

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)[†]****UPDATED RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF VARICELLA AND MMR VACCINES IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS****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.

[†]This statement was prepared by Dr. Ben Tan and Dr. Shainoor Ismail and approved by NACI.

[†]**Members:** Dr. J. Langley (Chair), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Dr. N. Crowcroft, Ms. A. Hanrahan, Dr. B. Henry, Dr. D. Kumar, Dr. S. McNeil, Dr. C. Quach-Thanh, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. C. Cooper.

Liaison Representatives: Dr. B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Ms. K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), Dr. S. Rechner (College of Family Physicians of Canada), Dr. M. Salvadori (Canadian Pediatric Society), Dr. S. Pelletier (Community Hospital Infection Control Association), Dr. N. Sicard (Canadian Public Health Association), Dr. V. Senikas (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Dr. P. Plourde (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel), Dr. P. Van Buynder (Council of Chief Medical Officers of Health).

Ex-Officio Representatives: Ms. M. FarhangMehr (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. S. Desai (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), LCol (Dr.) James Anderson (Department of National Defence), Dr. Ezzat Farzad (First National and Inuit Health Branch - Office of Community Medicine), Dr. J. Xiong (Biologics and Genetic Therapies Directorate), Dr. D. Elliot (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. P. Varughese (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. R. Pless (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases).

Déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)[†]****RECOMMANDATIONS MISES À JOUR SUR L'UTILISATION DU VACCIN CONTRE LA VARICELLE ET DU RRO CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la 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 doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit du fabricant du ou des vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver leur vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, et notamment, de déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

[†]La présente déclaration a été rédigée par Dr B. Tan et Dr S. Ismail et approuvée par le CCNI.

[†]**Membres :** Dr^e J. Langley (présidente), Dr^e B. Warshawsky (vice-présidente), Dr^e S. Ismail (secrétaire exécutive), Dr^e N. Crowcroft, M^{me} A. Hanrahan, Dr^e B. Henry, Dr^e D. Kumar, Dr^e S. McNeil, Dr^e C. Quach-Thanh, Dr B. Seifert, Dr^e D. Skowronski, Dr C. Cooper.

Représentants de liaison : Dr^e B. Bell (Center for Disease Control and Prevention des États-Unis), M^{me} K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), Dr^e S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dr^e M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), Dr^e N. Sicard (Association canadienne de santé publique), Dr V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), Dr P. Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef).

Représentants d'office : M^{me} M. FarhangMehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr^e S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Lcol (Dr) James Anderson (ministère de la Défense nationale), Dr^e Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits - Bureau de la médecine communautaire), Dr J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), Dr^e D. Elliot (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr P. Varughese (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr R. Pless (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses).

Introduction

This NACI statement updates the recommendations previously published in the Canadian Immunization Guide (CIG) 2006⁽¹⁾ for the use of varicella vaccine in individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The new varicella vaccine recommendations are now consistent with the recommendations for MMR use in HIV-infected persons, which remain unchanged.

For the purposes of this statement, NACI follows the case definitions of the immunological and clinical categories for staging HIV-infected persons as defined by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the American Academy of Pediatrics (AAP). These criteria (with minor modifications) are listed in Tables 1 and 2 below.^{(2),(3)}

Previous NACI Recommendations for Varicella Vaccine in HIV-Infected Children

NACI previously recommended that susceptible persons \geq 12 months of age with asymptomatic or mildly symptomatic HIV infection (CDC clinical category N or A, respectively) and with age-specific CD4 percentages of \geq 25% (CDC immunologic category 1) may be vaccinated with two doses of varicella vaccine with a three-month interval between doses (refer to CIG 2006, p. 331).^{(1),(4)} The recommendation was based on a single study published in 2001 by Levin et al. of 41 HIV-infected children in the U.S. who received two doses of Oka/Merck vaccine (VarivaxTM) three months apart, after satisfying the above-stated inclusion criteria.⁽⁵⁾ Antibody seroconversion as measured by the fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA) test was found in 53% of children after one dose and 60% after two doses. Eight patients were evaluated for cell-mediated immunity (CMI) response post-vaccination, with 20% responding after the first dose and 63% after the second dose.⁽⁵⁾

NACI Recommendations for Measles-Mumps-Rubella (MMR) Vaccine in HIV-Infected Children

Since varicella vaccination is most often administered concurrently with the first dose of MMR at 12 months of age and a combination measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine was authorized in Canada in 2007, a discussion for administering varicella vaccine to HIV-infected children has to include considerations for concurrent MMR vaccination or replacing both vaccines with the newer combination MMRV vaccine.

In the CIG 2006, NACI recommended that asymptomatic HIV-infected infants should receive routine measles (i.e., as combination MMR) vaccination. MMR vaccination is also recommended for symptomatic HIV-infected persons without evidence of severe immunosuppression, i.e., belonging to CDC immunological categories 1 and 2 (Table 1; also refer to CIG 2006, p. 127 and p. 234).⁽¹⁾

Introduction

La présente déclaration du CCNI met à jour les recommandations sur l'utilisation du vaccin contre la varicelle chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui figuraient dans le *Guide canadien d'immunisation 2006* (GCI 2006)⁽¹⁾. Ces nouvelles recommandations sur le vaccin contre la varicelle concordent maintenant avec les recommandations sur l'utilisation du RRO chez les sujets porteurs du VIH, qui demeurent inchangées.

Aux fins de la présente déclaration, le CCNI adopte les définitions de cas des catégories immunologiques et cliniques établies par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis et l'American Academy of Pediatrics (AAP) pour déterminer le stade de l'infection à VIH. Ces critères (ayant fait l'objet de légères adaptations) sont présentés aux tableaux 1 et 2 ci-après^{(2),(3)}.

Recommandations antérieures du CCNI concernant la vaccination contre la varicelle des enfants infectés par le VIH

D'après les recommandations antérieures du CCNI, les personnes âgées de \geq 12 mois infectées par le VIH qui sont asymptomatiques ou qui présentent des symptômes bénins (catégorie N ou A des CDC, respectivement) et dont le pourcentage de CD4 en fonction de l'âge est de \geq 25 % (catégorie immunologique 1 des CDC) peuvent recevoir deux doses de vaccin contre la varicelle à trois mois d'intervalle (voir le GCI 2006, p. 371)^{(1),(4)}. Cette recommandation était fondée sur une seule étude publiée en 2001 par Levin et coll. et portant sur 41 enfants américains infectés par le VIH qui répondaient aux critères d'inclusion présentés ci-dessus et qui ont reçu deux doses du vaccin Oka/Merck (Varivax^{MC}) à trois mois d'intervalle⁽⁵⁾. Les auteurs ont observé une séroconversion des anticorps, mesurée à l'aide d'une recherche des antigènes de la membrane par immunofluorescence (technique FAMA), chez 53 % des sujets après une dose et chez 60 % après deux doses. Ils ont évalué la réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC) après la vaccination chez 8 sujets; 20 % d'entre eux ont présenté une réponse après la première dose et 63 % après la deuxième dose⁽⁵⁾.

Recommandations du CCNI concernant l'utilisation du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) chez les enfants infectés par le VIH

Comme le vaccin contre la varicelle est généralement administré aux enfants de 12 mois en même temps que la première dose du RRO et qu'un vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) a été autorisé au Canada en 2007, il importe, lorsqu'on envisage d'administrer le vaccin contre la varicelle à des enfants infectés par le VIH, de prendre en considération l'administration simultanée du RRO ou le remplacement des deux vaccins par le nouveau vaccin combiné RROV.

Dans le GCI 2006, le CCNI recommandait l'administration systématique du vaccin contre la rougeole (sous la forme du vaccin combiné RRO) aux enfants porteurs du VIH qui ne présentent pas de symptômes. L'administration du RRO est également recommandée chez les séropositifs qui présentent des symptômes, mais pas de signes d'immunodépression grave, c'est à dire qui sont classés dans la catégorie immunologique 1 ou 2 des CDC (tableau 1; voir aussi le GCI 2006, p. 127 et p. 234)⁽¹⁾.

The MMR vaccine recommendations date back to the late 1980s and early 1990s, because unimmunized HIV-infected children who developed measles were observed to have a case fatality rate of up to 50%.⁽⁶⁾⁻⁽⁹⁾ In the 1989–1991 measles outbreak in the United States, 11 of the 19 deaths reported in New York City occurred in HIV-infected persons.^{(9),(10)} By 1999, MMR vaccine had been safely administered to more than 1,000 HIV-infected children in the U.S.⁽⁹⁾

However, available studies to date have shown that HIV-infected children developed suboptimal responses to measles vaccine, with antibody response rates ranging from 25% to 70% post-vaccination.⁽⁹⁾ As measles antibody titer is known to decline more rapidly over time in HIV-infected, as compared to HIV-uninfected children, a dose of immune globulin is recommended for prophylaxis in HIV-infected children after a known exposure to confirmed wild-type measles, even if there is a history of previous MMR immunization (see CIG 2006, p. 234).^{(1),(9),(11),(12)}

Updated Literature Review on Varicella and MMR Vaccination in HIV-Infected Children

A literature search was conducted using PubMed and EMBASE for publications on the use of varicella, MMR and MMRV vaccines in HIV-infected persons from 2001 (when Levin et al.'s first study was published) to the end of 2008. There were no publications addressing immunological and/or vaccine effectiveness data when using varicella and MMR vaccines concurrently, or administering combination MMRV vaccine in HIV-infected individuals.

Two studies regarding MMR or individual vaccine antigen use in HIV-infected children were reviewed. A small study from Brazil (15 children with HIV) showed an antibody response rate of 60% for rubella in the patients with a moderate to severe degree of immunosuppression (CDC immunological category 2 or 3), suggesting that suboptimal responses are not limited to the measles component.⁽¹³⁾ However, the use of immune globulin is not known to be effective after exposure to wild-type rubella infection.

The issue of waning antibody was addressed by Berkelhamer et al., who provided additional MMR vaccination to HIV-infected children previously immunized with at least two MMR doses, and whose measles antibody level had dropped below the seroprotective level.⁽¹⁴⁾ They found that the HIV-infected children who were receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) had significantly higher response rate (nine out of 14 [64%]) than the children who were not on HAART (three out of 14 [21%]), consistent with immune reconstitution while on therapy.⁽¹⁴⁾ However, while antibody-boosting may occur after an MMR booster in previously immunized HIV-infected children on HAART, in the absence of disease outbreaks it is unclear whether routine booster(s) of MMR vaccine is/are needed (and at what intervals) in these children.

Les recommandations relatives au RRO remontent à la fin des années 1980 et au début des années 1990; on avait alors observé un taux de létalité de la rougeole chez les enfants séropositifs non immunisés qui pouvait atteindre 50 %⁽⁶⁾⁻⁽⁹⁾. Pendant l'épidémie de rougeole de 1989-1991 aux États-Unis, 11 des 19 cas mortels signalés à New York étaient infectés par le VIH^{(9),(10)}. En 1999, le RRO avait été administré en toute sécurité à plus de 1 000 enfants positifs pour le VIH aux États-Unis⁽⁹⁾.

Toutefois, d'après les études disponibles jusqu'à maintenant, les enfants infectés par le VIH présentaient une réponse sous optimale au vaccin antirougeoleux, le taux de réponse immunitaire se situant entre 25 % et 70 % après la vaccination⁽⁹⁾. Comme on sait que le titre d'anticorps antirougeoleux diminue plus rapidement chez les enfants infectés par le VIH que chez les enfants non infectés, il est recommandé, après une exposition documentée à un cas confirmé de rougeole due aux virus de type sauvage, d'administrer une dose d'immunoglobuline en prophylaxie aux enfants porteurs du VIH, même à ceux qui ont déjà reçu le RRO (voir le GCI 2006, p. 341)^{(1),(9),(11),(12)}.

Nouvelle recension des écrits sur l'administration du vaccin contre la varicelle et du RRO chez les enfants infectés par le VIH

Nous avons effectué une recension des écrits concernant l'utilisation du vaccin contre la varicelle, du RRO et du RROV chez les personnes infectées par le VIH pour la période s'étendant de 2001 (année de publication de la première étude de Levin et coll.) à la fin de 2008, à l'aide de PubMed et EMBASE. Aucun article ne traitait de l'immunogénicité ni de l'efficacité du vaccin contre la varicelle administré en même temps que le RRO ou du vaccin combiné RROV chez les personnes porteuses du VIH.

Deux études portant sur l'utilisation du RRO ou d'un vaccin monovalent chez les enfants infectés par le VIH ont été analysées. Dans le cadre d'une petite étude menée au Brésil (15 enfants porteurs du VIH), le taux de réponse immunitaire contre la rubéole s'établissait à 60 % chez les patients présentant un déficit immunitaire modéré à grave (catégorie immunologique 2 ou 3 des CDC), ce qui porte à croire que les réponses sous optimales ne sont pas propres au composant antirougeoleux⁽¹³⁾. Toutefois, l'efficacité de l'immunoglobuline en cas d'exposition au virus de la rubéole de type sauvage n'a pas été démontrée.

Berkelhamer et coll. se sont penchés sur la question du déclin de l'immunité. Ils ont revacciné, avec le RRO, des enfants séropositifs ayant auparavant reçu au moins deux doses de RRO et dont le titre sérique d'anticorps antirougeoleux avait chuté en deçà du niveau conférant une protection⁽¹⁴⁾. Ils ont constaté que le taux de réponse était significativement plus élevé chez les enfants porteurs du VIH qui recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) (neuf sur 14 [64 %]) que chez les enfants non traités (trois sur 14 [21 %]), ce qui concorde avec la reconstitution immunitaire associée au traitement⁽¹⁴⁾. Toutefois, même si le titre d'anticorps peut augmenter après une dose de rappel chez les enfants séropositifs sous TAHA qui ont déjà été immunisés, il est difficile de déterminer, en l'absence d'épidémie, si des rappels systématiques du RRO sont nécessaires (et à quel intervalle) chez ces enfants.

With respect to varicella vaccination in HIV-infected children, there were four published studies describing a total of 139 patients who were vaccinated with univalent varicella vaccine; these papers are discussed in greater detail below. There is difficulty comparing the studies because different varicella antibody tests were used. For instance, the FAMA, immunoassay or standard ELISA tests were used in the HIV-infected children, rather than the antibody tests historically used in the pre-vaccine trials involving healthy children, e.g., the gpELISA test for studies on Varivax™ and indirect immunofluorescence antibody (IFA) test for Varilrix™. The antibody titer correlating with protection against varicella clearly differs for each test. Furthermore, while the desired protective titer has been defined for FAMA ($\geq 1:4$) and gpELISA (≥ 5 gpELISA units/mL) in healthy children, these titers have not as yet been determined for HIV-infected children.⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾ Consequently for each study below, the seroprotective titer is as specified by the authors.

The follow-up varicella study by Levin et al.

Levin et al. conducted a follow-up study utilizing two varicella vaccine doses three months apart.⁽¹⁸⁾ The follow-up study had 43 patients (including the original group of 41 children from their earlier study) who had CDC categories N1 and A1.^{(5),(18)} Two other cohorts were also vaccinated, including 37 children with moderate symptoms and/or moderate immune suppression (CDC category B2), and 17 children who initially had severe symptoms and/or severe immune suppression (CDC category C3), but had become asymptomatic and improved on HAART to CDC immunologic category 1 for at least three months before vaccination.⁽¹⁸⁾ The ages of the patients are shown in Table 3. MMR vaccine was not co-administered in this study. Antibody titers (utilizing FAMA test) and cell-mediated immunity responses (CMI, utilizing the stimulation index, or SI) were assessed up to 156 weeks after completing the vaccination series. The proportions achieving FAMA titers $\geq 1:2$ and SI ≥ 3.0 are shown in Table 3. As the results were similar regardless of the baseline clinical or immunologic category, the results of all three groups were combined in the study. The combined proportion achieving adequate FAMA and/or CMI responses in these patients was 72% at eight weeks, 86% at 52 weeks, 65% at 104 weeks and 60% at 156 weeks after the second dose (see Table 3 for the individual FAMA and CMI responses).⁽¹⁸⁾ In contrast, the naturally infected children (control group in Table 3) had corresponding FAMA and/or CMI responses of 100% at eight weeks, 75% at 52 weeks and 73% at 156 weeks. There were no clinically significant changes in CD4 counts or percent in any vaccinated group after each scheduled dose.⁽¹⁸⁾ **Level III evidence, Quality good (see Table 4 for the definition of levels of evidence and quality of evidence).**

Adverse event rates were similar in all three vaccine groups, with injection-site reactions occurring in 6% to 21% of each group after the first dose, and half as common and milder after the second dose. A quarter of the reactions after the first dose

Les quatre études publiées traitant de la vaccination contre la varicelle des enfants séropositifs portaient sur un total de 139 patients qui avaient reçu le vaccin monovalent contre la varicelle. Ces articles sont décrits plus en détail ci-dessous. Ces études sont difficiles à comparer étant donné que différents tests de détection des anticorps anti varicelle ont été utilisés. Les chercheurs ont notamment eu recours à la technique FAMA, à la technique de dosage immunologique et à la méthode normalisée ELISA chez les enfants porteurs du VIH, plutôt qu'aux tests de détection des anticorps utilisés par le passé dans le cadre des essais prévacinaux chez des enfants en santé, par exemple la méthode gpELISA pour Varivax^{MC} et l'immunofluorescence indirecte (IFI) pour Varilrix^{MC}. Le titre d'anticorps corrélé avec la protection contre la varicelle diffère sensiblement selon les tests. En outre, bien que le titre protecteur souhaitable ait été établi pour la technique FAMA ($\geq 1:4$) et la méthode gpELISA (≥ 5 unités gpELISA/ml) chez les enfants en santé, il n'a pas encore été défini chez les enfants séropositifs⁽¹⁵⁾⁻⁽¹⁷⁾. Par conséquent, dans chacune des études présentées ci-dessous, le titre séroprotecteur a été précisé par les auteurs.

Étude de suivi sur la varicelle de Levin et coll.

Levin et coll. ont réalisé une étude de suivi portant sur l'administration de deux doses de vaccin contre la varicelle à trois mois d'intervalle⁽¹⁸⁾, chez 43 patients (comprenant le groupe initial de 41 enfants de leur étude antérieure) classés dans les catégories N1 et A1 des CDC^{(5),(18)}. Deux autres cohortes ont aussi été vaccinées, notamment 37 enfants présentant des symptômes modérés et/ou une immunodépression modérée (catégorie B2 des CDC) et 17 enfants manifestant initialement des symptômes graves et/ou une immunodépression grave (catégorie C3 des CDC), mais qui étaient devenus asymptomatiques ou dont l'état s'était amélioré sous TAHA (catégorie immunologique 1 des CDC) depuis au moins trois mois au moment de la vaccination⁽¹⁸⁾. L'âge des patients est présenté au tableau 3. Le RRO n'a pas été administré simultanément dans le cadre de cette étude. Les titres d'anticorps (mesurés par la technique FAMA) et la réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC, mesurée par l'indice de stimulation [IS]) ont été évalués jusqu'à 156 semaines après la fin de la série vaccinale. La proportion de sujets dont le titre par FAMA était $\geq 1:2$ et l'IS $\geq 3,0$ est présentée au tableau 3. Comme les résultats étaient semblables, peu importe la catégorie clinique ou immunologique de référence, les résultats des trois groupes à l'étude ont été combinés. La proportion combinée des patients dont le résultat à la FAMA ou la RIMC étaient adéquats après la deuxième dose s'élevait à 72 % après huit semaines, à 86 % après 52 semaines, à 65 % après 104 semaines et à 60 % après 156 semaines (voir le tableau 3 pour le résultat de la FAMA et la RIMC selon le groupe)⁽¹⁸⁾. Comparativement, chez les enfants infectés naturellement (groupe témoin dans le tableau 3), le résultat à la FAMA et/ou la RIMC était de 100 % après huit semaines, de 75 % après 52 semaines et de 73 % après 156 semaines. Aucun changement cliniquement significatif du nombre ou du pourcentage de CD4 n'a été noté dans l'ensemble des groupes vaccinés après chaque dose prévue⁽¹⁸⁾. **Preuve de niveau III, bonne qualité (voir le tableau 4 pour la définition des niveaux de preuve et de la qualité des données).**

La fréquence des effets secondaires était semblable dans les trois groupes de vaccinés; des réactions au point d'injection ont été recensées chez 6 % à 21 % des sujets de chaque groupe après la première dose, et des réactions plus légères ont été observées chez deux fois moins de sujets

were classified as grade 3 (25–50 mm of induration, erythema or crying with touch), but no children declined receiving the second dose.⁽¹⁸⁾ Fever occurred in 0%–14% after the first dose and 5%–12% after the second dose. However, grade 3 temperatures ($\geq 39.4^{\circ}\text{C}$) were uncommon, occurring in $< 5\%$ after the first dose and $< 3\%$ after the second dose.⁽¹⁸⁾ Neither study by Levin et al. was powered to determine the clinical efficacy of varicella vaccine in HIV-infected children. There were 16 reported exposures to varicella, during which one child was given varicella-zoster immune globulin (VarIg). Only one child developed mild varicella-like illness with < 50 lesions (time since vaccination was not specified), and another developed zoster the year after vaccination.⁽¹⁸⁾

The varicella study by Bekker et al.

Results similar to those discovered by Levin were reported by Bekker et al. in the Netherlands, who vaccinated 15 susceptible HIV-infected children with two doses of Oka/GSK vaccine (VarilrixTM) given three to six months apart.⁽¹⁹⁾ The children had a mean age of 8.3 years (range 4 to 11 years). MMR vaccine was not concurrently administered. Thirteen of the 15 patients received HAART for a median of 289 weeks before they were vaccinated, while two were not on HAART. Twelve patients had an undetectable HIV viral load; three of whom had CD4 $\geq 25\%$ (immunologic category 1), six had CD4 at 15%–24% (category 2) and six had CD4 $< 15\%$ (category 3).⁽¹⁹⁾ No patients developed any serious adverse events and their HIV viral loads and CD4 counts, or percent, did not change at six weeks after each dose. Varicella antibody was detected using the Vidas immunoassay test, and seroconversion occurred in five out of 15 (33%) after the first dose and nine out of 15 (60%) after the second dose.⁽¹⁹⁾ However, the varicella IgG titers after the second dose were significantly lower in the HIV-infected children (median 0.2 IU/mL), as compared with a control group of six HIV-negative siblings who were vaccinated using the same protocol (median 4.6 IU/mL). Seven of the nine children who seroconverted were retested for varicella IgG at 24 weeks after the second dose, and IgG was not detectable in two of the children.⁽¹⁹⁾ All vaccinated HIV-infected children developed significant CMI response against varicella, with levels comparable to those of their HIV-uninfected siblings. Only three vaccinated children had exposure to varicella post-vaccination, and none developed disease; this is too small a number to derive any conclusions about clinical effectiveness.⁽¹⁹⁾ ***Level III evidence, Quality fair.***

Bekker et al. also studied eight unvaccinated HIV-infected children who previously had wild-type varicella infection, and discovered that their varicella IgG titers were also low (median 0.8 IU/mL), not significantly different than that achieved after vaccination.⁽¹⁹⁾ It has been postulated that functional immune restoration is still incomplete in HIV-infected children even after receiving HAART, with defective B-cell antibody responses.^{(19),(20)} This may explain the low varicella IgG titers in

après la deuxième dose. Le quart des réactions suivant la première dose étaient considérés comme des effets de grade 3 (induration de 25 à 50 mm, érythème ou pleurs au toucher), mais aucun enfant n'a refusé la deuxième dose⁽¹⁸⁾. De la fièvre a été notée chez 0 % à 14 % des enfants après la première dose et chez 5 % à 12 % des enfants après la deuxième. Une fièvre de grade 3 ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$) était cependant peu courante ($< 5\%$ après la première dose et $< 3\%$ après la deuxième)⁽¹⁸⁾. Aucune des deux études de Levin et coll. n'était assez puissante pour déterminer l'efficacité clinique du vaccin contre la varicelle chez les enfants porteurs du VIH. Ils ont signalé 16 expositions à la varicelle; un de ces enfants a reçu de l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VarIg). Un seul enfant a contracté une légère affection varicelliforme et présentait < 50 lésions (le temps écoulé depuis la vaccination n'était pas précisé). Un autre enfant a contracté le zona un an après la vaccination⁽¹⁸⁾.

Étude sur la varicelle de Bekker et coll.

Les résultats présentés par Bekker et coll. sont semblables à ceux de Levin. Aux Pays-Bas, Bekker et coll. ont administré deux doses du vaccin Oka/Merck (Varilrix^{MC}) à 15 enfants séropositifs réceptifs à un intervalle de 3 à 6 mois⁽¹⁹⁾. L'âge médian des enfants était de 8,3 ans (intervalle : 4 à 11 ans). Le RRO n'a pas été administré simultanément. Sur les 15 patients, 13 étaient sous TAHA depuis une période médiane de 289 semaines au moment de la vaccination et deux ne recevaient pas de TAHA. La charge virale de VIH était indétectable chez 12 patients; trois d'entre eux avaient un pourcentage de CD4 $\geq 25\%$ (catégorie immunologique 1), six avaient un pourcentage de CD4 entre 15 % et 24 % (catégorie 2) et six avaient un pourcentage de CD4 $< 15\%$ (catégorie 3)⁽¹⁹⁾. Aucun patient n'a présenté d'effet secondaire grave, ni de changement de la charge virale de VIH, ni du nombre ou du pourcentage de CD4, six semaines après chaque dose. Des anticorps contre la varicelle ont été décelés à l'aide de la méthode de dosage immunologique VIDAS. Une séroconversion a été notée chez cinq des 15 patients (33 %) après la première dose et chez neuf des 15 patients (60 %) après la deuxième dose⁽¹⁹⁾. Toutefois, les titres d'IgG anti-varicelle après la deuxième dose étaient significativement plus faibles chez les enfants infectés par le VIH (médiane : 0,2 UI/ml) que chez le groupe témoin de six membres de la fratrie négatifs pour le VIH qui ont été vaccinés selon le même protocole (médiane : 4,6 UI/ml). Des neuf enfants présentant une séroconversion, sept ont subi un nouveau test pour les IgG anti-varicelle 24 semaines après la deuxième dose; chez deux d'entre eux, les IgG étaient indétectables⁽¹⁹⁾. Tous les enfants séropositifs vaccinés ont développé une importante RIMC contre la varicelle, comparable à celle des témoins séronégatifs de la fratrie. Seulement trois des enfants vaccinés ont été exposés à la varicelle après la vaccination et aucun d'entre eux n'a contracté la maladie; il s'agit cependant d'un trop petit nombre pour qu'on puisse tirer des conclusions quant à l'efficacité clinique⁽¹⁹⁾. ***Preuve de niveau III, assez bonne qualité.***

Bekker et coll. ont aussi étudié huit enfants séropositifs non vaccinés qui avaient déjà été infectés par le virus de la varicelle de type sauvage. Ils ont noté que les titres d'IgG anti-varicelle de ces enfants étaient également faibles (médiane : 0,8 UI/ml), ce qui ne différerait pas significativement des titres mesurés chez les vaccinés⁽¹⁹⁾. On a avancé l'hypothèse que la restauration immunitaire fonctionnelle est incomplète chez les enfants infectés par le VIH, même sous TAHA, en raison de la réponse inadéquate des lymphocytes B^{(19),(20)}. Cette hypothèse peut expliquer

the HIV-infected children who either had wild-type varicella or were vaccinated against varicella.

The varicella study by Armenian et al.

Armenian et al. immunized 10 HIV-infected children who had been on HAART for at least 4 weeks with a single dose of Oka/Merck vaccine. MMR vaccine was not concurrently administered. The patients had a mean age of 4.5 years (range 1 to 11 years) and were at varying CDC categories, N2 up to C3 before commencing HAART, but all had improved to categories N1 or N2, and with HIV viral loads of < 400 copies/mL by the time of vaccination.⁽²¹⁾ The vaccine was well tolerated, with no serious adverse events. Vaccination did not adversely affect the patients' CD4 cell counts and CDC clinical categories. CMI testing using a lymphoproliferative assay was positive in all vaccine recipients at four weeks after vaccination, with 90% remaining positive one year later. Varicella antibody testing using ELISA was positive in 67% of vaccinees eight weeks later, falling to 33% who remained positive one year after vaccination.⁽²¹⁾ Vaccine clinical effectiveness was not assessed in this study. **Level III evidence, Quality fair.**

The varicella study by Wood et al.

A retrospective cohort study was conducted by Wood et al. to review primary varicella and herpes zoster infections among 256 perinatally HIV-infected children in Philadelphia from 1989 to 2006.⁽²²⁾ After the recommendation by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for varicella vaccination of HIV-infected children was published in 1999, only 57 patients in the cohort had received at least one dose of univalent varicella vaccine (the number who received > 1 dose was not specified). Focusing only on this previously vaccinated subgroup, 13% of the patients were vaccinated before the HIV infection was diagnosed.⁽²²⁾ At the time of varicella immunization, 75% of the patients were receiving recommended anti-retroviral therapy, the median CD4 was 34%, median HIV viral load was 200 copies/mL (range 39 to 14,000 copies/mL), and 45% of the patients had HIV-related symptoms (i.e., clinical categories B or C).⁽²²⁾ Only a single vaccine-related adverse event was documented, i.e., a vesicular rash that occurred at 4 weeks post-vaccination. The authors followed the subgroup of vaccinated patients for a median of 3.1 years, totalling 224 person-years of observation.⁽²²⁾ There was a total of five breakthrough cases of varicella, occurring at one, seven, 10, 19 and 45 months post-vaccination. The overall incidence of breakthrough varicella was 22.3/1,000 person-years, correlating with a vaccine effectiveness of 91.2%.⁽²²⁾ Serology for varicella IgG (test methodology not specified) was performed in 41 of the previously vaccinated patients, and was considered positive in only 17 patients (41.5%) at a median of 18.9 months post-vaccination.⁽²²⁾ This contrasted with a seropositive rate of 39 out of 54 (72.2%) in unvaccinated HIV-infected children who had a history of wild-type varicella (at a median of 28.7 months after the infection).

les faibles titres d'IgG anti-varicelle chez les enfants porteurs du VIH qui ont été infectés par le virus de la varicelle de type sauvage ou qui ont été vaccinés contre la varicelle.

Étude sur la varicelle d'Armenian et coll.

Armenian et coll. ont administré une seule dose du vaccin Oka/Merck à 10 enfants séropositifs sous TAHA depuis au moins quatre semaines. Le RRO n'a pas été administré simultanément. L'âge médian des patients était de 4,5 ans (intervalle : 1 à 11 ans), et leur stade d'évolution variait (catégories des CDC N2 à C3) avant le début du TAHA. Toutefois, l'état de tous les patients s'était amélioré (catégorie N1 ou N2) et ils avaient tous une charge virale de VIH < 400 copies/ml au moment de la vaccination⁽²¹⁾. Le vaccin a bien été toléré et aucun effet secondaire grave n'a été noté. La vaccination n'a pas eu d'effet indésirable sur le nombre de CD4 des patients, ni sur leur classification dans les catégories cliniques des CDC. L'analyse de l'immunité à médiation cellulaire par l'étude de la réponse lymphoproliférative était positive chez tous les vaccinés quatre semaines après la vaccination et demeurait positive dans 90 % des cas après un an. Le dosage des anticorps anti-varicelle par ELISA était positif chez 67 % des vaccinés après huit semaines et chez seulement 33 % un an après la vaccination⁽²¹⁾. L'efficacité clinique du vaccin n'a pas été analysée dans le cadre de cette étude. **Preuve de niveau III, assez bonne qualité.**

Étude sur la varicelle de Wood et coll.

Wood et coll. ont effectué une étude de cohorte rétrospective à Philadelphie sur les primo-infections par le virus de la varicelle et du zona chez 256 enfants infectés par le VIH en période périnatale entre 1989 et 2006⁽²²⁾. À la suite de la publication en 1999 de la recommandation de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) sur la vaccination contre la varicelle des enfants infectés par le VIH, seulement 57 patients de la cohorte avaient reçu au moins une dose du vaccin monovalent contre la varicelle (le nombre de patients ayant reçu plus d'une dose n'était pas précisé). Dans ce sous groupe d'enfants déjà vaccinés, 13 % des patients ont été immunisés avant que l'infection à VIH ne soit diagnostiquée⁽²²⁾. Au moment de l'immunisation contre la varicelle, 75 % des patients recevaient le traitement antirétroviral recommandé, le pourcentage de CD4 médian s'élevait à 34 %, la charge de VIH médiane était de 200 copies/ml (intervalle : 39 à 14 000 copies/ml) et 45 % des patients présentaient des symptômes liés au VIH (ce qui correspond aux catégories cliniques B ou C)⁽²²⁾. Un seul effet secondaire associé au vaccin a été signalé, soit une éruption vésiculeuse survenue quatre semaines après la vaccination. Les auteurs ont suivi le sous-groupe de patients vaccinés pendant une période médiane de 3,1 ans, pour un total de 224 personnes-années d'observation⁽²²⁾. Chez les vaccinés, cinq cas de varicelle sont survenus un, sept, 10, 19 et 45 mois après la vaccination. L'incidence globale de la varicelle chez les vaccinés était de 22,3 pour 1 000 personnes-années, ce qui correspond à une efficacité vaccinale de 91,2 %⁽²²⁾. Une recherche sérologique des IgG anti-varicelle (méthode non précisée) a été effectuée chez 41 des patients déjà vaccinés et était positive chez seulement 17 patients (41,5 %) après un délai médian de 18,9 mois suivant la vaccination⁽²²⁾. Ils ont comparé ce résultat avec le taux de séropositivité de 39 sur 54 (72,2 %) chez les enfants porteurs du VIH non vaccinés qui avaient des antécédents de varicelle de type sauvage (délai médian après l'infection de 28,7 mois).

There was only a single case of zoster among the vaccinated children, which occurred 3.8 years post-vaccination; the zoster strain was not sent for typing in order to distinguish vaccine from wild-type strain. The incidence of zoster in previously vaccinated HIV-infected children was 4.5/1,000 person-years.⁽²²⁾ Wood et al. also reported the changing incidence of zoster (but not of primary varicella) in the whole cohort of HIV-infected patients (vaccinated and unvaccinated) in their clinic. The zoster incidence was 30.0/1,000 person-years in 1989–1996 (before the advent of highly-active or triple antiretroviral therapy), 31.9/1,000 person-years in 1979–1999 (before routine vaccination was recommended for HIV-infected children) and 6.5/1,000 person-years in 2000–2006 (with greater availability of antiretroviral therapy and varicella vaccine).⁽²²⁾ Although the period of observation is shorter during the most recent observation period, the decline in zoster incidence in 2000–2006 was statistically significant when compared with the earlier periods. The authors postulated that the decline was due to the benefit from both antiretroviral therapy and vaccination.⁽²²⁾ **Level III evidence, Quality fair.**

NACI Recommendations for HIV-Infected Children

- A pediatric infectious diseases specialist should be consulted before vaccinating HIV-infected children with varicella and MMR vaccines. The specialist can aid in staging the clinical and immunologic categories two to four weeks prior to vaccination; this interval is suggested because HIV viral load results may take this length of time to perform, depending on the reference laboratory, whereas CD4 test results are usually available in one to three days.
- In the absence of new data, NACI's recommendations regarding MMR vaccination of HIV-infected children published in CIG 2006 remain unchanged.
- HIV-infected children ≥ 12 months of age who are varicella non-immune, and with CDC clinical category N, A or B, and immunologic category 1 or 2 (i.e., CD4 counts $\geq 15\%$) may receive two doses of univalent varicella vaccine (Oka/GSK or Oka/Merck), three to six months apart. The same criteria apply for vaccination with MMR vaccine. **NACI Recommendation – Grade B.**
- Although the concurrent administration of varicella and MMR vaccines has not been studied, having to separate them would involve extra visits for immunization in HIV-infected children. Since the prerequisites for vaccination with both vaccines are now identical, varicella vaccine may be administered in conjunction with MMR vaccine at separate sites, if both vaccines are indicated.⁽¹⁾ **NACI Recommendation – Grade C.**
- While published studies administered the two doses of varicella vaccine three months apart, NACI recommends that an interval of six months may be chosen in jurisdictions where MMR is routinely administered at 12 and 18 months of age, so that the two live vaccines can be administered at the same

Le seul cas de zona détecté chez un enfant vacciné est apparu 3,8 ans après la vaccination; la souche de zona n'a pas fait l'objet d'un typage pour déterminer s'il s'agit d'une souche vaccinale ou d'une souche de type sauvage. L'incidence du zona chez les enfants déjà vaccinés porteurs du VIH était de 4,5 pour 1 000 personnes-années⁽²²⁾. Wood et coll. ont également signalé le changement d'incidence du zona (mais pas de la varicelle primaire) dans l'ensemble de la cohorte de patients infectés par le VIH (vaccinés ou non) de leur clinique. L'incidence du zona était de 30,0 pour 1 000 personnes-années de 1989 à 1996 (avant l'arrivée du traitement antirétroviral hautement actif ou de la trithérapie), de 31,9 pour 1 000 personnes-années de 1979 à 1999 (avant la vaccination systématique) et de 6,5 pour 1 000 personnes-années de 2000 à 2006 (augmentation de l'accessibilité du traitement antirétroviral et du vaccin contre la varicelle)⁽²²⁾. Même si la période d'observation la plus récente est plus courte, la réduction de l'incidence du zona entre 2000 et 2006 était statistiquement significative par rapport aux périodes précédentes. Les auteurs ont avancé l'hypothèse que cette réduction était attribuable aux avantages tant du traitement antirétroviral que de la vaccination⁽²²⁾. **Preuve de niveau III, assez bonne qualité.**

Recommandations du CCNI concernant les enfants infectés par le VIH

- On devrait consulter un spécialiste des maladies infectieuses infantiles deux à quatre semaines avant d'administrer le vaccin contre la varicelle et le RRO à un enfant infecté par le VIH afin de classer le cas selon les catégories clinique et immunologique. Ce délai est conseillé, car il peut falloir un certain temps, selon le laboratoire de référence, pour obtenir les résultats de la mesure de la charge virale de VIH, alors que les résultats de la numération des CD4 sont généralement disponibles en un à trois jours.
- En l'absence de nouvelles données, les recommandations du CCNI concernant l'administration du RRO aux enfants infectés par le VIH, publiées dans le GCI 2006, demeurent inchangées.
- Les enfants séropositifs de ≥ 12 mois qui ne sont pas immunisés contre la varicelle et qui sont classés dans la catégorie clinique N, A ou B des CDC et la catégorie immunologique 1 ou 2 (c.-à-d. pourcentage de CD4 $\geq 15\%$) peuvent recevoir deux doses d'un vaccin monovalent contre la varicelle (Oka/GSK ou Oka/Merck) à un intervalle de trois à six mois. Le même critère s'applique pour la vaccination avec le vaccin RRO. **Recommandation du CCNI de catégorie B.**
- Même si l'administration simultanée du vaccin contre la varicelle et du RRO n'a pas été étudiée, on sait que l'administration séparée des deux vaccins augmenterait le nombre de fois où les enfants infectés par le VIH doivent se présenter pour se faire vacciner. Comme les conditions préalables à la vaccination sont maintenant identiques pour les deux vaccins, ils peuvent être administrés simultanément, mais dans des sites différents, s'ils sont tous deux indiqués⁽¹⁾. **Recommandation du CCNI de catégorie C.**
- Même si dans les études publiées, les deux doses du vaccin contre la varicelle étaient administrées à trois mois d'intervalle, le CCNI recommande un intervalle de 6 mois dans les provinces ou territoires où le RRO est systématiquement administré à l'âge de 12 et 18 mois, afin que les deux vaccins vivants puissent être administrés simultanément.

visit. For jurisdictions where the second MMR is routinely administered at preschool (4 to 6 years of age), the first varicella vaccine dose should be administered at 12 months and the second dose preferably at 15 or 18 months of age. If not administered during the same visit, MMR and varicella vaccines should be separated by at least 4 weeks.^{(1),(4)} **NACI Recommendation – Grade B.**

Varicella Vaccination of HIV-Infected Adolescents and Adults

There are no published data on the use of varicella vaccine in susceptible HIV-infected adolescents and adults. In temperate countries including Canada, 95% of individuals (including HIV-infected persons) should have acquired varicella infection by 12 years of age. Therefore, Canadian-born adults with HIV are likely already immune to varicella. In contrast, studies have shown that only 40% to 70% of adults born in tropical countries have serologic evidence of previous varicella infection by their 20th birthday.^{(23),(24)} HIV-infected susceptible adults who have come to Canada from tropical regions may be at risk for severe complications if they develop wild-type varicella infection during the adult years. Therefore, serological testing (e.g., with varicella ELISA test) is necessary to determine susceptibility in HIV-infected adolescents and adults who do not have a clear history of varicella illness or previous varicella vaccination.

NACI Recommendations for HIV-Infected Adolescents and Adults

Without published supportive data, any decision to vaccinate involves balancing the benefit of being able to prevent severe disease if a susceptible HIV-infected adolescent or adult acquires wild-type varicella, against the potential risks of vaccination. Based on expert opinion, the safety of varicella vaccine in HIV-infected adolescents and adults with CD4 cell count $\geq 200 \times 10^6/L$ and percentage $\geq 15\%$ is deemed likely to be similar to that of children 6 to 12 years old (Table 1).⁽²⁵⁾ Immunogenicity data are also lacking, and may be lower in HIV-infected adolescents and adults as compared to children.⁽²⁵⁾ NACI recommends the following:

- HIV-infected adolescents and adults should be asked for a history of varicella illness or previous varicella vaccination, and if negative for both, a varicella antibody test (such as ELISA, latex agglutination [LA] or indirect immunofluorescent antibody [IFA]) should be requested to confirm susceptibility.
- The susceptible HIV-infected patient's specialist should be consulted regarding his/her clinical and immunologic categories before vaccinating with varicella (and/or MMR) vaccines.
- Immunization with two doses of varicella vaccine administered three months apart may be considered for susceptible HIV-infected adolescents and adults with CD4 cell count $\geq 200 \times 10^6/L$ and percentage $\geq 15\%$. **NACI Recommendation – Grade I.**

Dans les provinces ou territoires où la deuxième dose de RRO est généralement administrée aux enfants d'âge préscolaire (4 à 6 ans), la première dose du vaccin contre la varicelle devrait être donnée à 12 mois et la deuxième, préférablement à 15 ou 18 mois. Si le RRO et le vaccin contre la varicelle ne sont pas administrés simultanément, l'intervalle entre les deux devrait être d'au moins quatre semaines^{(1),(4)}. **Recommandation du CCNI de catégorie B.**

Vaccination contre la varicelle des adolescents et des adultes infectés par le VIH

Aucune donnée n'a été publiée au sujet de l'utilisation du vaccin contre la varicelle chez les adolescents et les adultes infectés par le VIH. Dans les pays tempérés, dont le Canada, 95 % des gens (y compris des séropositifs) auront contracté la varicelle avant l'âge de 12 ans. Les adultes séropositifs nés au Canada sont donc probablement déjà immunisés contre la varicelle. Par contre, des études ont montré que seulement 40 % à 70 % des adultes nés dans des pays tropicaux présentent des signes sérologiques d'infection par le virus de la varicelle avant leur 20^e anniversaire^{(23),(24)}. Les adultes réceptifs infectés par le VIH et originaires d'une région tropicale qui ont immigré au Canada présentent un risque accru de complications graves s'ils sont infectés par le virus de la varicelle de type sauvage. Par conséquent, des tests sérologiques (p. ex. dosage des anticorps anti varicelle par ELISA) sont nécessaires pour déterminer la réceptivité des adolescents et des adultes porteurs du VIH qui n'ont pas d'antécédents confirmés de varicelle ou qui n'ont pas été vaccinés contre la varicelle.

Recommandations du CCNI concernant les adolescents et les adultes infectés par le VIH

Comme aucune donnée n'a été publiée à l'appui de la vaccination des adolescents ou des adultes réceptifs porteurs du VIH, toute décision en la matière doit tenir compte de l'avantage que procure la prévention d'un cas grave de varicelle (due au virus de type sauvage) par rapport aux risques potentiels associés à la vaccination. De l'avis d'experts, l'innocuité du vaccin contre la varicelle est probablement la même chez les adultes et les adultes séropositifs dont le nombre de CD4 est $\geq 200 \times 10^6/l$ et le pourcentage $\geq 15\%$ que chez les enfants de 6 à 12 ans (tableau 1)⁽²⁵⁾. Il manque également de données sur l'immunogénicité; elle peut être plus faible chez les adolescents et les adultes porteurs du VIH que chez les enfants⁽²⁵⁾. Le CCNI émet les recommandations suivantes :

- On devrait demander aux adolescents et aux adultes infectés par le VIH s'ils ont déjà eu la varicelle ou s'ils ont été vaccinés contre la varicelle. Dans la négative, il convient de confirmer la réceptivité du sujet par un dosage des anticorps anti-varicelle (p. ex. ELISA, épreuve d'agglutination au latex [AL] ou immunofluorescence indirecte [IFI]).
- On devrait consulter le spécialiste du patient réceptif infecté par le VIH pour connaître les catégories clinique et immunologique du patient avant d'administrer le vaccin contre la varicelle (et/ou le RRO).
- L'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle à trois mois d'intervalle peut être envisagée chez les adolescents et les adultes infectés par le VIH ayant un nombre de CD4 $\geq 200 \times 10^6/l$ et un pourcentage $\geq 15\%$. **Recommandation du CCNI de catégorie I.**

Combinaison MMRV Vaccine and HIV-Infected Individuals

A combination measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine manufactured by GlaxoSmithKline Inc. (Priorix-Tetra™) was authorized for the vaccination of healthy children in Canada in July 2007. However, the safety and immunogenicity of this MMRV vaccine in HIV-infected individuals has not been evaluated, and MMRV currently cannot be routinely recommended until further studies are done in this patient- population.

NACI Recommendation – Grade I.

HIV-Infected Individuals in Varicella Post-Exposure Situations

Although post-exposure immunization of healthy individuals has been shown to be approximately 90% effective in preventing or attenuating varicella infection, if administered within three to five days of the exposure, this has not been studied in immunocompromised individuals (including those with HIV infection).^{(26),(27)} NACI recommends that:

- Varicella zoster immune globulin (VariIg) should be used (rather than varicella vaccine) for the prevention of varicella in susceptible HIV-infected children, adolescents and adults after an exposure, since it is highly unlikely that vaccine providers will know the patient's clinical and immunologic categories in a post-exposure situation. The VarIg should be administered as soon as possible, and within 96 hours of known exposure to wild-type varicella.^{(1),(28)} *NACI Recommendation – Grade A.*
- As indicated above, previously immunized HIV-infected children may demonstrate significant waning of CMI or antibody one to two years after receiving two doses of varicella vaccine. At present, it is unknown if this implies an inability to mount an anamnestic response after exposure to wild-type disease. In the vaccine trials, most of the vaccinated HIV-infected patients with exposure during the follow-up period were not given VarIg.^{(18),(19)} Consequently, the use of VarIg is not considered routinely necessary. However, in the event of breakthrough (vaccine-modified) varicella or zoster illness, a specialist should be contacted regarding the need for prompt antiviral therapy to reduce severity of the illness.⁽²⁹⁾ *NACI Recommendation – Grade I.*

Varicella Vaccination of the Susceptible Contacts of HIV-Infected Individuals

Susceptible HIV-infected individuals may be infected by household members who develop wild-type varicella infection. Although the vaccination of household contacts of HIV-infected individuals has not been specifically studied, a related study showed that varicella vaccination of 35 household members of children with cancer or leukaemia was safe, with no secondary transmission to the high-risk patients.⁽³⁰⁾

- The varicella vaccination of all susceptible (non-HIV-infected) household contacts of HIV-infected individuals is recommended, as a priority. *NACI Recommendation – Grade A.*

Vaccin combiné RROV et sujets infectés par le VIH

En juillet 2007, un vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV) fabriqué par GlaxoSmithKline Inc (Priorix-Tetra^{MC}) a été autorisé pour l'immunisation des enfants en santé au Canada. Toutefois, l'innocuité et l'immunogénicité du RROV chez les sujets infectés par le VIH n'ont pas été évaluées. Le RROV ne peut donc pas pour l'instant être systématiquement recommandé tant que d'autres études n'auront pas été menées dans cette population de patients.

Recommandation du CCNI de catégorie I.

Immunsation des sujets infectés par le VIH après une exposition à la varicelle

On a montré que l'immunsation post-exposition des personnes en santé a un taux d'efficacité d'environ 90 % pour prévenir ou atténuer l'infection par le virus de la varicelle si elle est effectuée dans les trois à cinq jours suivant l'exposition. Toutefois, elle n'a pas été étudiée chez les personnes immunodéprimées (y compris les porteurs du VIH)^{(26),(27)}. Le CCNI émet les recommandations suivantes :

- Chez les enfants, les adolescents et les adultes réceptifs infectés par le VIH, l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VarIg) (plutôt que le vaccin contre la varicelle) doit être utilisée, dans le cadre de la prophylaxie post-exposition de la varicelle, vu qu'il est très peu probable que le vaccinateur connaisse les catégories clinique et immunologique du patient. La VarIg doit être administrée dès que possible dans les 96 heures suivant l'exposition connue à la varicelle de type sauvage^{(3),(28)}. *Recommandation du CCNI de catégorie A.*
- Tel que mentionné ci-dessus, on peut observer un déclin significatif de la RIMC ou des anticorps chez les enfants séropositifs déjà immunisés un à deux ans après l'administration des deux doses de vaccin contre la varicelle. On ignore pour le moment si ce déclin se traduit par une incapacité à produire une réponse anamnestic en cas d'exposition au virus de type sauvage. Dans le cadre des essais vaccinaux, la plupart des patients séropositifs vaccinés qui ont été exposés au cours de la période de suivi n'ont pas reçu de VarIg^{(18),(19)}. L'administration de VarIg n'est donc pas jugée systématiquement nécessaire. Toutefois, en cas de varicelle ou de zona chez un vacciné (infection post-vaccination), on doit communiquer avec un spécialiste pour savoir s'il faut administrer rapidement un traitement antiviral pour réduire la gravité de l'affection⁽²⁹⁾. *Recommandation du CCNI de catégorie I.*

Vaccination contre la varicelle des contacts réceptifs des sujets infectés par le VIH

Les personnes réceptives porteuses du VIH peuvent être infectées par des personnes habitant avec eux qui ont contracté la varicelle de type sauvage. Même si la vaccination des contacts familiaux des personnes séropositives n'a pas été expressément étudiée, une étude connexe a montré que la vaccination contre la varicelle de 35 personnes résidant avec des enfants atteints de cancer ou de leucémie était sécuritaire et qu'il n'y avait pas de transmission secondaire aux patients à risque élevé⁽³⁰⁾.

- La vaccination contre la varicelle de toutes les personnes réceptives (non infectées par le VIH) vivant avec des personnes porteuses du VIH est une mesure jugée prioritaire. *Recommandation du CCNI de catégorie A.*

Persons with Advanced HIV Infection Inadvertently Immunized with Varicella or MMR Vaccine

The following published case reports highlight the danger of inadvertently immunizing persons with advanced HIV infection with live virus vaccines. In HIV-infected persons, it is essential to ascertain that they conform to the appropriate clinical and immunologic categories (Tables 1 and 2) with their specialists before making the decision to vaccinate with varicella and/or MMR vaccines.

A 16-month-old child developed disseminated infection with Oka vaccine strain three months after routine varicella and MMR vaccination.⁽³¹⁾ He was hospitalized with fever, skin rash, lumbar radiculopathy and had multiple pulmonary opacities bilaterally on chest x-ray.⁽³¹⁾ Skin lesions were positive for varicella and Oka strain virus confirmed by polymerase chain reaction (PCR) test on bronchoalveolar lavage and lung biopsy tissue.⁽³¹⁾ He improved on IV acyclovir and was discharged after 39 days in hospital. His HIV test was positive, and CD4 count was $8 \times 10^6/L$, thus at CDC category B3.⁽³¹⁾ There were no further recurrences of varicella or zoster after 2½ years of follow-up. In retrospect, he had a history of recurrent oral thrush and poor weight gain for several months before vaccination. If HIV had been diagnosed prior to vaccination and his CD4 count determined to be in immunologic category 3, varicella and MMR vaccinations would have been contraindicated.

The post-marketing adverse-event passive surveillance system at Merck Research Laboratories has received seven reports of disseminated Oka strain infection.⁽³²⁾ One was a 48-year-old male with Down syndrome and six involved children. Four children were subsequently diagnosed with primary immunodeficiency disorders, and one child was receiving intermittent steroid therapy around the time of vaccination.⁽³³⁾ The remaining case was an HIV-infected child with a history similar to the child in the preceding paragraph (not clear if it is the same case).^{(31),(32)}

A 20-year-old man with Hemophilia A and HIV infection died after developing measles, pneumonia and other complications one year after receiving a second dose of MMR vaccine.⁽³³⁾ He had received the first MMR dose as a child in 1973. In the first eight months of 1992 he was asymptomatic, but although his CD4 cells were “too few to count,” he was not receiving HAART.⁽³³⁾ In September 1992, he received the second dose of MMR as a prematriculation requirement. Ten months later, he developed respiratory distress, and in October 1993 an open lung biopsy revealed multinucleated giant cells. Tissue culture was positive for measles virus.⁽³³⁾ Nucleotide sequencing confirmed that it was identical to the Moraten measles strain contained in the MMR. He died in December 1993. As the patient’s CD4 count was below the detectable level, he was in immunologic category 3, where MMR vaccination is contraindicated.

Administration accidentelle du vaccin contre la varicelle ou du RRO aux personnes atteintes d’une infection à VIH de stade avancé

Les rapports de cas publiés présentés ci-dessous mettent en évidence le danger que pose l’administration accidentelle de vaccins à virus vivant aux personnes atteintes d’une infection à VIH de stade avancé. Dans le cas des personnes porteuses du VIH, il est essentiel de vérifier leurs catégories clinique et immunologique (tableaux 1 et 2) auprès de leur spécialiste avant de décider d’administrer le vaccin contre la varicelle ou le RRO.

Un enfant de 16 mois a contracté une infection disséminée par la souche vaccinale Oka trois mois après l’administration systématique du vaccin contre la varicelle, la rougeole, la rubéole et les oreillons⁽³¹⁾. Il a été hospitalisé. Il présentait de la fièvre, une éruption cutanée et une radiculopathie lombaire. De plus, de multiples opacités pulmonaires bilatérales ont été observées à la radiographie pulmonaire⁽³¹⁾. L’analyse des lésions cutanées était positive pour la varicelle et le test de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) sur lavage bronchoalvéolaire et pièce de biopsie pulmonaire a permis de confirmer qu’il s’agissait de la souche Oka⁽³¹⁾. Son état s’est amélioré après l’administration d’acyclovir par voie intraveineuse; il a reçu son congé après une hospitalisation de 39 jours. Le test de dépistage du VIH était positif. Le nombre de CD4 atteignait $8 \times 10^6/l$, ce qui correspond à la catégorie B3 des CDC⁽³¹⁾. Il n’a pas eu d’autres récurrences de la varicelle et du zona en deux ans et demi de suivi. On a constaté après coup qu’il avait des antécédents de candidose buccale récurrente et de faible prise de poids pendant plusieurs mois avant la vaccination. Si l’infection à VIH avait été diagnostiquée avant la vaccination et si le nombre de CD4 avait justifié le classement dans la catégorie immunologique 3, l’administration du vaccin contre la varicelle et du RRO aurait été contre indiquée.

Le système de surveillance passive des effets secondaires après la mise en marché, des laboratoires de recherche de Merck, a reçu sept déclarations d’infection disséminée par la souche Oka⁽³²⁾. Il s’agissait d’un homme de 48 ans atteint de trisomie 21 et de six enfants. Un diagnostic de déficit immunitaire primaire a par la suite été posé chez quatre enfants. Un enfant recevait une stéroïdothérapie intermittente au moment de la vaccination⁽³³⁾. Finalement, un enfant séropositif avait des antécédents semblables à ceux de l’enfant dont il a été question au paragraphe précédent (on ne peut établir avec certitude s’il s’agit ou non du même cas)^{(31),(32)}.

Un homme de 20 ans atteint d’hémophilie A et infecté par le VIH est décédé des suites d’une pneumonie et d’autres complications liées à la rougeole, un an après avoir reçu la deuxième dose de RRO⁽³³⁾. Il avait reçu la première dose de RRO durant son enfance en 1973. Pendant les huit premiers mois de 1992, il ne présentait pas de symptômes, ses CD4 n’étaient « pas assez nombreux pour être comptés » et il ne suivait pas de TAHA⁽³³⁾. En septembre 1992, il a reçu une deuxième dose de RRO pour répondre aux exigences d’admission d’un établissement scolaire. Dix mois plus tard, il souffrait de détresse respiratoire. En octobre 1993 une biopsie pulmonaire à thorax ouvert a révélé la présence de cellules géantes multinucléées. La culture cellulaire était positive pour le virus de la rougeole⁽³³⁾. On a confirmé par séquençage nucléotidique qu’il s’agissait de la souche Moraten contenue dans le RRO. Le sujet est décédé en décembre 1993. Comme le nombre de CD4 du patient était inférieur au seuil détectable, il était classé dans la catégorie immunologique 3, pour laquelle l’administration du RRO est contre indiquée.

Research Priorities

Studies to address the following issues are urgently needed:

- To determine the titers correlating with seroprotection for each individual vaccine antigen after varicella and MMR vaccines in HIV-infected persons.
- To assess the safety and immunogenicity of concurrently administering varicella and MMR vaccines, or providing the combination MMRV vaccine (in order to minimize the number of administered doses) in HIV-infected children.
- To assess the safety and immunogenicity of varicella vaccine in susceptible HIV-infected adolescents and adults.

The long-term immunity to varicella after vaccination of HIV-infected children is unknown. The studies by Levin et al. and Bekker et al. suggest there is a decline in the proportion of patients with protective antibody levels and CMI over time.^{(18),(19)}

At present, it is unknown whether:

- this decline is associated with future increased risk of vaccine-modified (breakthrough) disease, with its attendant complications and/or reactivation of zoster;
- any sequential testing is required to confirm whether protective antibody or CMI has declined;
- booster doses are warranted if protective antibody or CMI decline significantly over time; and
- VariZIG administration is required in previously vaccinated patients who have lost protective antibody or CMI, upon future exposure to a wild-type varicella case.

Long-term follow-up studies are needed to answer these questions.

Priorités pour la recherche

Il est urgent d'effectuer des études pour résoudre les questions suivantes :

- Déterminer les titres corrélés avec la séroprotection pour chacun des vaccins monovalents après l'administration du vaccin contre la varicelle et du RRO chez les personnes infectées par le VIH.
- Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin contre la varicelle et du RRO administrés simultanément, ainsi que du vaccin combiné RROV (de manière à réduire le nombre de doses administrées), chez les enfants infectés par le VIH.
- Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin contre la varicelle chez les adolescents et les adultes réceptifs infectés par le VIH.

On ignore si la vaccination des enfants infectés par le VIH confère une immunité de longue durée contre la varicelle. Les études de Levin et coll. et de Bekker et coll. portent à croire que la proportion de patients présentant un titre d'anticorps protecteur et une RIMC diminue avec le temps^{(18),(19)}.

Actuellement, on ne sait pas si :

- cette diminution de protection est associée à une future hausse du risque d'infection post vaccination (maladie des vaccinés), s'accompagnant à des complications et/ou d'une réactivation du zona;
- des essais séquentiels sont nécessaires pour confirmer si le titre d'anticorps protecteurs ou la RIMC ont diminué;
- des doses de rappel sont justifiées en cas de diminution importante du titre d'anticorps ou de la RIMC avec le temps;
- l'administration de VariZIG est nécessaire en cas d'exposition à un cas de varicelle de type sauvage chez les patients qui ont déjà été vaccinés, mais dont le titre d'anticorps ou la RIMC n'assure plus une protection suffisante.

Des études de suivi à long terme sont essentielles pour répondre à ces questions.

Table 1. Immunologic Categories for HIV-Infected Children (Based on Age-Specific CD4+ T-Lymphocyte Counts and Percent of Total Lymphocytes)⁽²⁻³⁾

Immunologic categories	HIV-infected patient's age					
	< 12 months		1–5 years		≥ 6 years*	
	Age-specific CD4+ T-lymphocyte counts (X 10 ⁶ /L)	Percent of total lymphocytes (%)	Age-specific CD4+ T-lymphocyte counts (X 10 ⁶ /L)	Percent of total lymphocytes (%)	Age-specific CD4+ T-lymphocyte counts (X 10 ⁶ /L)	Percent of total lymphocytes (%)
1	≥ 1,500	≥ 25	≥ 1,000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2	750–1,499	15–24	500–999	15–24	200–499	15–24
3	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

* Previously recommended for children 6 to 12 years old, but modified in this NACI update to include adolescents and adults, based on expert opinion.

Tableau 1. Catégories immunologiques des enfants infectés par le VIH (fondées sur le nombre de CD4 et de lymphocytes T en fonction de l'âge et le pourcentage des lymphocytes totaux) ⁽²⁻³⁾

Catégories immunologiques	Âge du patient infecté par le VIH					
	< 12 mois		1 à 5 ans		≥ 6 ans*	
	Nombre de CD4 et de lymphocytes T en fonction de l'âge (X 10 ⁶ /l)	Pourcentage des lymphocytes totaux (%)	Nombre de CD4 et de lymphocytes T en fonction de l'âge (X 10 ⁶ /l)	Pourcentage des lymphocytes totaux (%)	Nombre de CD4 et de lymphocytes T en fonction de l'âge (X 10 ⁶ /l)	Pourcentage des lymphocytes totaux (%)
1	≥ 1 500	≥ 25	≥ 1 000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2	750 à 1 499	15 à 24	500 à 999	15 à 24	200 à 499	15 à 24
3	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

* Recommandation antérieure concernant les enfants de 6 à 12 ans qui, fondé sur l'avis d'experts, a été adaptée dans cette mise à jour du CCNI pour inclure les adolescents et les adultes.

Table 2. Clinical Categories for HIV-Infected Children⁽²⁻³⁾

Clinical categories	Symptoms
N: Not symptomatic	Children who have no signs or symptoms considered to be the result of HIV infection or who have only one of the conditions listed in category A.
A: Mildly symptomatic	Children with two or more of the conditions listed below but none of the conditions listed in categories B and C. <ul style="list-style-type: none"> • Lymphadenopathy (≥ 0.5 cm at more than two sites; bilateral = one site) • Hepatomegaly • Splenomegaly • Dermatitis • Parotitis • Recurrent or persistent upper respiratory infection, sinusitis or otitis media
B: Moderately symptomatic	Children who have symptomatic conditions, other than those listed for category A or C, that are attributed to HIV infection. Examples of conditions in clinical category B include, but are not limited to: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia (<8 gm/dL), neutropenia (<1,000/mm³), or thrombocytopenia (<100,000/mm³) persisting for ≥ 30 days • Bacterial meningitis, pneumonia or sepsis (single episode) • Candidiasis, oropharyngeal (thrush), persisting (> 2 months) in children > 6 months of age • Cardiomyopathy • Cytomegalovirus infection, with onset before 4 weeks of age • Diarrhea, recurrent or chronic • Hepatitis • Herpes simplex virus (HSV) stomatitis, recurrent (more than two episodes within 1 year) • HSV bronchitis, pneumonitis or esophagitis with onset before 4 weeks of age • Herpes zoster (shingles) involving at least two distinct episodes or more than one dermatome • Leiomyosarcoma • Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) or pulmonary lymphoid hyperplasia complex • Nephropathy • Nocardiosis • Persistent fever lasting > 4 weeks • Toxoplasmosis, onset before 4 weeks of age • Varicella, disseminated (complicated chickenpox)

Table 2. Clinical Categories for HIV-Infected Children⁽²⁻³⁾ (continued)

Clinical categories	Symptoms
	<p>Children who have any of the conditions listed below, which fulfill the case definition for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serious bacterial infections, multiple or recurrent (i.e., any combination of at least two culture-confirmed infections within a 2-year period), of the following types: septicemia, pneumonia, meningitis, bone or joint infection, or abscess of an internal organ or body cavity (excluding otitis media, superficial skin or mucosal abscesses and in-dwelling catheter-related infections) • Candidiasis, esophageal or pulmonary (bronchi, trachea, lungs) • Coccidioidomycosis, disseminated (at site other than or in addition to lungs or cervical or hilar lymph nodes) • Cryptococcosis, extrapulmonary • Cryptosporidiosis or isosporiasis with diarrhea persisting > 4 weeks • Cytomegalovirus disease with onset of symptoms at age > 4 weeks (at a site other than liver, spleen or lymph nodes) • Encephalopathy (at least one of the following progressive findings present for at least 2 months in the absence of a concurrent illness other than HIV infection that could explain the findings): a) failure to attain or loss of developmental milestones or loss of intellectual ability, verified by standard developmental scale or neuropsychological tests; b) impaired brain growth or acquired microcephaly demonstrated by head circumference measurements or brain atrophy demonstrated by computerized tomography or magnetic resonance imaging (serial imaging is required for children <2 years of age); c) acquired symmetric motor deficit manifested by two or more of the following: paresis, pathologic reflexes, ataxia or gait disturbance • Herpes simplex virus infection causing a mucocutaneous ulcer that persists for > 4 weeks; or bronchitis, pneumonitis or esophagitis for any duration affecting a child > 4 weeks of age • Histoplasmosis, disseminated (at a site other than or in addition to lungs or cervical or hilar lymph nodes) • Kaposi's sarcoma • Lymphoma, primary, in brain • Lymphoma, small, noncleaved cell (Burkitt's), or immunoblastic or large cell lymphoma of B-cell or unknown immunologic phenotype
	<ul style="list-style-type: none"> • Mycobacterium tuberculosis, disseminated or extrapulmonary • Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated (at a site other than or in addition to lungs, skin, or cervical or hilar lymph nodes) • Mycobacterium avium complex or Mycobacterium kansasii, disseminated (at site other than or in addition to lungs, skin, or cervical or hilar lymph nodes) • Pneumocystis carinii pneumonia • Progressive multifocal leukoencephalopathy • Salmonella (non-typhoid) septicemia, recurrent • Toxoplasmosis of the brain with onset at > 4 weeks of age • Wasting syndrome in the absence of a concurrent illness other than HIV infection that could explain the following findings: a) persistent weight loss >10% of baseline; OR b) downward crossing of at least two of the following percentile lines on the weight-for-age chart (e.g., 95th, 75th, 50th, 25th, 5th) in a child ≥ 1 year of age; OR c) <5th percentile on weight-for-height chart on two consecutive measurements, ≥ 30 days apart; PLUS a) chronic diarrhea (i.e., at least two loose stools per day for ≥ 30 days); OR b) documented fever (for ≥ 30 days, intermittent or constant)

Tableau 2. Catégories cliniques des enfants infectés par le VIH⁽²⁻³⁾

Catégories cliniques	Signes et symptômes
N : Asymptomatique	Enfant ne présentant aucun signe ou symptôme imputable à l'infection à VIH ou présentant au plus un des signes énumérés dans la catégorie A.
A : Légèrement symptomatique	<p>Enfant présentant au moins deux des signes suivants et aucun de ceux des catégories B et C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • lymphadénopathie (≥ 0,5 cm au niveau de deux aires au moins; bilatérale = une aire) • hépatomégalie • splénomégalie • dermatite • parotidite • infection des voies respiratoires supérieures, sinusites ou otites moyennes, persistantes ou récidivantes

Tableau 2. Catégories cliniques des enfants infectés par le VIH ⁽²⁻³⁾ (suite)

Catégories cliniques	Signes et symptômes
B : Modérément symptomatique	<p>Enfant présentant des symptômes imputables à l'infection à VIH autres que ceux des catégories A ou C. Les affections associées à la catégorie clinique B comprennent notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie (< 8 gm/dl), neutropénie (< 1 000/mm³) ou thrombocytopenie (< 100 000/mm³), persistant pendant plus de 30 jours • méningite bactérienne, pneumonie ou sepsie (épisode unique) • candidose oropharyngée (muguet), persistante (> deux mois) chez les enfants de plus de six mois • cardiomyopathie • infection à cytomégalovirus débutant avant l'âge de 4 semaines • diarrhée, récidivante ou chronique • hépatite • stomatite herpétique, récidivante (plus de deux épisodes en un an) • bronchite, pneumonie ou oesophagite à HSV, débutant avant l'âge de 4 semaines • zona, au moins deux épisodes distincts ou plus d'un dermatome • léiomyosarcome • pneumonie lymphoïde interstitielle (PLI) ou hyperplasie lymphoïde pulmonaire (complexe) • néphropathie • nocardiose • fièvre persistant pendant plus de 4 semaines • toxoplasmose apparue avant l'âge de 4 semaines • varicelle disséminée (complication de la varicelle)
	<p>Les enfants présentant une des pathologies énumérées ci-dessous répondent à la définition de cas du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • infections bactériennes graves, multiples ou récurrentes (c.-à-d. toute combinaison d'au moins deux infections confirmées par culture en deux ans), par exemple : septicémie, pneumonie, méningite, infection des os ou des articulations, abcès d'un organe interne ou d'une cavité corporelle (sauf l'otite moyenne, les abcès des couches superficielles de la peau ou des muqueuses et les infections associées à une sonde à demeure) • candidose, œsophagienne ou pulmonaire (bronches, trachée, poumon) • coccidioïdomycose disséminée (non restreinte au poumon ou aux ganglions lymphatiques cervicaux ou hilaires) • cryptococcose extrapulmonaire • cryptosporidiose ou coccidiose à <i>Isospora</i> accompagnée de diarrhée durant plus de 4 semaines • infection à cytomégalovirus, apparition des symptômes après l'âge de 4 semaines (ailleurs que dans le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques) • encéphalopathie (présence d'au moins un des signes évolutifs ci-dessous pendant au moins deux mois en l'absence de toute pathologie concomitante autre que l'infection à VIH pouvant expliquer ces signes) : a) retard ou perte des acquisitions psychomotrices ou intellectuelles évalués par des échelles de développement et des tests neuropsychologiques; b) retard de croissance cérébrale ou microcéphalie acquise, prouvée par mesure du périmètre crânien, ou atrophie corticale prouvée par tomodynamométrie ou imagerie par résonance magnétique (plusieurs examens d'imagerie sont requis pour les enfants de moins de deux ans); c) déficit moteur symétrique acquis se manifestant par au moins deux des signes suivant : parésie, anomalies des réflexes, ataxie ou trouble de la marche • infection herpétique cutanéomuqueuse ulcérée persistant pendant plus de 4 semaines; ou bronchite, pneumonie ou œsophagite quelle que soit la durée chez un enfant de plus de 4 semaines • histoplasmose, disséminée (non restreinte au poumon ou aux ganglions lymphatiques cervicaux ou hilaires) • sarcome de Kaposi • lymphome cérébral primitif • lymphome à petites cellules non clivées (de type Burkitt) ou lymphome immunoblastique ou lymphome à grandes cellules B ou lymphome de phénotype immunologique inconnu • infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, disséminée ou extrapulmonaire • infection à <i>Mycobacterium</i>, autres espèces ou inconnue, disséminée (non restreinte au poumon, à la peau ou aux ganglions lymphatiques cervicaux ou hilaires) • infection par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> ou infection à <i>Mycobacterium kansasii</i>, disséminée (non restreinte au poumon, à la peau ou aux ganglions lymphatiques cervicaux ou hilaires) • pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> • leucoencéphalopathie multifocale progressive • septicémie à <i>Salmonella</i> (non typhi), récurrente • toxoplasmose cérébrale, apparition après l'âge de 4 semaines • syndrome cachectique en l'absence de toute pathologie concomitante autre que l'infection à VIH pouvant expliquer ces signes : a) perte de poids persistante > 10 % du poids de base OU b) chute de poids d'au moins 2 percentiles (p. ex. 95^e, 75^e, 50^e, 25^e, 5^e) sur la courbe de poids rapportée à l'âge, chez un enfant de 1 an et plus OU c) un poids inférieur au 5^e percentile, constaté sur la courbe de poids par rapport à la taille, à deux pesées consécutives espacées d'au moins 30 jours PLUS a) une diarrhée chronique (c.-à-d. au moins 2 selles molles par jour pendant 30 jours) OU b) fièvre documentée (constante ou intermittente d'une durée égale ou supérieure à 30 jours)

Table 3. Immunologic Responses After Varicella Vaccination of HIV-Infected Children, Modified from Levin et al. ⁽¹⁸⁾

	Control group Past history of varicella (n=15)	Group I CDC category N-A/1 (n=43)	Group II CDC category B/2 (n=37)	Group III CDC category C/3, reverted to N-A/1 on HAART (n=17)
Median age (range)	5.2 yrs (4.6–6.9)	4.0 yrs (3.2–5.2)	5.0 yrs (4.2–5.8)	6.2 yrs (3.3–6.7)
Median CD4 count (%)	1,072 (38%)	1,264 (36%)	1,022 (31%)	1,387 (38%)
Median log HIV-VL	-	3.9	3.2	3.0
Antibody level by FAMA \geq 1:2 at # wks. post-2 nd dose:				
– at 20 wks.	-	59%	72%	71%
– at 52 wks.	73%	43%	58%	65%
– at 104 wks.	54%	36%	50%	47%
– at 156 wks.	30%	52%	29%	38%
CMI achieving SI \geq 3.0 for those negative at baseline				
– at 20 wks.	-	70%	80%	83%
– at 52 wks.	65%	70%	78%	92%
– at 104 wks.	55%	68%	58%	92%
– at 156 wks.	70%	55%	43%	33%

HAART = highly active antiretroviral therapy SI = stimulation index VL = viral load

Tableau 3. Réponses immunologiques suivant la vaccination contre la varicelle chez les enfants infectés par le VIH, adaptation de Levin et coll ⁽¹⁸⁾.

	Groupe témoin Antécédents de varicelle (n = 15)	Groupe I Catégorie N-A/1 des CDC (n = 43)	Groupe II Catégorie B/2 des CDC (n = 37)	Groupe III Catégorie C/3 des CDC ramenée à la catégorie N A/1 grâce au TAHA (n = 17)
Âge médian (intervalle)	5,2 ans (4,6 à 6,9)	4,0 ans (3,2–5,2)	5,0 ans (4,2 à 5,8)	6,2 ans (3,3 à 6,7)
Nombre médian de CD4 (%)	1 072 (38 %)	1 264 (36 %)	1 022 (31 %)	1 387 (38 %)
Registre médian de la charge virale de VIH	-	3,9	3,2	3,0
Titre d'anticorps mesuré par FAMA \geq 1:2 n ^{bre} de semaines après la 2 ^e dose :				
- 20 semaines	-	59 %	72 %	71 %
- 52 semaines	73 %	43 %	58 %	65 %
- 104 semaines	54 %	36 %	50 %	47 %
- 156 semaines	30 %	52 %	29 %	38 %
RIMC entraînant un IS \geq 3,0 pour les valeurs de référence négatives				
- à 20 semaines	-	70 %	80 %	83 %
- à 52 semaines	65 %	70 %	78 %	92 %
- à 104 semaines	55 %	68 %	58 %	92 %
- à 156 semaines	70 %	55 %	43 %	33 %

TAHA = traitement antirétroviral hautement actif IS = indice de stimulation

Table 4. Quality and Strength of Evidence⁽³⁴⁻³⁶⁾

Level of evidence based on research design	
I	Evidence obtained from at least one properly randomized, controlled trial.
II-1	Evidence obtained from well-designed, controlled trials without randomization.
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group (including immunogenicity studies).
II-3	Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments could also be included in this category.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.
Quality (internal validity) rating	
Good	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design-specific criteria* well.
Fair	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known "fatal flaw."
Poor	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* "fatal flaw," or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations.
*General design specific criteria are outlined in Harris et al., 2001. ⁽³⁶⁾	
NACI recommendation for immunization – grades	
A	NACI concludes that there is good evidence to recommend immunization.
B	NACI concludes that there is fair evidence to recommend immunization.
C	NACI concludes that the existing evidence is conflicting and does not allow making a recommendation for or against immunization; however, other factors may influence decision.
D	NACI concludes that there is fair evidence to recommend against immunization.
E	NACI concludes that there is good evidence to recommend against immunization.
I	NACI concludes that there is insufficient evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision making.

Tableau 4. Qualité des données et fermeté des recommandations⁽³⁴⁻³⁶⁾

Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche	
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II-1	Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs bien conçus, sans randomisation.
II-2	Données obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche (y compris les études d'immunogénicité).
II-3	Données obtenues à partir de comparaisons entre des périodes ou des endroits, avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives pourraient figurer dans cette catégorie.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.
Cote de qualité (validité interne)	
Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Assez bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie*, mais n'ayant pas de lacune majeure connue.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une lacune majeure propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats obtenus.
* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001 ⁽³⁶⁾ .	
Recommandations du CCNI concernant l'immunisation – Catégories	
A	Les données probantes sont suffisantes pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont acceptables pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes sont contradictoires et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.
D	Les données probantes sont acceptables pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont suffisantes pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont insuffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.

References

- (1) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide 2006. 7th ed. Public Health Agency of Canada, 2006:1–372.
- (2) Committee on Infectious Diseases. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, ed. Red Book 2006. American Academy of Pediatrics. 2006:378–401.
- (3) U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43:1–19.
- (4) NACI. Update on varicella. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30:1–26.
- (5) Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001;139:305–10.
- (6) Palumbo P, Hoyt L, Demasio K et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:1008–14.
- (7) CDC. Measles in HIV-infected children, United States. *MMWR*. 1988;37:183–6.
- (8) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Immunization of children infected with HIV, supplementary statement. *MMWR*. 1988;37:181–3.
- (9) Committee on Infectious Diseases. Measles immunization in HIV-infected children. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics*. 1999;103:1057–60.
- (10) Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M et al. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*. 1992;267:1237–41.
- (11) Al-Attar I, Reisman J, Muehlmann M et al. Decline of measles antibody titers after immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:149–51.
- (12) Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL et al. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*. 1996;97:653–7.
- (13) Lima M, De Menezes Succi RC, Nunes Dos Santos AM et al. Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children: cause for concern in vaccination strategies. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:604–7.
- (14) Berkelhamer S, Borock E, Elsen C et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1090–4.

Références

- (1) CCNI Guide canadien d'immunisation 2006, 7^e Édition. Agence de la santé publique du Canada, 2006:1–372.
- (2) Committee on Infectious Diseases. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, ed. Red Book 2006. American Academy of Pediatrics. 2006:378–401.
- (3) U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43:1–19.
- (4) CCNI Mise à jour sur la varicelle RMTc 2004. 30:1–26.
- (5) Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et coll. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001;139:305–10.
- (6) Palumbo P, Hoyt L, Demasio K et coll. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:1008–14.
- (7) CDC. Measles in HIV-infected children, United States. *MMWR*. 1988;37:183–6.
- (8) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Immunization of children infected with HIV, supplementary statement. *MMWR*. 1988;37:181–3.
- (9) Committee on Infectious Diseases. Measles immunization in HIV-infected children. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics*. 1999;103:1057–60.
- (10) Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M et coll. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*. 1992;267:1237–41.
- (11) Al-Attar I, Reisman J, Muehlmann M et coll. Decline of measles antibody titers after immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:149–51.
- (12) Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL et coll. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*. 1996;97:653–7.
- (13) Lima M, De Menezes Succi RC, Nunes Dos Santos AM et coll. Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children: cause for concern in vaccination strategies. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:604–7.
- (14) Berkelhamer S, Borock E, Elsen C et coll. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1090–4.

- (15) Li S, Chan IS, Matthews H et al. Inverse relationship between six-week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long-term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:337–42.
- (16) Michalik DE, Steinberg SP, LaRussa PS et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis.* 2008;197:944–9.
- (17) Shapiro ED. Second dose of varicella vaccine for children: are we giving it too late? *J Infect Dis.* 2008;197:935–7.
- (18) Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis.* 2006;194:247–55.
- (19) Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS.* 2006;20:2321–9.
- (20) Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D et al. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics.* 2006;118:e315–22.
- (21) Armenian SH, Han JY, Dunaway TM et al. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:368–70.
- (22) Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP et al. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006. *Pediatrics.* 2008;121:e150–6.
- (23) Lee BW. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Trop Med Int Health.* 1998;3:886–90.
- (24) Kjersem H, Jepsen S. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem. *Scand J Soc Med.* 1990;18:171–4.
- (25) Marin M, Guris D, Chaves SS et al. Prevention of varicella: recommendations of ACIP. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1–40.
- (26) Watson B, Seward J, Yang A et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics.* 2000;105:84–8.
- (27) Ferson MJ. Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis. *Commun Dis Intell.* 2001;25:13–15.
- (28) NACI. Varizig as the varicella zoster immune globulin for the prevention of varicella in at-risk patients. *Can Commun Dis Rep.* 2006;32:1–7.
- (29) Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Prevention of varicella in children and adolescents. *Paediatrics and Child Health.* 2005;10:409–12.
- (30) Kappagoda C, Shaw P, Burgess M et al. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 1999;35:341–5.
- (15) Li S, Chan IS, Matthews H et coll. Inverse relationship between six-week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long-term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:337–42.
- (16) Michalik DE, Steinberg SP, LaRussa PS et coll. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis.* 2008;197:944–9.
- (17) Shapiro ED. Second dose of varicella vaccine for children: are we giving it too late? *J Infect Dis.* 2008;197:935–7.
- (18) Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et coll. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis.* 2006;194:247–55.
- (19) Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H et coll. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS.* 2006;20:2321–9.
- (20) Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D et coll. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics.* 2006;118:e315–22.
- (21) Armenian SH, Han JY, Dunaway TM et coll. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:368–70.
- (22) Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP et coll. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006. *Pediatrics.* 2008;121:e150–6.
- (23) Lee BW. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Trop Med Int Health.* 1998;3:886–90.
- (24) Kjersem H, Jepsen S. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem. *Scand J Soc Med.* 1990;18:171–4.
- (25) Marin M, Guris D, Chaves SS et coll. Prevention of varicella: recommendations of ACIP. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1–40.
- (26) Watson B, Seward J, Yang A et coll. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics.* 2000;105:84–8.
- (27) Ferson MJ. Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis. *Commun Dis Intell.* 2001;25:13–15.
- (28) CCNI Varizig qu'on utilise comme immunoglobuline contre la varicelle pour la prévention chez les patients à risque. *RMTC* 2006;32:1–7.
- (29) Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Prevention of varicella in children and adolescents. *Paediatrics and Child Health.* 2005;10:409–12.
- (30) Kappagoda C, Shaw P, Burgess M et coll. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 1999;35:341–5.

- (31) Kramer JM, LaRussa P, Tsai WC et al. Disseminated vaccine strain varicella as the acquired immunodeficiency syndrome-defining illness in a previously undiagnosed child. *Pediatrics*. 2001;108:E39.
- (32) Galea SA, Sweet A, Beninger P et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S165–9.
- (33) Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:603–6.
- (34) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. 1994. Report and Cat. No. H21-117/1994E.
- (35) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003;169:207–8.
- (36) Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20:21–35.

- (31) Kramer JM, LaRussa P, Tsai WC et coll. Disseminated vaccine strain varicella as the acquired immunodeficiency syndrome-defining illness in a previously undiagnosed child. *Pediatrics*. 2001;108:E39.
- (32) Galea SA, Sweet A, Beninger P et coll. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S165–9.
- (33) Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:603–6.
- (34) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. 1994. Report and Cat. No. H21-117/1994E.
- (35) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003;169:207–8.
- (36) Harris RP, Helfand M, Woolf SH et coll. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20:21–35.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) 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.

For more information, please contact: <ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca>.

(On-line) ISSN 1481-8531
©Minister of Health 2009

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. 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 la santé publique du Canada (ASPC) 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 plus de détails, veuillez communiquer avec : <ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca>.

(En direct) ISSN 1481-8531
©Ministre de la Santé 2009