école secondaire). Dans tous les cas, une injection supplémentaire avec un vaccin varicelle non combiné est nécessaire. Une deuxième dose plus tardive est une meilleure mesure pour corriger la perte progressive d'immunité après une première dose (échecs secondaires), mais l'acceptabilité d'une injection supplémentaire décroît avec l'âge.

## Recommandations

Un premier avis a été remis au MSSS et recommandait le maintien d'un programme de vaccination de routine comportant une seule dose de vaccin, compte tenu que les objectifs de santé publique étaient en voie d'être atteints. Toutefois, à la suite du déplacement de la dose de varicelle à l'âge de 18 mois et au vu de l'évolution de la situation épidémiologique et de l'expérience dans d'autres juridictions, les membres du CIQ ont reconsidéré leur position.

Les membres du CIQ reconnaissent que l'implantation d'une deuxième dose de vaccin contre la varicelle diminuera le fardeau de la maladie et sont favorables à son implantation si l'indice coût-utilité est jugé acceptable.

La première dose est présentement offerte sous la forme d'un vaccin combiné RROV à l'âge de 18 mois. Le CIQ recommande d'administrer une seconde dose de vaccin contre la varicelle à l'âge de 4-6 ans. Dans le contexte actuel, il s'agirait d'un vaccin monovalent.

Les membres du CIQ considèrent qu'un rattrapage avec une 2<sup>e</sup> dose jusqu'à l'âge de 10 ans pourrait accélérer la réduction du fardeau de la maladie à court terme. Une option serait d'administrer une dose de vaccin en rattrapage en 4<sup>e</sup> année. Toutefois, l'absence d'indice de coût-utilité pour le rattrapage et le manque de données quant à l'acceptabilité de vaccins multiples administrés lors d'une même visite en milieu scolaire, particulièrement dans le contexte d'une réduction de la couverture vaccinale, inquiètent les membres du CIQ. Ainsi, l'implantation d'un programme de rattrapage en milieu scolaire n'est pas recommandée. Une mise à jour du statut vaccinal pourrait cependant être faite dans le contexte d'un contact avec les services de santé.

Dans l'immédiat, il est impératif de renforcer la surveillance épidémiologique de la varicelle et du zona au Québec, ainsi que les couvertures vaccinales en utilisant au mieux les systèmes d'information existants et en confrontant périodiquement les données provenant de différentes sources (fréquence des décès, des hospitalisations et des consultations ambulatoires).



## Références

- 1 Boulianne, N., Audet, D., Ouakki, M., Dubé, E., De Serres, G., Guay, M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 151 p.
- 2 Boulianne, N., Kiely, M., Quach, C., De Serres, G. Risque de convulsions et de fièvre après l'administration du vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) en comparaison au vaccin RRO et varicelle administrés séparément. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 43 p.
- 3 Jacobsen, S. J., Ackerson, B. K., Sy, L. S., Tran, T. N., Jones, T. L., Yao, J. F., *et al.* Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656-61.
- 4 Ouhoummane, N., Boulianne, N., De Serres, G., De Wals, P., Brisson, M. Fardeau de la varicelle et du zona au Québec, 1990-2008 : impact du programme universel de vaccination. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011, 39 pages + annexes.
- 5 Nguyen, H. Q., Jumaan, A. O., Seward, J. F. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(5):450-8.
- 6 Marin, M., Meissner, H. C., Seward, J. F. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3):e744-51.
- 7 Guris, D., Jumaan, A. O., Mascola, L., Watson, B. M., Zhang, J. X., Chaves, S. S., *et al.* Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S71-5.
- 8 Lopez, A. S., Zhang, J., Brown, C., Bialek, S. Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000-2006: the 1-dose varicella vaccination era. *Pediatrics*. 2011;127(2):238-45.
- 9 Reynolds, M. A., Watson, B. M., Plott-Adams, K. K., Jumaan, A. O., Galil, K., Maupin, T. J., *et al.* Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S120-6.
- 10 Schmid, D. S., Jumaan, A. O. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):202-17.
- 11 Chaves, S. S., Lopez, A. S., Watson, T. L., Civen, R., Watson, B., Mascola, L., *et al.* Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program. *Pediatrics*. 2011;128(6):1071-7.
- 12 Din, E., Bialek, S., Lopez, A. Evolution of varicella surveillance--selected states, 2000-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(32):609-12.
- 13 Leung, J., Harpaz, R. Impact of the maturing varicella vaccination program on varicella and related outcomes in the United States: 1994-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015:1-8.
- 14 Civen, R., Chaves, S. S., Jumaan, A., Wu, H., Mascola, L., Gargiullo, P., *et al.* The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):954-9.
- 15 Goldman, G. S., King, P. G. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. *Vaccine*. 2013;31(13):1680-94.
- 16 Weinmann, S., Chun, C., Schmid, D. S., Roberts, M., Vandermeer, M., Riedlinger, K., *et al.* Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859-68.
- 17 Hales, C. M., Harpaz, R., Joesoef, M. R., Bialek, S. R. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):739-45.
- 18 Viner, K., Perella, D., Lopez, A., Bialek, S., Newbern, C., Pierre, R., *et al.* Transmission of varicella zoster virus from individuals with herpes zoster or varicella in school and day care settings. *J Infect Dis*. 2012;205(9):1336-41.
- 19 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Varicella vaccination two-doses recommendations. *Can Commun Dis Rep*. 2010;36(ACS-8):1-26.
- 20 Kuter, B., Matthews, H., Shinefield, H., Black, S., Dennehy, P., Watson, B., *et al.* Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132-7.
- 21 Prymula, R., Bergsaker, M. R., Esposito, S., Gotthelfs, L., Man, S., Snegova, N., *et al.* Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1313-24.

- 22 Marin, M., Guris, D., Chaves, S. S., Schmid, S., Seward, J. F. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-4):1-40.
- 23 Shapiro, E. D., Vazquez, M., Esposito, D., Holabird, N., Steinberg, S. P., Dziura, J., *et al.* Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis.* 2011;203(3):312-5.
- 24 Baxter, R., Ray, P., Tran, T. N., Black, S., Shinefield, H. R., Coplan, P. M., *et al.* Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1389-96.
- 25 Thomas, C. A., Shwe, T., Bixler, D., del Rosario, M., Grytdal, S., Wang, C., *et al.* Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1164-8.
- 26 Chaves, S. S., Gargiullo, P., Zhang, J. X., Civen, R., Guris, D., Mascola, L., *et al.* Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1121-9.
- 27 Bonanni, P., Gershon, A., Gershon, M., Kulcsar, A., Papaevangelou, V., Rentier, B., *et al.* Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(7):e305-13.
- 28 Klein, N. P., Fireman, B., Yih, W. K., Lewis, E., Kulldorff, M., Ray, P., *et al.* Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010;126(1):e1-8.
- 29 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(40):1391-1392.
- 30 Brisson, M., Melkonyan, G., Drolet, M., De Serres, G., Thibeault, R., De Wals, P. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. *Vaccine.* 2010;28(19):3385-97.
- 31 van Hoek, A. J., Melegaro, A., Zagheni, E., Edmunds, W. J., Gay, N. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine.* 2011;29(13):2411-20.
- 32 Gao, Z., Gidding, H. F., Wood, J. G., MacIntyre, C. R. Modelling the impact of one-dose vs. two-dose vaccination regimens on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. *Epidemiol Infect.* 2010;138(4):457-68.
- 33 Poletti, P., Melegaro, A., Ajelli, M., Del Fava, E., Guzzetta, G., Faustini, L., *et al.* Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PloS One.* 2013;8(4):e60732.
- 34 Hardy, I., Gershon, A. A., Steinberg, S. P., LaRussa, P., Group, V. V. C. S. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med.* 1991;325(22):1545-1550.
- 35 Na, G. Y. Herpes zoster in three healthy children immunized with varicella vaccine (Oka/Biken); the causative virus differed from vaccine strain on PCR analysis of the IV variable region (R5) and of a PstI-site region. *Br J Dermatol.* 1997;137(2):255-8.
- 36 Boulianne, N., Duval, B., De Serres, G., Deceuninck, G., Dionne, M., Carsley, J., *et al.* Opinions of Quebec parents and vaccinators on the usefulness of chickenpox vaccine. *Can J Infect Dis.* 2001;12(3):153-156.
- 37 Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., De Serres, G., Guay, M., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 195 p.
- 38 Salvadori, M. Preventing varicella: Recommendations for routine two-dose varicella immunization in children. *Paediatr Child Health.* 2011;16(7):415-6.
- 39 Canadian Immunization Committee. Recommendations for varicella two-dose immunization programs. *CDCR.* 2014:40-2.
- 40 World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;25(89):265-288.

## Membres actifs du CIQ

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Centre universitaire de santé McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

## Membres liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Direction de santé publique

Hélène Gagné, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Catherine Guimond, Représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

## Membres d'office

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

# Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la pertinence d'une 2<sup>e</sup> dose de vaccin contre la varicelle

## AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

## RÉDACTEUR

Philippe De Wals

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national  
de santé publique du Québec

Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

## COLLABORATEURS

Rachid Amini

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national  
de santé publique du Québec

Nicole Boulianne

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national  
de santé publique du Québec

Marilou Kiely

Direction des risques biologiques et de la santé au travail  
Institut national de santé publique du Québec

## MISE EN PAGES

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail  
Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF)  
sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au :  
<http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont  
autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute  
autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du  
Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce  
document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une  
demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur  
des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à  
l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>,  
ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à  
condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 1<sup>er</sup> trimestre 20156  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
Bibliothèque et Archives Canada  
ISBN : 978-2-550-72656-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2016)

N° de publication : 1963

