

CCDR  RMTC

15 October 2006 • Volume 32 • ACS-8

le 15 octobre 2006 • Volume 32 • DCC-8

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*†****VARIZIG™ AS THE VARICELLA ZOSTER IMMUNE GLOBULIN FOR THE PREVENTION OF VARICELLA IN AT-RISK PATIENTS****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

**\*Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. J. Smith (CDC), Dr. D. Money (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. P. Orr (AMMI Canada).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. J.W. Anderson (DND).

†This statement was prepared by Dr. Bryna Warshawsky, Dr. Ben Tan and Dr. Shelley Deeks. It was approved by NACI and by the Public Health Agency of Canada (PHAC).

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*†****VARIZIG<sup>MC</sup> QU'ON UTILISE COMME IMMUNOGLOBULINE CONTRE LA VARICELLE POUR LA PRÉVENTION CHEZ LES PATIENTS À RISQUE****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) offre constamment à l'Agence de santé publique du Canada des conseils à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin devraient également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

**\*Membres :** D<sup>re</sup> M. Naus (présidente), D<sup>re</sup> S. Deeks (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, D<sup>r</sup> J. Embree, M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> J. Langley, D<sup>r</sup> K. Laupland, D<sup>r</sup> A. McGeer, D<sup>r</sup> S. McNeil, D<sup>r</sup> M.-N. Primeau, D<sup>r</sup> B. Tan, D<sup>r</sup> B. Warshawsky.

**Représentants de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>r</sup> J. Carsley (ACPS), D<sup>r</sup> J. Smith (CDC), D<sup>r</sup> D. Money (SOGC), A. Honish (CNCI), D<sup>r</sup> B. Larke (CMHC), D<sup>r</sup> B. Law (CCEC), D<sup>r</sup> M. Salvadori (SCP), D<sup>r</sup> S. Rechner (SCMI), D<sup>r</sup> J. Salzman (CATMAT), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE), D<sup>r</sup> P. Orr (SCMI Canada).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> H. Rode (CEPBR), D<sup>r</sup> M. Lem (DGSPNI), D<sup>r</sup> J.W. Anderson (MDN).

†La présente déclaration a été rédigée par la D<sup>re</sup> Bryna Warshawsky, le D<sup>r</sup> Ben Tan et la D<sup>re</sup> Shelley Deeks. Elle a été approuvée par le CCNI et l'Agence de santé publique du Canada.

NACI has recommended varicella zoster immune globulin (VarIg) for the post-exposure prevention of varicella in high-risk patients who cannot receive varicella vaccine<sup>(1,2)</sup>. The previous sole supplier of VarIg for North America (the Massachusetts Public Health Biologic Laboratories, Boston, MA) discontinued production in October 2004 because of declining disease incidence after varicella vaccine was licensed in the United States<sup>(3)</sup>. The product produced by the Massachusetts Public Health Biologic Laboratories will be referred to as VZIG in this statement. The available supply of VZIG in Canada is expected to be depleted by the end of 2006.

In November 2005, a varicella zoster immune globulin preparation named VariZIG<sup>TM</sup> (Cangene Corporation, Winnipeg, Man.) was approved for use in Canada. This statement provides information about VariZIG<sup>TM</sup>, discusses post-exposure prevention strategies for varicella and outlines NACI's recommendations for VariZIG<sup>TM</sup> use.

### VariZIG<sup>TM</sup>

VariZIG<sup>TM</sup> is a sterile, freeze-dried gamma globulin (IgG) preparation containing high titres of antibodies to varicella zoster virus (anti-VZV). It has been available through the Canadian Blood Services and Hema Quebec since February 2006.

VariZIG<sup>TM</sup> is manufactured from the plasma of healthy North American donors with high titres of anti-VZV. Donors and donated units are screened for hepatitis B, hepatitis C and HIV. The manufacturing process includes passage through a Planova 35 nm virus filter which effectively removes lipid-enveloped and non-enveloped viruses on the basis of size, and a solvent/detergent treatment step (using tri-n-butyl phosphate and Triton X-100), which effectively inactivates lipid-enveloped viruses. These two processes are designed to increase product safety by reducing the risk of viral transmission of several viruses, including HIV, hepatitis B and hepatitis C. There is no latex in the product.

The lyophilized powder is available in single-use, 125 IU vials and must be reconstituted with the provided sterile diluent before use. Unlike VZIG, VariZIG<sup>TM</sup> is not available in the 625 IU vial size. The lyophilized product should be stored at +2 °C to +8 °C until the expiry date and must not be frozen. The diluent can be stored at room temperature.

The manufacturer's instructions for reconstitution of the product should be followed<sup>(4)</sup>. Although VariZIG<sup>TM</sup> is approved for intramuscular (IM) and intravenous (IV) use, NACI recommends using the IM route for post-exposure prophylaxis (see below). When properly reconstituted for IM injection, a vial provides approximately 1.2 mL of VariZIG<sup>TM</sup> at a concentration of 100 IU/mL. It should be given into the deltoid muscle or the anterolateral aspect of the upper thigh. The reconstituted product does not contain any preservative and so should be given as soon as possible after reconstitution, although it can be stored for up to 12 hours at +2 °C to +8 °C prior to use.

The most common adverse effects noted in studies of VariZIG<sup>TM</sup> include pain at the injection site (17%), headache (7%) and rash (5%)<sup>(4,5)</sup>. Less frequently reported adverse reactions were myalgia, chills, fatigue, nausea and flushing.

Le CCNI a recommandé que l'on utilise des immunoglobulines contre la varicelle et le zona pour la prévention post-exposition de la varicelle chez les patients à haut risque qui ne peuvent recevoir le vaccin antivarielleux<sup>(1,2)</sup>. Le seul fournisseur d'immunoglobulines contre la varicelle et le zona en Amérique du Nord (Massachusetts Public Health Biologic Laboratories, Boston, MA) a interrompu sa production en octobre 2004 en raison d'une baisse de l'incidence de la maladie survenue après que le vaccin anti-varicelleux fut homologué aux États-Unis<sup>(3)</sup>. Le produit fabriqué par Massachusetts Public Health Biologic Laboratories sera désigné sous l'appellation de VZIG dans la présente déclaration. On s'attend à ce que les réserves actuelles de VZIG au Canada soient épuisées d'ici la fin de 2006.

En novembre 2005, une préparation d'immunoglobulines contre le virus varicelle-zona, appelée VariZIG<sup>MC</sup> (société Cangene, Winnipeg, Man.) a été homologuée au Canada. La présente déclaration contient de l'information sur VariZIG<sup>MC</sup>, examine les stratégies de prévention post-exposition de la varicelle et expose les recommandations du CCNI concernant l'utilisation de VariZIG<sup>MC</sup>.

### VariZIG<sup>MC</sup>

VariZIG<sup>MC</sup> est une préparation stérile lyophilisée de gammaglobulines (IgG), contenant une forte concentration d'anticorps dirigés contre le virus varicelle-zona (anti-VZV). Le produit est distribué par la Société canadienne du sang et Héma-Québec depuis février 2006.

VariZIG<sup>MC</sup> est fabriqué à partir de plasma provenant de donneurs nord-américains en bonne santé, qui renferme une forte concentration d'anticorps anti-VZV. Les donneurs et les dons font l'objet d'un test de détection du VHB, du VHC et du VIH. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus Planova 35 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement au solvant-détergent (le tri-n-butyl-phosphate et le Triton X-100) qui réussit à inactiver les virus à enveloppe lipidique. Ces deux procédés visent à accroître l'innocuité des produits en réduisant le risque de transmission de plusieurs virus, dont le VIH, le VHB et le VHC. Le produit est exempt de latex.

Le produit se présente sous forme lyophilisée, en fioles de 125 UI à usage unique et doit être reconstitué à l'aide du solvant stérile fourni avant d'être utilisé. Contrairement à la VZIG, VariZIG<sup>MC</sup> n'est pas offert en fioles de 625 UI. Le produit lyophilisé doit être entreposé à une température variant entre +2 °C et +8 °C jusqu'à la date de péremption et ne doit pas être congelé. Le solvant peut être conservé à la température ambiante.

Il importe de suivre les instructions du fabricant concernant la reconstitution du produit<sup>(4)</sup>. Bien qu'il soit autorisé d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> par voie intramusculaire (IM) et par voie intraveineuse (IV), le CCNI recommande l'utilisation de la voie IM à des fins de prophylaxie post-exposition (voir plus loin). Lorsque le produit est dûment reconstitué pour être injecté par voie IM, une fiole donne environ 1,2 mL de VariZIG<sup>MC</sup> à une concentration de 100 UI/mL. Il doit être injecté dans le deltoïde ou dans la région antéro-latérale de la partie supérieure de la cuisse. Comme le produit reconstitué ne contient aucun agent de conservation, il devrait être administré le plus tôt possible après la reconstitution, mais il peut être conservé jusqu'à 12 heures à une température variant entre +2 °C et +8 °C avant d'être utilisé.

Parmi les effets indésirables le plus souvent mis en évidence par les études portant sur VariZIG<sup>MC</sup> figurent la douleur au point d'injection (17 %), les céphalées (7 %) et les éruptions cutanées (5 %) <sup>(4,5)</sup>. D'autres effets indésirables moins fréquents ont été signalés, notamment la myalgie, les frissons, la fatigue, la nausée et les bouffées vasomotrices.

A contraindication to the use of VariZIG™ is an anaphylactic reaction to a previous dose of VariZIG™, VZIG or other immune globulin products. In addition, health care providers must weigh the potential benefit of treatment with VariZIG™ against the potential of anaphylactoid reactions occurring in persons with IgA deficiency, since the product contains trace quantities of IgA. As with any vaccine administration, providers should be prepared for the management of anaphylaxis after VariZIG™ administration.

VariZIG™ is only approved in Canada for the post-exposure prevention of varicella in susceptible pregnant women<sup>(4,5)</sup>. In a comparative study involving 57 susceptible pregnant women, 17 received IM VariZIG™, 21 received IV VariZIG™, and 19 received IM VZIG after exposure to varicella. After 6 weeks follow-up, clinical varicella developed in 29% of the women who had received either IM or IV VariZIG™ as compared with 42% of women who had received the IM VZIG<sup>(5)</sup>. The study was too small to detect any difference in the severity of varicella experienced by the participants. Although higher serum titres of anti-VZV were more rapidly attained after IV VariZIG™ than IM VariZIG™, the importance of this finding is unclear, as the clinical efficacy was the same in both treatment arms<sup>(5)</sup>.

VariZIG™ has not received federal regulatory approval for VZIG's other clinical indications (see recommendations below). However, the clinical effectiveness of VariZIG™ is expected to be similar to that obtained with VZIG, since the levels of anti-VZV are similar to those of VZIG. Pediatric clinical data are not currently available for VariZIG™, and it is not known whether the product is excreted in human milk.

### Post-exposure prevention of varicella

The decision to administer VarIg should be based on all four of the following considerations<sup>(1,6)</sup>.

1. the exposed person is susceptible to varicella (non-immune);
2. there has been significant exposure to varicella zoster virus;
3. the person is at increased risk of severe varicella; and
4. post-exposure immunization with varicella vaccine is contraindicated.

**Determining immunity/susceptibility:** With the exception of allogenic stem cell transplant patients, persons who are considered immune to varicella include those with previous:

- history of varicella illness obtained from an adolescent or adult or from a child's parent(s);
- physician-diagnosed varicella
- laboratory-confirmed varicella (by culture, polymerase chain reaction or antibody seroconversion);
- laboratory evidence of immunity;
- documented immunization with age-appropriate doses of varicella vaccine.

Il est contre-indiqué d'utiliser VariZIG<sup>MC</sup> en cas de réaction anaphylactique à une dose antérieure de VariZIG<sup>MC</sup>, de VZIG ou d'un autre produit à base d'immunoglobulines. De plus, il importe que les dispensateurs de soins de santé comprennent les possibles avantages associés à un traitement par VariZIG<sup>MC</sup> aux risques de réactions anaphylactoïdes observées chez les personnes présentant une déficience en IgA, puisque le produit contient des IgA à l'état de trace. Comme c'est le cas pour n'importe quel vaccin, le vaccinateur doit être disposé à traiter toute réaction anaphylactique consécutive à l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>.

Au Canada, VariZIG<sup>MC</sup> ne peut être utilisé à des fins de prévention post-exposition de la varicelle que chez les femmes enceintes réceptives<sup>(4,5)</sup>. Dans une étude comparative à laquelle ont participé 57 femmes enceintes réceptives, 17 se sont vu administrer VariZIG<sup>MC</sup> par voie IM, 21 ont reçu VariZIG<sup>MC</sup> par voie IV et 19, des VZIG par voie IM, après avoir été exposées à la varicelle. Au terme d'un suivi de 6 semaines, 29 % des femmes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> par voie IM ou par voie IV ont présenté des signes cliniques de la varicelle, contre 42 % des femmes ayant reçu des VZIG par voie IM<sup>(5)</sup>. L'étude n'était pas assez vaste pour permettre de détecter toute différence dans la gravité de la varicelle survenue chez les participantes. Bien qu'on ait observé plus rapidement des concentrations sériques plus élevées d'anticorps anti-VZV après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> par voie IV que par voie IM, on ignore l'importance que revêt ce constat puisque l'efficacité clinique était identique dans les deux groupes<sup>(5)</sup>.

VariZIG<sup>MC</sup> n'a pas reçu l'approbation réglementaire fédérale à l'égard des autres indications cliniques de la VZIG (voir les recommandations ci-après). On s'attend toutefois à ce que l'efficacité clinique de VariZIG<sup>MC</sup> soit comparable à celle que procure la VZIG, puisque les concentrations d'anticorps anti-VZV sont analogues à celles associées à la VZIG. On ne possède actuellement pas les données cliniques sur les effets de VariZIG<sup>MC</sup> sur la population pédiatrique, et on ignore si le produit est excrété dans le lait humain.

### Prévention post-exposition de la varicelle

La décision d'administrer des immunoglobulines contre la varicelle et le zona devrait être fondée sur les quatre critères suivants<sup>(1,6)</sup> :

1. la personne exposée est réceptive à la varicelle (non immune);
2. l'exposition au virus varicelle-zona a été importante;
3. la personne risque davantage de présenter une varicelle grave;
4. il est contre-indiqué d'administrer le vaccin antivarielleux après une exposition.

**Comment déterminer l'immunité/la réceptivité :** Sauf les receveurs de greffes de cellules souches allogènes, on considère que les personnes qui présentent les antécédents suivants bénéficient d'une immunité contre la varicelle :

- varicelle contractée au contact d'un adolescent ou d'un adulte ou du père ou de la mère d'un enfant;
- varicelle diagnostiquée par un médecin;
- varicelle confirmée en laboratoire (au moyen d'une culture, de l'amplification par la polymérase ou de la séroconversion [anticorps]);
- preuves d'immunité fournies par un laboratoire;
- preuve d'immunisation au moyen de doses de vaccin antivarielleux adaptées à l'âge.

Healthy persons and most immunocompromised persons who are considered varicella immune by the above criteria do not require prophylaxis with VarIg. An exception is recipients of allogenic stem cell transplants who should be considered susceptible in the post-transplantation period. These persons should be offered VarIg after known exposure to varicella.

Adolescents and adults who have a negative or uncertain past history of varicella and no documentation of vaccination should have serologic tests to establish susceptibility, since as many as 70% to 95% of such individuals have immunity to varicella. However, delays in obtaining test results should not delay appropriate post-exposure varicella management.

Persons with a past history of varicella may be assumed to be immune. However, patients should be advised that it is still possible that varicella will develop as a result of re-infection (estimated by one community-based study to occur in 4.5% to 13.3% of cases<sup>(7)</sup>) or because the past diagnosis of varicella was incorrect. A positive history of varicella may become a less reliable indicator of protection in the future as circulation of varicella virus decreases and the incidence of infection declines. Infrequently, infection can result in those whose serologic tests are positive, as some tests lack optimal specificity<sup>(8)</sup>.

Persons who have received age-appropriate doses of varicella vaccine in the past may be assumed to be varicella immune, with the exception of recipients of allogenic stem cell transplants. However, patients should be advised that they may still get varicella, as vaccine-modified disease can be expected to occur in 3% to 4% of vaccinees per year according to prelicensure efficacy studies. Vaccine-modified disease are likely to be milder than natural infection<sup>(2)</sup>. A recent review summarizing 14 studies found vaccine efficacy/effectiveness for any severity of infection to be in the range of 43% to 98%, most studies showing efficacy well over 70%<sup>(8)</sup>. Serologic testing of vaccinees is not recommended, especially since commercially available antibody tests may not be sensitive enough to detect protective antibody levels after vaccination<sup>(2)</sup>.

**Exposure assessment:** Persons with varicella (chickenpox) are most contagious from 1 to 2 days before and up to 5 days after onset of the rash. Immunocompromised patients may be infectious until the crusting of all lesions. The skin lesions of zoster (shingles) are considered infectious from their onset until they have crusted and dried. The following situations are considered significant exposures to varicella zoster virus:

- Continuous household contact (living in the same dwelling) with a person with varicella.
- Being indoors for > 1 hour with a case of varicella.
- Being in the same hospital room for > 1 hour, or > 15 minutes of face-to-face contact, with a patient with varicella.
- Touching the lesions of a person with active varicella or zoster (shingles).

Les personnes en bonne santé et la plupart des personnes immuno-déprimées considérées comme immunes contre la varicelle à la lumière des critères exposés ci-dessus n'ont pas besoin de recevoir des immunoglobulines contre la varicelle et le zona à titre prophylactique, sauf celles ayant reçu des cellules souches allogènes, qui devraient être jugées réceptives au cours de la période suivant la transplantation. Ces personnes devraient recevoir des immunoglobulines contre la varicelle et le zona si on sait qu'elles ont été exposées à la varicelle.

Les adolescents et les adultes ayant des antécédents de varicelle négatifs ou incertains et n'ayant aucun relevé de vaccination devraient subir des tests sérologiques de réceptivité, puisque la proportion de ces individus qui ont acquis une immunité contre la varicelle peut osciller entre 70 % et 95 %. Il reste que les délais d'attente des résultats des tests ne devraient pas retarder l'adoption de mesures appropriées après une exposition à la varicelle.

On peut présumer que les personnes ayant des antécédents de varicelle ont acquis une immunité. Il faudrait cependant informer les patients qu'ils peuvent encore contracter la varicelle par suite d'une réinfection (ce qui, selon les estimations d'une étude réalisée en milieu communautaire, se produit dans 4,5 % à 13,3 % des cas<sup>(7)</sup>) ou en raison d'un diagnostic antérieur de varicelle erroné. Des antécédents de varicelle pourraient à l'avenir devenir un indicateur de protection moins fiable avec le ralentissement de la circulation du virus et la diminution de l'incidence de l'infection. Il arrive, mais c'est rare, que des sujets dont les tests sérologiques sont positifs contractent l'infection, la spécificité de certains tests n'étant pas optimale<sup>(8)</sup>.

On peut présumer que les personnes ayant déjà reçu des doses de vaccin antivarielle adaptées à l'âge bénéficient d'une immunité contre la varicelle, exception faite de celles ayant reçu une greffe de cellules souches allogènes. Il importe cependant d'avertir les patients qu'ils peuvent malgré tout contracter la varicelle puisqu'on peut s'attendre à une infection post-vaccination chez 3 % à 4 % des vaccinés par an, d'après des études d'efficacité préalables à l'homologation. Les infections post-vaccination sont généralement plus bénignes que l'infection initiale<sup>(2)</sup>. Il ressort d'une récente analyse de 14 études que l'efficacité/l'efficience des vaccins, peu importe la gravité de l'infection, se situe entre 43 % et 98 %. La plupart des études font état d'une efficacité bien supérieure à 70 %<sup>(8)</sup>. Il n'est pas recommandé de soumettre les vaccinés à des analyses sérologiques puisque les tests qui existent sur le marché ne sont peut-être pas suffisamment sensibles pour détecter la présence d'un taux protecteur d'anticorps après la vaccination<sup>(2)</sup>.

**Évaluation de l'exposition :** Les personnes atteintes de varicelle sont le plus contagieuses de 1 à 2 jours avant et jusqu'à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée. Il arrive que les patients immunodéprimés soient infectieux jusqu'à la formation de croûtes sur toutes les lésions. Les lésions cutanées associées au zona sont jugées infectieuses depuis leur apparition jusqu'au stade de la formation et de l'assèchement des croûtes. Les situations suivantes sont considérées comme des sources importantes d'exposition au virus varicelle-zona :

- Avoir des contacts familiaux continus avec une personne atteinte de la varicelle (vivre sous le même toit)
- Se trouver à l'intérieur pendant > 1 heure avec un sujet atteint
- Passer > 1 heure dans la chambre d'hôpital d'un patient atteint de la varicelle, ou > 15 minutes en tête à tête avec lui
- Toucher les lésions d'une personne atteinte d'une varicelle ou d'un zona actifs.



**Risk of complications and/or contraindication to vaccine:**

Susceptible children and adults with no known contraindications to varicella vaccination should be immunized before any exposure to varicella zoster virus. Post-exposure vaccination is effective in preventing or attenuating disease in previously unimmunized healthy persons if the vaccination can be carried out within 3 to 5 days of exposure<sup>(9,10)</sup>. However, post-exposure vaccination of immunocompromised persons is often contraindicated and may be less effective. Therefore, in susceptible immunocompromised patients, VarIg rather than vaccine should be used for the prevention of varicella.

Varicella vaccine is contraindicated in pregnant women. Because the risk of complications of chickenpox in pregnant women may be greater than in other adults, VarIg should be given to exposed, susceptible pregnant women. Maternal infection results in congenital varicella syndrome in  $\leq 2\%$  of pregnancies if the infection occurs at  $< 20$  weeks' gestation. Although a study has shown that congenital varicella syndrome did not occur in the fetuses of 97 pregnant women given VarIg, this study is too small to conclude that VarIg will prevent or alter disease in the fetus<sup>(11)</sup>. Susceptible pregnant women should be given varicella vaccine after delivery, as long as 5 months have passed since VarIg administration.

Infants  $< 1$  year of age are not eligible for varicella vaccination. They are generally protected by maternal antibody if their mothers had previous varicella infection or immunization. Therefore, VarIg is not indicated unless the mother has varicella that developed during the 5 days before to 48 hours after delivery or if significant exposure occurred in a neonatal or pediatric intensive care unit, under which circumstances there should be consultation with the infectious disease/infection control practitioner (see below).

**Recommendations for use of VariZIG™**

In jurisdictions where VZIG is still available, VZIG should be used for prophylaxis. VariZIG™ may be substituted once VZIG is no longer available.

As the clinical significance of more rapidly achieving higher anti-VZV titres using IV VariZIG™ is as yet unclear, NACI recommends that VariZIG™ be given by the IM route. Health care providers in Canada are more familiar with the IM route from previous experience with VZIG.

NACI recommends VariZIG™ for the following susceptible high-risk groups after exposure to varicella zoster virus<sup>(1,4,12)</sup>:

1. Pregnant women.
2. Immunocompromised patients, such as those with congenital or acquired immunodeficiency due to disease or treatment, including patients receiving high-dose systemic corticosteroid therapy (e.g. a dose of  $\geq 2$  mg/kg per day of prednisone or equivalent, or  $\geq 20$  mg per day, particularly when given for  $> 2$  weeks). However, patients receiving regular monthly infusions of  $\geq 400$  mg/kg of IVIG and whose most recent dose was within 3 weeks before exposure do not require VariZIG™. This monthly infusion of IVIG has been

**Risques de complications et/ou contre-indications liés au vaccin :** Lorsqu'il n'y a aucune contre-indication connue à la vaccination antivarielleuse, les enfants et les adultes réceptifs devraient être immunisés avant toute exposition au virus varicelle-zona. La vaccination post-exposition permet de prévenir ou d'atténuer la maladie chez des personnes en bonne santé n'ayant pas déjà été immunisées si elle survient dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition<sup>(9,10)</sup>. La vaccination post-exposition de personnes immunodéprimées est toutefois contre-indiquée dans bien des cas et pourrait être moins efficace. C'est pourquoi il serait préférable de recourir aux immunoglobulines contre la varicelle et le zona plutôt qu'au vaccin pour la prévention de la varicelle chez des sujets immunodéprimés réceptifs.

Il est contre-indiqué d'administrer le vaccin antivarielleux aux femmes enceintes. Comme il est possible que le risque de complications de la varicelle soit plus élevé chez les femmes enceintes que chez les autres adultes, il faudrait donner des immunoglobulines contre la varicelle et le zona aux femmes enceintes réceptives, exposées au virus. L'infection maternelle engendre le syndrome de varicelle congénitale dans  $\leq 2\%$  des grossesses si l'infection survient avant la 20<sup>e</sup> semaine de la gestation. Selon une étude, le syndrome de varicelle congénitale ne s'est pas déclaré chez les fœtus de 97 % des femmes enceintes ayant reçu des immunoglobulines contre la varicelle et le zona, mais l'étude n'est pas suffisamment vaste pour que l'on puisse conclure que le produit prévient ou atténue l'infection chez le fœtus<sup>(11)</sup>. Les femmes enceintes réceptives devraient recevoir le vaccin antivarielleux après leur accouchement, à condition qu'un délai d'au moins 5 mois se soit écoulé depuis l'administration d'immunoglobulines contre la varicelle et le zona.

Les nourrissons de  $< 1$  an ne sont pas admissibles à la vaccination antivarielleuse. Ils sont généralement protégés par les anticorps maternels si la mère avait déjà contracté la varicelle ou été immunisée contre l'infection. C'est pourquoi il n'est pas indiqué de leur donner des immunoglobulines contre la varicelle et le zona à moins que la varicelle ne se soit déclarée chez leur mère dans les 5 jours qui ont précédé l'accouchement ou les 48 heures qui ont suivi, ou s'il y a eu une exposition importante dans l'unité de néonatalogie ou de soins intensifs pédiatriques, auquel cas, il y a lieu de consulter l'expert en lutte contre les infections/les maladies infectieuses (voir ci-dessous).

**Recommandations relatives à l'utilisation de VariZIG<sup>MC</sup>**

Dans les provinces ou territoires où il existe encore des réserves de VZIG, ce produit devrait être utilisé à des fins prophylactiques. Une fois épuisé, la VZIG peut être remplacée par VariZIG<sup>MC</sup>.

Comme on ne connaît pas encore très bien l'intérêt, sur le plan clinique, que représente le fait d'obtenir plus rapidement des concentrations plus élevées d'anticorps anti-VZV à l'aide de VariZIG<sup>MC</sup> administré par voie IV, le CCNI recommande que l'on administre le produit par voie IM. Au Canada, les dispensateurs de soins de santé connaissent mieux la voie IM, ayant déjà utilisé ce mécanisme pour administrer la VZIG.

Le CCNI recommande d'utiliser VariZIG<sup>MC</sup> auprès des groupes réceptifs à haut risque suivants, ayant été exposés au virus varicelle-zona<sup>(1,4,12)</sup> :

1. Les femmes enceintes.
2. Les patients immunodéprimés, comme ceux qui souffrent d'un déficit immunitaire congénital ou acquis par suite d'une maladie ou d'un traitement, notamment ceux qui ont suivi un traitement comportant de fortes doses de corticostéroïdes administrées par voie systémique (p. ex., une dose de  $\geq 2$  mg/kg par jour de prednisone ou l'équivalent, ou de  $\geq 20$  mg par jour, surtout lorsque le traitement dure  $> 2$  semaines). Il reste que les patients qui reçoivent régulièrement des injections mensuelles de  $\geq 400$  mg/kg d'IVIG et dont la dose la plus récente remonte à 3 semaines avant l'exposition n'ont pas besoin de

found to maintain protective serum levels of varicella antibody comparable with that achieved with VarIg<sup>(13)</sup>.

3. Newborn infants of mothers who have varicella that began during the 5 days before to 48 hours after delivery.
4. For the management of significant varicella exposure in a neonatal or pediatric intensive care setting, consultation with the infectious diseases/infection control specialist regarding the potential use of VariZIG<sup>TM</sup> is advised.

VariZIG<sup>TM</sup> is not indicated in healthy adults. Varicella can be more severe in healthy adults than children, but the risk of varicella pneumonia appears to be lower than was formerly believed. Varicella vaccine within 3 to 5 days after exposure is the post-exposure management of choice for healthy adults. Acyclovir therapy initiated within 24 hours after onset of the rash is effective in accelerating skin lesion healing and can be used for this population as soon as possible after rash onset.

Dosing of VariZIG<sup>TM</sup> is based on body weight. The recommended dose is 125 IU for each 10 kg body weight up to a maximum of 625 IU. The minimum dose is 125 IU. As with other blood products, informed consent from patients or their parents/guardians must be obtained before administration of VariZIG<sup>TM</sup>.

VariZIG<sup>TM</sup> is of maximal benefit if administered within 96 hours after first exposure. However, since the exact timing of transmission is unknown it can be used within 96 hours of the most recent exposure. Protection is believed to last for approximately 3 weeks. Subsequent exposures > 3 weeks after a dose of VariZIG<sup>TM</sup> would require additional doses if the criteria for VariZIG<sup>TM</sup> use outlined in the **Post-exposure prevention of varicella** section still exist.

Vaccination with any live virus vaccines should be deferred for 5 months after administration of VariZIG<sup>TM</sup>. If VariZIG<sup>TM</sup> is inadvertently given < 14 days after vaccination with live virus vaccines, the person should be reimmunized with the live vaccine 5 months after administration of the VariZIG<sup>TM</sup><sup>(2)</sup>. Note that VariZIG<sup>TM</sup> may give detectable levels of antibody, causing false-positive tests of varicella immunity for up to 3 months after administration<sup>(1)</sup>.

As with VZIG, VariZIG<sup>TM</sup> may prolong the incubation period of varicella. For hospitalized patients and health care workers given VariZIG<sup>TM</sup>, the infectious periods would range from 8 days after exposure to 28 days after last exposure, as compared with 8 days after first exposure to 21 days after last exposure without VariZIG<sup>TM</sup>. Effective antiviral agents such as acyclovir can be used should varicella develop after VariZIG<sup>TM</sup> administration<sup>(6,14-18)</sup>.

VariZIG<sup>MC</sup>. On a constaté que cette injection mensuelle d'IGIV avait pour effet de maintenir des concentrations sériques d'anticorps qui assurent une protection comparable à celle que confère l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona<sup>(13)</sup>.

3. Les nouveau-nés dont la mère a souffert de la varicelle dans les 5 jours qui ont précédé l'accouchement ou les 48 heures qui ont suivi.
4. Afin de prendre en charge une exposition importante à la varicelle dans un milieu de néonatalogie ou de soins intensifs pédiatriques, il est conseillé de consulter l'expert en lutte contre les infections/les maladies infectieuses au sujet du possible recours à VariZIG<sup>MC</sup>.

Il n'est pas indiqué d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> à des adultes en bonne santé. Il arrive que la varicelle soit plus grave chez des adultes que chez des enfants bien portants, mais le risque de pneumonie semble plus faible qu'on ne l'a déjà cru. Le vaccin antivarielle administré dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition est l'intervention post-exposition à privilégier chez les adultes en bonne santé. Le traitement par Acyclovir, mis en route dans les 24 heures suivant l'apparition de l'éruption, permet d'accélérer la cicatrisation des lésions cutanées et on peut y recourir auprès de cette population le plus tôt possible après le début de l'éruption.

La posologie de VariZIG<sup>MC</sup> dépend du poids corporel. La dose recommandée est de 125 UI par 10 kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 625 UI. La dose minimale est de 125 UI. Comme c'est le cas pour les autres produits sanguins, il faut obtenir le consentement des patients ou de leurs parents/tuteurs avant d'administrer VariZIG<sup>MC</sup>.

VariZIG<sup>MC</sup> a des effets bénéfiques maximaux lorsqu'il est administré dans les 96 heures suivant la première exposition. Toutefois, comme on ignore le moment exact où se fait la transmission, on peut l'utiliser dans les 96 heures suivant la plus récente exposition. On pense que la protection dure environ 3 semaines. En cas d'expositions subséquentes survenant > 3 semaines après l'administration d'une dose de VariZIG<sup>MC</sup>, il y a lieu d'administrer d'autres doses si les critères applicables au recours à VariZIG<sup>MC</sup>, précisés dans la section **Prévention post-exposition de la varicelle**.

Il y a lieu d'attendre 5 mois après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> avant d'offrir tout vaccin à virus vivant. Si VariZIG<sup>MC</sup> est administré par mégarde < 14 jours après l'administration d'un vaccin à virus vivant, la personne doit être immunisée de nouveau au moyen d'un vaccin à virus vivant 5 mois après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup><sup>(2)</sup>. Il faut souligner que VariZIG<sup>MC</sup> peut engendrer des concentrations détectables d'anticorps, ce qui peut se traduire par des résultats faussement positifs à des épreuves de détermination de l'immunité contre la varicelle jusqu'à 3 mois après l'administration<sup>(1)</sup>.

Comme c'est le cas pour la VZIG, VariZIG<sup>MC</sup> peut prolonger la période d'incubation de la varicelle. En ce qui concerne les patients hospitalisés et les dispensateurs de soins de santé qui reçoivent VariZIG<sup>MC</sup>, les périodes d'infectiosité s'échelonnaient entre 8 jours après la 1<sup>ère</sup> exposition et 28 jours suivant l'exposition, contre 8 jours après la 1<sup>ère</sup> exposition à 21 jours suivant l'exposition, en l'absence de l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>. On peut recourir à des agents antiviraux efficaces comme l'acyclovir en cas de survenue de la varicelle après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup><sup>(6,14-18)</sup>.

## References

1. Health Canada. *Varicella zoster immune globulin*. In: *Canadian immunization guide*. 6<sup>th</sup> ed. Ottawa, 2002;248-50. Catalogue no. H49-8/2002E.
2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Update on varicella*. CDR 2004;30(ACS-1):1-26.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. *A new product (VariZIG™) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol*. MMWR 2006;55:209-10.
4. Cangene Corporation. *VariZIG product monograph*. Cangene Corporation, Winnipeg, Manitoba, 2005.
5. Koren G, Money D, Boucher M et al. *Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women*. J Clin Pharmacol 2002;42:267-74.
6. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Varicella zoster infections*. 2003:672-86.
7. Hall S, Maupin T, Seward J et al. *Second varicella infections: Are they more common than previously thought?* Pediatrics 2002;109:1068-73.
8. Hambleton S, Gershon AA. *Preventing varicella disease*. Clin Microbiol Rev 2005;18:70-80.
9. Watson B, Seward J, Yang A et al. *Postexposure effectiveness of varicella vaccine*. Pediatrics 2000;105:84-8.
10. Salzman MB, Garcia C. *Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:256-57.
11. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. *Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases*. Lancet 1994;343:1548-51.
12. Paryani SG, Arvin AM, Koropchak CM et al. *Comparison of varicella zoster antibody titers in patients given intravenous immune serum globulin or varicella zoster immune globulin*. J Pediatr 1984;105:200-5.
13. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Varicella zoster immune globulin use in neonates and infants*. Paediatr Child Health 1996;1:21-2.
14. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Prevention of varicella in children and adolescents*. Paediatr Child Health 2005;10:409-12.
15. King SM, Gorenssek M, Ford-Jones EL et al. *Fatal varicella-zoster infection in a newborn treated with varicella-zoster immunoglobulin*. Pediatr Infect Dis 1986;5:588-9.
16. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. *Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus*. Lancet 1989;2:371-3.
17. Bakshi SS, Miller TC, Kaplan M et al. *Failure of varicella-zoster immunoglobulin in modification of severe congenital varicella*. Pediatr Infect Dis 1986;5:699-702.
18. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR et al. *Evaluation of varicella-zoster immune globulin: Protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella*. J Infect Dis 1983;147:737-43.

## Références

1. Santé Canada. *Immunoglobuline contre la varicelle et le zona*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*. 6<sup>th</sup> éd. Ottawa, 2002;269-71. N° de catalogue H49-8/2002F.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Mise à jour sur la varicelle*. RMT 2004;30(DCC-1):1-26.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. *A new product (VariZIG™) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol*. MMWR 2006;55:209-10.
4. Cangene Corporation. *VariZIG product monograph*. Cangene Corporation, Winnipeg, Manitoba, 2005.
5. Koren G, Money D, Boucher M et coll. *Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women*. J Clin Pharmacol 2002;42:267-74.
6. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Varicella zoster infections*. 2003:672-86.
7. Hall S, Maupin T, Seward J et coll. *Second varicella infections: Are they more common than previously thought?* Pediatrics 2002;109:1068-73.
8. Hambleton S, Gershon AA. *Preventing varicella disease*. Clin Microbiol Rev 2005;18:70-80.
9. Watson B, Seward J, Yang A et coll. *Postexposure effectiveness of varicella vaccine*. Pediatrics 2000;105:84-8.
10. Salzman MB, Garcia C. *Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:256-57.
11. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et coll. *Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases*. Lancet 1994;343:1548-51.
12. Paryani SG, Arvin AM, Koropchak CM et coll. *Comparison of varicella zoster antibody titers in patients given intravenous immune serum globulin or varicella zoster immune globulin*. J Pediatr 1984;105:200-5.
13. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Varicella zoster immune globulin use in neonates and infants*. Paediatr Child Health 1996;1:21-2.
14. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Prevention of varicella in children and adolescents*. Paediatr Child Health 2005;10:409-12.
15. King SM, Gorenssek M, Ford-Jones EL et coll. *Fatal varicella-zoster infection in a newborn treated with varicella-zoster immunoglobulin*. Pediatr Infect Dis 1986;5:588-9.
16. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. *Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus*. Lancet 1989;2:371-3.
17. Bakshi SS, Miller TC, Kaplan M et coll. *Failure of varicella-zoster immunoglobulin in modification of severe congenital varicella*. Pediatr Infect Dis 1986;5:699-702.
18. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR et coll. *Evaluation of varicella-zoster immune globulin: Protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella*. J Infect Dis 1983;147:737-43.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
120 Colonnade Rd, A.L. 6702A  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

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

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2006

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des suppléments au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Santé 2006