



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER

DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix

Validé par le Collège le 29 février 2024

Descriptif de la publication

Titre	Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Réévaluer le programme actuel de vaccination contre le zona établi dans le calendrier vaccinal français et disposer d'une conduite à tenir concernant la vaccination contre le zona, compte tenu de la mise à disposition à venir en France du vaccin Shingrix et de l'élargissement de la population cible.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Sindy RIOS-YEPES
Recherche documentaire	Marina RENNESSON (documentaliste), Sylvie LASCOLS (assistante documentaliste) sous la direction de Frédérique PAGES cheffe du service documentation veille
Auteurs	Sindy RIOS-YEPES sous la direction d'Andrea LASSERRE, adjointe à la cheffe de service et de Patricia MINAYA FLORES cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 29 février 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2024 – ISBN : 978-2-11-172127-2

Sommaire

Synthèse	4
Introduction	10
1. Objectifs de la recommandation	11
2. Contexte	12
2.1. Contexte clinique	12
2.2. Épidémiologie du zona	13
2.3. Caractéristiques des vaccins contre le zona	21
2.4. Autorisation de mise sur le marché des vaccins contre le zona	23
2.5. Stratégie vaccinale actuelle contre le zona en France	25
2.6. Recommandations internationales de vaccination contre le zona	25
3. Méthode d'évaluation	29
3.1. Grilles PICO des questions d'évaluation	29
3.2. Identification et sélection de la littérature	29
4. Résultats de l'évaluation	32
4.1. Panorama d'études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Shingrix (RZV)	32
4.2. Immunogénicité du vaccin Shingrix (RZV)	35
4.3. Efficacité des vaccins contre le zona	50
4.4. Tolérance et sécurité	64
4.5. Aspects médico-économiques des vaccins contre le zona	76
4.6. Acceptabilité de la vaccination parmi la population cible et chez les professionnels de santé	80
5. Position du groupe de travail	85
6. Recommandations	86
Table des annexes	92
Références bibliographiques	161
Participants	169
Abréviations et acronymes	171

Synthèse

Le virus *Herpes zoster*, exclusivement humain, est responsable de deux entités cliniques : la varicelle et le zona. Le zona est une dermatose virale fréquente, causée par la réactivation du virus varicelle-zona (VZV), qui touche particulièrement les personnes à l'âge adulte. Les complications, telles que les surinfections bactériennes, les manifestations neurologiques, méningites, encéphalites et en particulier les douleurs post-zostériennes (DPZ), touchent essentiellement les personnes âgées de plus de 50 ans. L'atteinte ophtalmologique est peu fréquente, mais cliniquement préoccupante.

En France, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en 2013 l'administration du vaccin Zostavax aux adultes de 65 à 74 ans révolus, en suivant un schéma à une seule dose pour la prévention du zona et des douleurs post zostériennes (DPZ)¹.

En réponse à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) et dans la perspective d'une mise à disposition en France du vaccin Shingrix, la HAS a évalué les données de ce vaccin pour le placer dans la stratégie actuelle de vaccination contre le zona.

Ce travail s'est appuyé sur une revue de la littérature, portant notamment sur des données d'efficacité vaccinale, de tolérance et d'immunogénicité disponibles depuis 2012.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

Considérant la maladie et les complications dues à une réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) :

- Le VZV demeure en phase de latence après la primo-infection (varicelle) et se réactive plusieurs années ou décennies plus tard ; les manifestations cliniques associées à cette réactivation constituent le zona. Les causes précises de la réactivation du VZV sont mal connues, mais elle est favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV.
- Les principales complications du zona sont les douleurs post-zostériennes (DPZ), et dans une moindre mesure les lésions oculaires lors des zones ophtalmiques.
- Les principaux facteurs de risque du zona sont l'âge avancé, le sexe féminin, l'immunodépression, les cancers et dans une moindre mesure les traumatismes physiques. Le stress psychologique, le traitement par des corticoïdes et la présence d'autres maladies chroniques (telles que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies cardio-vasculaires, les maladies rénales, le lupus érythémateux systémique et les maladies inflammatoires chroniques intestinales) sont d'autres facteurs de risque identifiés.
- En France métropolitaine, les cas sont déclarés par les médecins généralistes du réseau Sentinelles² lors de la première consultation pour un zona depuis la semaine 41 de 2004. En 2022, 1 109 cas ont été déclarés dont 1 069 (96 %) sont décrits. Le taux d'incidence annuel du zona dans la population française vue en médecine générale était de 346 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants (IC à 95 % : 324 ; 368) versus 418 en 2021.
- En 2022, les taux d'incidence annuels les plus hauts sont observés à partir de 50 ans, avec plus de 500 cas pour 100 000 habitants à partir de 60 ans, l'âge médian de survenue du zona étant de 65 ans (min 18 mois – max 101 ans) avec 69 % des cas âgés de 50 à 89 ans.

¹ Haut conseil de la santé publique. Avis du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. Paris: HCSP; 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389>

² Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique. Bilan d'activité 2020. Janvier à décembre 2020. Paris: Faculté de médecine Sorbonne Université; 2021. <https://www.sentiweb.fr/document/5361>

- La majorité des cas étaient des femmes (60,8 %), et environ 5,6 % des cas survenaient dans un contexte d'immunodépression (70 % médicamenteuse et 4 % VIH) et 83 % des cas faisaient un zona pour la première fois. Seulement 8 patients étaient vaccinés contre le zona (0,8 %).
- En France, entre 2008 et 2021, le nombre total de séjours hospitaliers a été de 36 198 ; soit une moyenne de 2 586 séjours pour zona/DPZ par année.
- Entre 2008 et 2021, le taux d'incidence annuel moyen des cas hospitalisés sur les 14 années a été de 4,65 cas pour 100 000 habitants pour le zona et de 0,37 cas pour 100 000 habitants pour les DPZ. Pour le zona, les taux d'incidence variaient d'un minimum de 4,18 en 2008 à un maximum de 5,14 en 2019 pour 100 000 habitants. Le taux des DPZ variait entre 0,31 pour 100 000 habitants en 2010 et 0,47 pour 100 000 habitants en 2018.
- Les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour zona pour 100 000 habitants étaient 7,3 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (1,15 contre 8,43) comparativement aux moins de 50 ans ; 7,7 fois supérieurs chez les 60 et plus (1,5 contre 11,57) comparativement aux moins de 60 ans ; et 8 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (1,76 contre 14,07) comparativement aux moins de 65 ans.
- Les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour DPZ pour 100 000 habitants étaient 18,25 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (0,73 contre 0,04) comparativement aux moins de 50 ans ; 15 fois supérieurs chez les 60 ans et plus (0,07 contre 1,05) comparativement aux moins de 60 ans ; et 14,6 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (0,09 contre 1,31) comparativement aux moins de 65 ans.
- Le taux d'incidence des cas hospitalisés était supérieur chez les femmes : 5,57 cas pour 100 000 habitants contre 4,43 cas pour 100 000 habitants chez les hommes. Les taux d'incidence des cas hospitalisés par tranche d'âge augmentaient fortement avec l'âge, quel que soit le sexe.
- Les plus de 65 ans représentaient 72 % des séjours hospitaliers pour zona et DPZ entre 2008 et 2021, versus 79 % pour les plus de 60 ans et 88 % pour les plus de 50 ans. Les taux d'incidence des cas hospitalisés pour DPZ étaient 15 fois supérieurs chez les 65 ans et plus versus les moins de 65 ans.
- Les patients immunodéprimés hospitalisés avaient une durée moyenne de séjour supérieure à celle des patients immunocompétents.
- Parmi les 36 198 hospitalisations pour zona sur les 14 années, 554 décès ont été rapportés, soit 1,5 % des hospitalisations pour zona et un nombre moyen de 39,6 décès intra hospitaliers par an. Les patients âgés de 85 ans et plus représentaient 60 % des décès et les plus de 70 ans, 90 % des décès. Par ailleurs, les plus de 65 ans représentaient 94 % des décès survenus entre 2008 et 2021. Il est à noter que pour l'estimation de la mortalité, ont été pris en compte les décès rapportés et survenus au cours de l'hospitalisation pour zona ou DPZ, quelle que soit la cause du décès. La cause principale de décès n'étant pas renseignée dans la base du PMSI (d'autres maladies préexistantes/comorbidités ou sous-jacentes pouvant être à l'origine du décès).

Considérant les recommandations actuelles de la vaccination contre le zona :

- En France, le HCSP a recommandé en 2013 l'utilisation du vaccin Zostavax en raison de sa capacité à réduire le poids de la maladie, de son profil de sécurité satisfaisant, et un ratio coût/efficacité considéré acceptable.
- Plusieurs pays d'Europe et d'Amérique ont recommandé la vaccination contre le zona avec le vaccin Shingrix chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, ainsi que chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus. Près de la moitié des pays a inclus dans ses

recommandations l'administration du vaccin Zostavax et Shingrix chez les adultes immunocompétents. L'Allemagne, la Belgique et les Pays-Bas ont émis une recommandation préférentielle avec le vaccin Shingrix chez toutes les populations (immunodéprimées et immunocompétentes).

Considérant la comparaison du vaccin Shingrix par rapport au vaccin actuellement recommandé en France, Zostavax :

Le vaccin Shingrix permet d'élargir la population pouvant bénéficier d'une vaccination contre le zona aux :

- personnes de 18 ans et plus immunodéprimées telles que : les PVVIH ayant un compte de CD4+ ≥ 200 cellules/ μ L, les adultes ayant reçu une greffe d'organe solide ou une greffe de CSH, les patients atteints d'une tumeur solide, les patients atteints d'hémopathies malignes.
- Patients âgés de 18 ans et plus présentant un diagnostic de polyarthrite, de lupus érythémateux, de maladie inflammatoire de l'intestin ou atteints d'autres conditions médicales qui peuvent entraîner un risque accru de zona.

Considérant les données d'immunogénicité des vaccins contre le zona :

Les données d'immunogénicité montrent que les réponses vaccinales étaient meilleures chez les sujets vaccinés avec Shingrix que chez ceux vaccinés avec Zostavax.

- Aucun corrélat de protection humorale ou cellulaire contre le zona n'a été établi jusqu'à présent chez les adultes de 18 ou plus (immunocompétents ou immunodéprimés).
- En ce qui concerne les réponses immunitaires induites par les vaccins contre le zona chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, les réponses cellulaires et immunitaires étaient plus importantes dans le groupe recevant le vaccin Shingrix par rapport au groupe Zostavax.
- Les personnes vaccinées avec Shingrix ont montré une augmentation plus importante d'anticorps neutralisants contre le VZV (1,6 versus 0,9 DO, $p > 0,001$) et anti-gE (2,0 versus 1,7, $p = 0,0013$).
- Douze mois suivant la vaccination, les participants vaccinés avec Shingrix ont présenté des niveaux d'avidité anti-gE plus élevés que les participants ayant reçu le vaccin Zostavax (81 % versus 18 %, $p < 0,001$).
- Une corrélation positive a été constatée entre les niveaux d'avidité spécifique des anticorps anti-gE et les titres d'anticorps neutralisants ($r = 0,50$, $p < 0,0001$). Le niveau d'avidité des anticorps anti-gE et des anticorps neutralisants anti-VZV était statistiquement plus élevé chez les personnes vaccinées avec Shingrix que chez les personnes ayant reçu le vaccin Zostavax (avidité des anticorps anti-gE : $p = 0,0001$ et avidité anti-VZV : $p = 0,0002$).

Considérant l'efficacité vaccinale des deux vaccins contre le zona :

- Le vaccin Shingrix était supérieur au Zostavax pour la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects). Il s'agit d'une comparaison indirecte des deux vaccins.
- Le vaccin Shingrix a montré une efficacité en vie réelle (*effectiveness*) supérieure (79,3 %) à celle du vaccin Zostavax (45,9 %). La protection induite par Zostavax a diminué de 60 % (lors de la première année suivant la vaccination) à 47 % après cinq ans post-vaccination. L'efficacité vaccinale (EV) de Shingrix était de 75,5 % à 5 ans, ce qui est supérieur à celle de Zostavax durant la cinquième année post-vaccination (47 %).
- Dans la population présentant des comorbidités, le vaccin Shingrix s'est avéré être plus efficace que le vaccin Zostavax pour prévenir le zona (~70 % versus ~50 %).
- L'étude de suivi ZOE-LFTU (à dix ans) a montré une EV globale du vaccin Shingrix de 81,6 %. À partir de la neuvième année, la protection contre le zona est passée de 81,6 % à 73,2 %.

- Il semblerait que la vaccination avec Shingrix puisse améliorer la qualité de vie (réduction de la douleur) des personnes vaccinées (immunocompétentes et chez les personnes ayant reçu une greffe de CSH). Cependant, ces analyses étaient de caractère exploratoire.
- Le vaccin Shingrix a montré une réduction du risque de zona chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin par rapport à celles non-vaccinées (OR : 0,36 [0,23 ; 0,56]).
- Le vaccin Shingrix a montré une efficacité contre placebo chez les personnes ayant reçu une greffe autologue de CSH : 68,2 % [55,6 ; 77,5 %]. La protection diminue notamment au-delà des deux premières années suivant la vaccination.
- Les personnes immunodéprimées présentent un risque élevé de zona et de DPZ (quel que soit leur âge). Toutefois, à ce jour, il n'existe pas de données sur la durée de protection conférée par le vaccin Shingrix dans cette population, ce qui ne permet pas d'établir la nécessité des doses de rappel après la primovaccination. En conséquence, des données cliniques sur la durée de protection après le schéma primovaccinal ainsi que l'EV après l'administration des rappels seront nécessaires pour déterminer l'intervalle entre la primovaccination et le rappel vaccinal, ainsi que le nombre de doses (une ou deux) chez les personnes immunodéprimées.
- Des études d'EV en vie réelle seront nécessaires pour établir la durée de protection conférée par Shingrix, ce qui permettrait de déterminer le délai pour les rappels ultérieurs, le cas échéant. À ce jour, l'AMM de Shingrix ne prévoit pas la possibilité de réaliser un rappel.

Considérant la sécurité et la tolérance des deux vaccins contre le zona :

- Le vaccin Shingrix a été associé à davantage d'événements indésirables (EI) locaux que le vaccin Zostavax. Cela pourrait être dû à l'adjuvant dans le vaccin Shingrix, qui entraîne une meilleure réponse immunitaire et contribue à atténuer le déclin immunitaire naturel associé au vieillissement, mais participe possiblement à sa plus grande réactogénicité par rapport à Zostavax.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les vaccins en ce qui concerne les événements indésirables graves (EIG), les arrêts prématurés à cause de la survenue d'un EI, l'apparition de maladies à médiation immunitaire après la vaccination ou les décès.
- Les personnes vaccinées de façon simultanée avec le vaccin Shingrix et d'autres vaccins ont présenté une fréquence plus importante d'EI locaux (y compris des EI grade III) par rapport au groupe ne recevant que le vaccin Zostavax. Cependant, les personnes ayant reçu conjointement les deux vaccins (Shingrix et un autre vaccin) ont également une augmentation d'EI systémiques, comparativement au groupe ne recevant que le vaccin Shingrix. La fréquence des EIG de déclaration non sollicitée (y compris les décès) était semblable dans les deux groupes. Aucun décès, EIG ou maladie à médiation immunitaire n'a été considéré comme étant lié à la vaccination. Cependant, les participants qui ont reçu le vaccin Shingrix et une dose du vaccin mRNA-1273 ont enregistré une fréquence plus élevée d'arthralgie et de fièvre.
- Deux EI ont été observés d'après des études de sécurité post-autorisation sur le marché. Il s'agit du syndrome de Guillain-Barré et de la paralysie faciale périphérique. Ces alertes ont conduit l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) à réexaminer la balance bénéfique/risque pour ce vaccin. Après ce réexamen, l'ACIP a décidé de maintenir la recommandation de vaccination des adultes immunocompétents, le bénéfice apparaissant supérieur en termes de protection contre le zona par rapport au risque de SGB.

Considérant les études médico-économiques :

- Les résultats ont montré que le vaccin Shingrix est coût-efficace par rapport à la non-vaccination dans une perspective sociétale, principalement, chez les personnes de 60 ans et plus (e.g. en

Allemagne, au Japon et à la ville de Hong Kong). Seulement une étude médico-économique en contexte français permettrait d'établir le ratio coût/efficacité du vaccin Shingrix.

Considérant l'acceptabilité à la vaccination :

- Les facteurs sociodémographiques, bien qu'ils ne soient pas concluants, sont essentiels pour comprendre et prévoir les taux d'acceptation de vaccination contre le zona. Les personnes ayant un faible niveau de scolarité et de revenu pourraient être moins favorables à recevoir le vaccin contre le zona.
- Une faible perception du risque de zona, due d'une part à la méconnaissance de la maladie, mais aussi à une faible confiance dans les vaccins sont des facteurs qui conditionnent également l'acceptabilité de la vaccination.
- La participation des soignants serait un facteur essentiel dans l'augmentation de la couverture vaccinale chez les adultes de 50 ans et plus. En France, les personnes de 65 ans et plus sont plus favorables à la vaccination quand ils connaissent les facteurs de risque ainsi que la sévérité de la maladie. Par ailleurs, la compréhension de la prévention liée à la vaccination contre le zona est un facteur important qui pourrait améliorer l'acceptabilité.
- En France, les soignants sont très favorables à la vaccination, ce qui pourrait améliorer la vaccination chez les adultes immunocompétents et chez les personnes immunodéprimées. Cependant, un manque de conseil par les professionnels de santé a été évoqué par les participants de l'enquête Vaccinoscopie 2022.

Considérant les rendez-vous de prévention aux âges clés de la vie et les vaccinations actuelles :

- Les tranches d'âge auxquelles seront proposés les bilans de prévention à l'âge adulte : 18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 ans et 70-75 ans.
- Les vaccinations proposées aux adultes à partir de 65 ans à ce jour : rappel contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite, une dose annuelle du vaccin contre la grippe et contre la Covid-19, et la vaccination contre le zona.

Avec un objectif de simplification du calendrier vaccinal et de communication auprès du grand public afin d'améliorer la couverture vaccinale, après son évaluation, **la HAS préconise la vaccination contre le zona des adultes immunocompétents de 65 ans et plus, préférentiellement avec le vaccin Shingrix.**

La HAS recommande également la vaccination contre le zona avec le vaccin Shingrix des personnes de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, en raison des pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple la corticothérapie au long cours ou les traitements immunosuppresseurs). La vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.

Le schéma de primovaccination par Shingrix consiste en l'administration de deux doses, avec un intervalle de deux mois entre chaque dose. Si besoin, l'intervalle peut être compris entre deux et six mois. Il n'est par ailleurs pas nécessaire de recommencer la série vaccinale en cas de dépassement du délai de six mois.

La HAS recommande pour les personnes ciblées par cette recommandation et ayant des antécédents de zona ou de vaccination par Zostavax, un schéma complet avec le vaccin Shingrix, après un délai d'au moins un an.

Dans des situations particulières (induction prochaine d'une immunosuppression ou des épisodes de zona à répétition), le vaccin Shingrix peut être administré dès la guérison du zona.

La HAS recommande la vaccination avec le vaccin Shingrix avant d'initier une thérapie immunosuppressive. Il est recommandé de l'administrer le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement. Dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois.

Il est possible d'administrer le vaccin Shingrix de façon simultanée avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin contre les pneumocoques ou un vaccin dTp (diphtérie, tétanos, poliomyélite) ou dTcaP (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite), et avec un vaccin ARN contre la Covid-19. Il n'existe pas de délai minimal à respecter entre l'un de ces vaccins et le vaccin Shingrix. Les vaccins doivent être administrés sur des sites d'injection différents.

À ce jour, la nécessité de dose de rappel après la primovaccination avec Shingrix n'a pas été établie.

En raison de l'absence de données cliniques sur le profil d'innocuité du vaccin Shingrix chez les femmes allaitantes, son administration devra être évaluée au cas par cas, et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics.

Enfin, la HAS insiste sur le fait que des études sur la durée de protection de la vaccination contre le zona chez les personnes immunodéprimées sont nécessaires, et qu'elle souhaiterait également disposer d'études médico-économiques en contexte français.

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Introduction

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un virus exclusivement humain de la famille des *Herpesviridae*. Il est responsable de deux entités cliniques distinctes : la varicelle et le zona. Ce dernier est dû à la réactivation du VZV, qui est resté latent au niveau des ganglions sensitifs chez les personnes ayant eu une varicelle (le plus souvent durant leur enfance). Les principaux facteurs de risque identifiés pour le zona sont l'âge, le sexe féminin, l'immunosuppression (dont le Sida), la chimiothérapie dans le traitement d'un cancer, les antécédents familiaux de zona, les traumatismes, ainsi que le stress psychologique.

La principale complication de la maladie est la douleur neuropathique persistante, dite « douleur post-zostérienne » (DPZ). Le zona peut causer d'autres complications telles que des complications oculaires aiguës pouvant entraîner des séquelles, des surinfections bactériennes de lésions, des paralysies des nerfs crâniens et périphériques. Un épisode de zona peut particulièrement être délétère lorsqu'il survient chez une personne immunodéprimée, âgée, polyathologique ou fragile. La maladie peut avoir un impact, notamment, sur la qualité de vie des personnes souffrant de ces complications génératrices d'épisodes de dépression et/ou de perte d'autonomie.

À ce jour, le traitement du zona repose sur l'administration d'un traitement antiviral dans les 72 premières heures de l'éruption afin de limiter la réplication virale et l'inflammation et de diminuer l'intensité des DPZ (1, 2). La prise en charge antalgique des DPZ (principalement neuropathiques) repose sur la prescription de traitements à marge étroite (par exemple, amitriptyline, gabapentine, prégabaline).

En 2013, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé un vaccin vivant atténué, le Zostavax aux adultes de 65 à 74 ans révolus, en suivant un schéma à une seule dose pour la prévention du zona et des DPZ (3). Le 21 mars 2018, le vaccin recombinant adjuvanté Shingrix a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour prévenir le zona et les DPZ chez les adultes de 50 ans et plus (4). Une extension d'indication a été octroyée, le 25 août 2020, aux adultes de 18 ans et plus, présentant un risque accru de zona.

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 14 juin 2021, dans la perspective d'une mise à disposition en France du vaccin Shingrix, afin de réévaluer la stratégie actuelle de vaccination contre le zona, en matière d'âge et de rappels éventuels, ainsi que pour déterminer la place respective de ces deux vaccins.

L'existence de données disponibles sur Zostavax après sa recommandation en 2013 et la mise sur le marché du vaccin Shingrix en Europe conduisent à la nécessité de réévaluer plusieurs aspects de ces deux vaccins. Cela inclut les données sur la protection et la sécurité dans la population présentant un risque accru de zona (y compris les personnes immunodéprimées) ; la possibilité d'une administration simultanée d'un vaccin contre le zona avec les autres vaccins de l'adulte prévus au calendrier vaccinal ; les aspects médico-économiques et l'acceptabilité de la vaccination contre le zona.

Dans ce contexte, la HAS vise à réévaluer le programme actuel de vaccination contre le zona établi dans le calendrier vaccinal français à la lumière des nouvelles données disponibles.

1. Objectifs de la recommandation

Réévaluer le programme actuel de vaccination contre le zona établi dans le calendrier vaccinal français et disposer d'une conduite à tenir concernant la vaccination contre le zona, compte tenu de la mise à disposition à venir en France du vaccin Shingrix et de l'élargissement de la population cible pour laquelle le vaccin est indiqué en comparaison avec le vaccin Zostavax.

2. Contexte

2.1. Contexte clinique

Les causes précises de la réactivation du VZV sont mal connues, mais elle semble être favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV. Les principaux facteurs de risque de zona ont été décrits dans une méta-analyse portant sur 88 études (de cohorte, transversale et d'analyse de cas) en 2020 (5) :

- Immunosuppression (y compris l'infection par le VIH, quel que soit son stade) : RR 3,22 [2,40 ; 4,33] ;
- Cancers (notamment lymphomes et leucémies) : RR 2,17 [1,86 ; 2,53] ;
- Antécédents familiaux de zona : RR 2,48 [1,70 ; 3,60] ;
- Traumatisme physique : RR 2,01 [1,39 ; 2,91] ;
- Âge plus avancé : RR 1,65 [1,37 ; 1,97] ;
- D'autres facteurs de risque étaient le stress psychologique, le sexe féminin, les comorbidités (telles que le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les maladies rénales, le lupus érythémateux systémique et les maladies inflammatoires chroniques intestinales) : le RR varie de 1,23 à 2,08.

Une étude de cohorte portant sur 94 677 adultes de 45 ans et plus a également montré que le risque de zona était 59 % plus important dans la population traitée par corticoïdes par rapport à celle sans traitement (aHR : 1,59 [1,46 ; 1,71]) (6).

Le zona se manifeste par des douleurs radiculaires unilatérales accompagnées d'une éruption vésiculeuse, correspondant au ganglion sensitif dans lequel le virus était resté en latence. Les lésions se localisent habituellement au niveau thoracique, facial (zona ophtalmique) ou auriculaire. L'évolution naturelle de la phase aiguë est le plus souvent favorable en deux à trois semaines, mais peut être prolongée sur plus de quatre semaines si un traitement antiviral n'est pas instauré précocement (7).

- Les douleurs post-zostériennes

La principale complication du zona est représentée par des douleurs neuropathiques persistantes qualifiées de « douleurs post-zostériennes » (DPZ) lorsqu'elles persistent au-delà de trois mois après l'éruption, même s'il n'y a pas de consensus sur cette définition. Par ailleurs, l'infection virale peut prendre des formes viscérales (par exemple l'encéphalite), voire systémiques, majoritairement chez les sujets immunodéprimés.

Les facteurs de risque de développer des DPZ sont : l'âge avancé, l'existence de prodromes avant l'apparition de l'éruption, la sévérité de l'éruption, l'intensité initiale de la douleur, la localisation ophtalmologique, le stress psychologique, l'existence d'une pathologie sous-jacente comme le diabète (8), et la prise d'un traitement immunosuppresseur (9).

Un épisode de zona peut donc être particulièrement délétère lorsqu'il survient chez une personne : immunodéprimée, âgée, polypathologique ou fragile ou polymédiquée (10).

- Autres complications

Les autres complications dues au zona comportent (11) :

- Des complications oculaires (lors du zona du territoire de la branche ophtalmique du nerf trijumeau) aiguës ou chroniques (séquelles), y compris une perte de vision. Le risque de zona oculaire varie de 10 à 15 % chez les patients présentant un zona (12).

- Des surinfections bactériennes des lésions, habituellement dues à *Staphylococcus aureus* (13). Une étude de cohorte menée en Angleterre a estimé un risque attribuable de 0,78 (IC à 95 % : 0,73 ; 0,84) chez les adultes immunocompétents (14).
- Des atteintes des nerfs crâniens et périphériques (sauf le syndrome de Ramsay Hunt) : risque attribuable chez les adultes immunocompétents de 0,48 (IC à 95 % : 0,44 ; 0,51) (14).
- Des atteintes viscérales (méningoencéphalite, hépatite, pancréatite, péricardite) : risque attribuable de 0,29 (IC à 95 % : 0,26 ; 0,32) (14).

À ce jour, le traitement du zona repose sur l'administration d'un traitement antiviral le plus rapidement possible après l'apparition des signes, idéalement dans les 72 premières heures de l'éruption, afin de limiter la réplication virale et l'inflammation et de diminuer l'intensité des névralgies post-zostériennes aiguës (1, 2). Des médicaments antalgiques, certains antiépileptiques ou antidépresseurs, sont souvent nécessaires, voire recommandés en première intention dans certaines circonstances (15).

Le zona et en particulier les douleurs post-zostériennes ont un impact sur la qualité de vie des patients, ce qui provoque une anxiété et une dépression.

Si la mortalité associée au zona est faible (0,19 à 0,51/1 million d'habitants) (16), l'impact de celui-ci (ou ses complications) sur la qualité de vie a largement été démontré chez les personnes fragiles ou âgées, entraînant en particulier le risque d'une perte d'autonomie (10, 17), du fait de la douleur et de ses traitements (12, 18, 19), de l'insomnie (20, 21) et de l'état dépressif (19) potentiellement induits par la maladie.

2.2. Épidémiologie du zona

2.2.1. Europe

Le zona est une maladie sporadique non saisonnière. Chez les moins de 40 ans, l'incidence annuelle serait inférieure à 2 cas pour 1 000. Elle augmente régulièrement pour atteindre 7 à 8 cas pour 1 000 chez les personnes de 50 ans et plus et près de 10 cas pour 1 000 après 80 ans. L'incidence annuelle du zona est globalement comparable entre les différents pays (22). Une revue de la littérature, fondée sur l'analyse de 21 études européennes, décrit des incidences allant de 2,0 à 4,6/1 000 personnes-années, sans variation significative entre les pays (23). Ces données confirment également l'incidence légèrement plus élevée chez les femmes.

2.2.2. Épidémiologie du zona en France

En France métropolitaine, la quasi-totalité des données provient du Réseau Sentinelles (24), qui surveille le zona depuis la semaine 41 de 2004. Les cas³ sont déclarés par les médecins généralistes du réseau lors de la première consultation pour un zona. En 2022, 1 109 cas ont été déclarés dont 1 069 (96 %) sont individuellement décrits. Le taux d'incidence annuel du zona dans la population française était de 346 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants (IC à 95 % : 324 ; 368) contre 418 en 2021.

En 2022, les taux d'incidence annuels les plus hauts sont observés à partir de 50 ans, avec plus de 500 cas pour 100 000 habitants à partir de 60 ans. L'âge médian de survenue de zona est de 65 ans (min. 18 mois ; max. 101 ans), avec 69 % des cas âgés de 50 à 89 ans.

³ Définition : éruption aiguë érythémato vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagnée éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé). Critères d'exclusion : DPZ ; visite subséquente pour un même épisode.

Tableau 1 : Distribution des cas selon l'âge, et estimation des incidences des cas de zona vus en consultation de médecine générale par tranche d'âge (données du Réseau Sentinelles, Bilan d'activité 2022).

Classe d'âge	Effectif	Proportion (%)	Incidence estimée		Taux d'incidence pour 100 000 habitants	
			Incidence	IC à 95 %	Taux d'incidence	IC à 95 %
<9 ans	27	2,5 %	5 492	3242 ; 7742	75	44 ; 106
10 à 19	69	6,5 %	14 776	11 043 ; 18 509	182	136 ; 228
20 à 29	62	5,8 %	13 988	10 238 ; 17 738	190	139 ; 241
30 à 39	73	6,9 %	15 834	11 955 ; 19 731	197	149 ; 245
40 à 49	58	5,5 %	12 565	9090 ; 16 040	151	109 ; 193
50 à 59	142	13,4 %	31 201	25 688 ; 36 714	365	301 ; 129
60 à 69	208	19,6 %	44 486	37 994 ; 50 978	570	487 ; 653
70 à 79	249	23,4 %	53 598	46 428 ; 60 768	917	794 ; 1040
80 à 89	130	12,2 %	28 109	22 953 ; 33 265	889	726 ; 1052
≥ 90	44	4,1 %	9 519	6540 ; 12 498	1 058	727 ; 1389
Total	1062					

Source : Réseau Sentinelles. 2022.

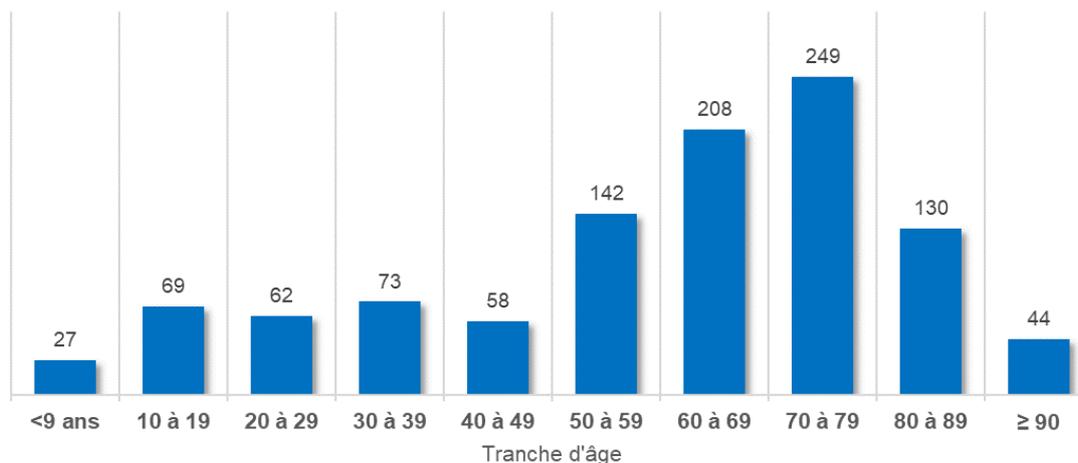


Figure 1 : Distribution des cas de zona déclarés par les médecins généralistes du réseau Sentinelles selon l'âge en 2022.

La majorité des cas étaient des femmes (60,8 %), et environ 5,6 % des cas survenaient dans un contexte d'immunodépression (70 % médicamenteuse et 4 % VIH), et 83 % des cas présentaient un zona pour la première fois. Seulement 8 patients étaient vaccinés contre le zona (0,8 %).

2.2.2.1. Estimation du fardeau hospitalier du zona et des DPZ en France de 2008 à 2021

En 2023, Santé publique France (SpF) a réalisé une mise à jour de l'estimation du fardeau du zona en France à partir des bases de données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), une analyse déjà effectuée au cours des précédents travaux du HCSP en 2013. Cette actualisation a porté sur l'analyse des séjours hospitaliers pour zona et DPZ entre 2008 à 2021 en

France entière. Les objectifs principaux de l'analyse étaient d'estimer le nombre annuel et les taux d'incidence des hospitalisations pour zona et DPZ chez les personnes de plus de 18 ans de 2008 à 2021 incluant les patients immunodéprimés et de les décrire, et d'estimer le taux de létalité intrahospitalier chez ces cas (décès survenant au cours d'une hospitalisation pour zona et DPZ) (données non publiées).

Les sources de données utilisées pour l'estimation des séjours hospitaliers en lien avec un zona étaient les données PMSI avec les codes (CIM10) suivants et extraits en diagnostic principal (DP), en diagnostic associé (DA), en diagnostic relié (DR) et en unités médicales (UM) : B02 (zona [herpes zoster]), B020 (encéphalite zostérienne), B021 (méningite zostérienne), B022 (zona accompagné d'autres manifestations neurologiques), B023 (zona ophtalmique), B027 (zona disséminé), B028 (zona avec autres complications), B029 (zona sans complication), G530 (névralgies post-zostériennes).

La population d'étude était les adultes âgés de 18 ans et plus résidant en France entière (les patients résidant à l'étranger ont été exclus de l'analyse).

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut d'immunodépression des patients a été réalisée. Dans les bases PMSI, le statut d'immunodépression n'étant pas identifiable en tant que tel, un patient était considéré comme « immunodéprimé » s'il répondait à un des codages CIM-10 suivants en diagnostic associé (DA) et/ou en diagnostic relié (DR) conformément à la précédente analyse menée en 2013 : B20 B21 B22 B23 B24 (Immunodéficience due au VIH/SIDA) ; C0 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 C8 C9 (tumeurs malignes) ; D0 (carcinomes) ; D46 D47 (syndromes myélodysplasiques et autres tumeurs du tissu lymphoïde, hématopoïétique et apparentés à évolution imprévisible ou inconnue) ; D590 D591 (anémie hémolytique acquise) ; D60 D61 (aplasie médullaire acquise pure [érythroblastopénie] et autres aplasies médullaires) ; D70 (agranulocytose) ; D8 (déficit de l'immunité cellulaire) ; E06 (thyroïdite) ; E40 E43 (malnutrition sévère) ; I0 (rhumatisme articulaire aigu) ; L10 (pemphigus) ; L93 (lupus) ; L95 (vascularite) ; M05 M06 (polyarthrite rhumatoïde séropositive) ; N04 (syndrome néphrotique) ; N05 (syndrome néphritique) ; Z94 (greffe d'organe ou tissus).

Pour l'estimation de l'incidence des cas hospitalisés et DPZ, a été considéré uniquement le premier séjour de l'année pour chaque patient hospitalisé pour zona ou DPZ quel que soit le DP, DR ou DA. Les séjours pour des patients réhospitalisés dans la même année n'ont pas été comptabilisés. Pour les taux d'incidence des cas hospitalisés pour zona ou DPZ, le nombre de séjours a été rapporté aux effectifs de la population française résidant en France pour les différentes années étudiées (données INSEE 2008 à 2021).

Pour l'estimation de la létalité, ont été pris en compte les décès rapportés et survenus au cours de l'hospitalisation pour zona ou DPZ, quelle que soit la cause du décès. En effet, la cause principale de décès n'est pas renseignée dans la base du PMSI (d'autres maladies préexistantes/comorbidités ou sous-jacentes pouvant être à l'origine du décès). L'estimation produite rapporte donc un nombre de décès ayant eu lieu au cours d'un premier séjour hospitalier en lien avec un zona, et ce, quel que soit le motif du décès.

Résultats

L'analyse de données conduite par SpF a permis d'extraire 135 016 hospitalisations de la base de données du PMSI entre 2008 et 2021. Parmi ces hospitalisations ont été exclus les patients de moins de 18 ans (n = 4 551, non concernés par l'indication vaccinale), les patients résidant à l'étranger (n = 362). Parmi ces 130 103 séjours, seuls les premiers séjours hospitaliers de l'année avec un motif d'hospitalisation pour zona ou DPZ en DP et/ou DR ont été sélectionnés, soit 36 197 séjours à des fins d'analyse de l'incidence des cas hospitalisés. En effet, les séjours ayant un motif d'hospitalisation de zona ou DPZ rapporté en DA n'ont pas été retenus dans cette analyse en raison des conclusions des précédents travaux faisant état d'une surestimation de l'incidence à partir des DA. La base finale comptait ainsi 36 197 séjours hospitaliers avec un motif d'hospitalisation pour zona ou DPZ incluant 35 766 séjours en DP et 430 séjours en DR et un séjour en DP et DR.

– **Nombre d’hospitalisations et estimations des taux d’hospitalisation (« incidences »)**

Entre 2008 et 2021, le nombre de patients hospitalisés (sélection du premier séjour hospitalier) par année variait de 2 266 au minimum pour l’année 2008 à 2 925 au maximum pour l’année 2019, avec une moyenne de 2 586 par année sur l’ensemble de la période 2008-2021. La distribution par sexe indiquait une légère prédominance chez les femmes : 58 % des séjours hospitaliers. La répartition des séjours en fonction des classes d’âge indiquait les proportions les plus élevées pour les tranches d’âge suivantes : les [80-84] ans avec 16 %, les [84-89] ans avec 16 %, les [74-79] avec 12 % et les 90 ans et plus avec 11 %. Entre 2008 et 2021, les plus de 65 ans représentaient 72 % des séjours et les plus de 50 ans représentaient 88 % des séjours (Figure 2, Figure 3).

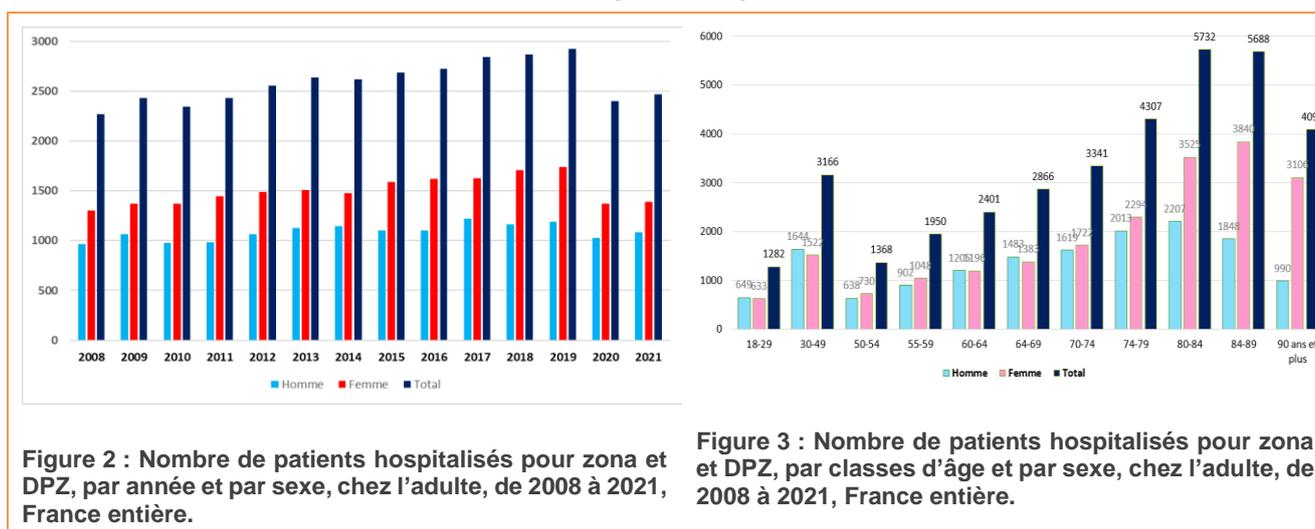


Figure 2 : Nombre de patients hospitalisés pour zona et DPZ, par année et par sexe, chez l’adulte, de 2008 à 2021, France entière.

Figure 3 : Nombre de patients hospitalisés pour zona et DPZ, par classes d’âge et par sexe, chez l’adulte, de 2008 à 2021, France entière.

Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

Entre 2008 et 2021, le taux d’incidence annuel moyen des cas hospitalisés sur les 14 années était de 4,65 cas pour 100 000 habitants pour le zona, et de 0,37 cas pour 100 000 habitants pour les DPZ. Pour le zona, l’incidence des cas hospitalisés variait entre 4,18 en 2008 et 5,14 en 2019 pour 100 000 habitants. Pour les DPZ, les taux d’incidence des cas hospitalisés variaient entre 0,31 pour 100 000 habitants en 2010 et 0,47 pour 100 000 en 2018.

La distribution dans le temps indiquait pour le zona et les DPZ une évolution plutôt stable avec néanmoins une baisse marquée entre 2019 et 2020/2021, sans doute en lien avec la pandémie de Covid-19 et le recours aux soins. La non-priorisation des cas de zona en raison de la hausse des cas de Covid-19 dans les services hospitaliers pourrait avoir un impact sur ce dernier, ainsi que la décision de ne pas consulter les services hospitaliers par le patient afin d’éviter une infection Covid-19 pendant la pandémie (cf. Figure 12).

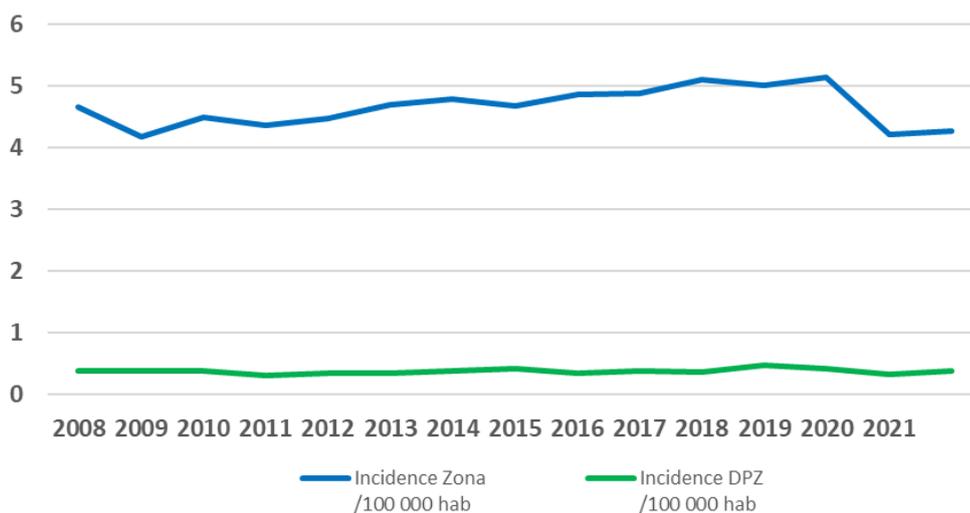


Figure 4 : Taux d'hospitalisation pour 100 000 habitants, pour zona et DPZ chez les adultes de plus de 18 ans, par année, de 2008 à 2021, France entière.

Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

– Taux d'hospitalisation en fonction de l'âge et du sexe

Les taux d'incidence des cas hospitalisés pour 100 000 habitants pour zona et DPZ chez les adultes par classes d'âge sont décrits dans le Tableau 2.

Les **taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour zona** pour 100 000 habitants étaient :

- 7,3 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (1,15 contre 8,43) comparativement aux moins de 50 ans.
- 7,7 fois supérieurs chez les 60 et plus (1,5 contre 11,57) comparativement aux moins de 60 ans.
- 8 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (1,76 contre 14,07) comparativement aux moins de 65 ans.

Les **taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour les DPZ** pour 100 000 habitants étaient :

- 18,25 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (0,73 contre 0,04) comparativement aux moins de 50 ans.
- 15 fois supérieurs chez les 60 ans et plus (0,07 contre 1,05) comparativement aux moins de 60 ans.
- 14,6 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (0,09 contre 1,31) comparativement aux moins de 65 ans

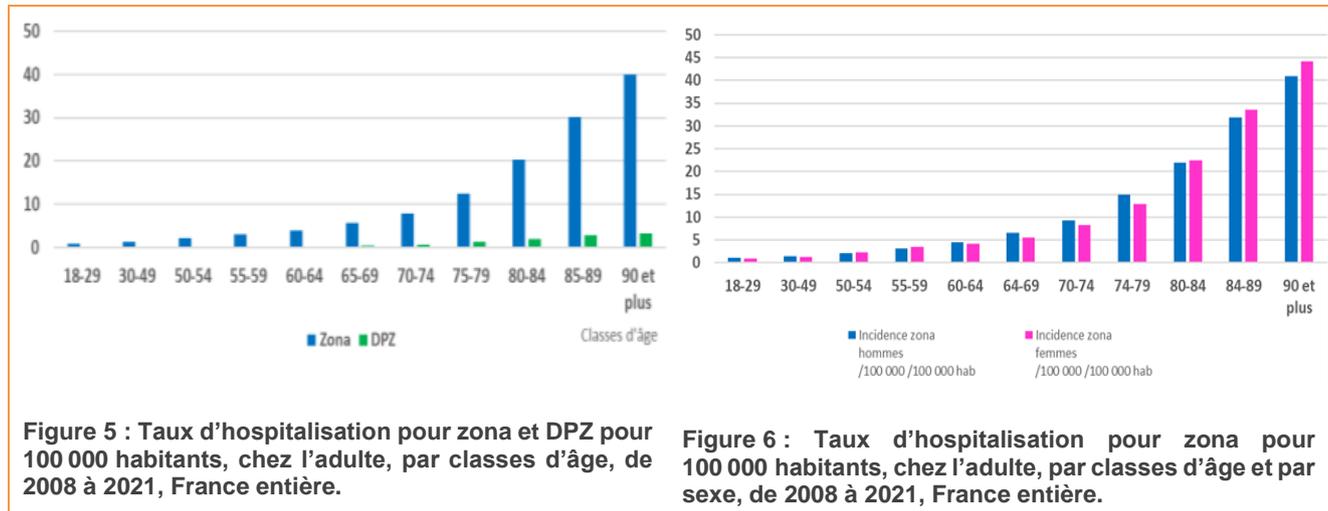
Tableau 2 Nombre total de séjours hospitaliers et taux d'incidence des cas hospitalisés pour 100 000 habitants, pour Zona et DPZ, chez les adultes, par classes d'âges, de 2008 à 2021, France entière.

Classes d'âges (ans)	Population Insee 2008-2021	Total nombre sé-jour	Nombre Zona	Nombre DPZ	Incidence zona /100 000	Incidence DPZ /100 000
18 à 59	494 828 108	7 766	7 442	324	1,50	0,07
60 et +	225 268 349	28 432	26 067	2 365	11,57	1,05
18 à 64 ans	550 811 077	10 167	9 688	479	1,76	0,09
65 et +	169 285 380	26 031	23 821	2 210	14,07	1,31

Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

Les taux d'incidence des cas hospitalisés augmentaient fortement avec l'âge, et ce, à la fois chez les femmes et chez les hommes. Si tous âges confondus ou chez les moins de 70 ans, l'incidence au cours de la période d'étude était plutôt stable dans le temps, les tendances pouvaient varier selon les années dans les classes d'âge supérieures (cf. Figure 5).

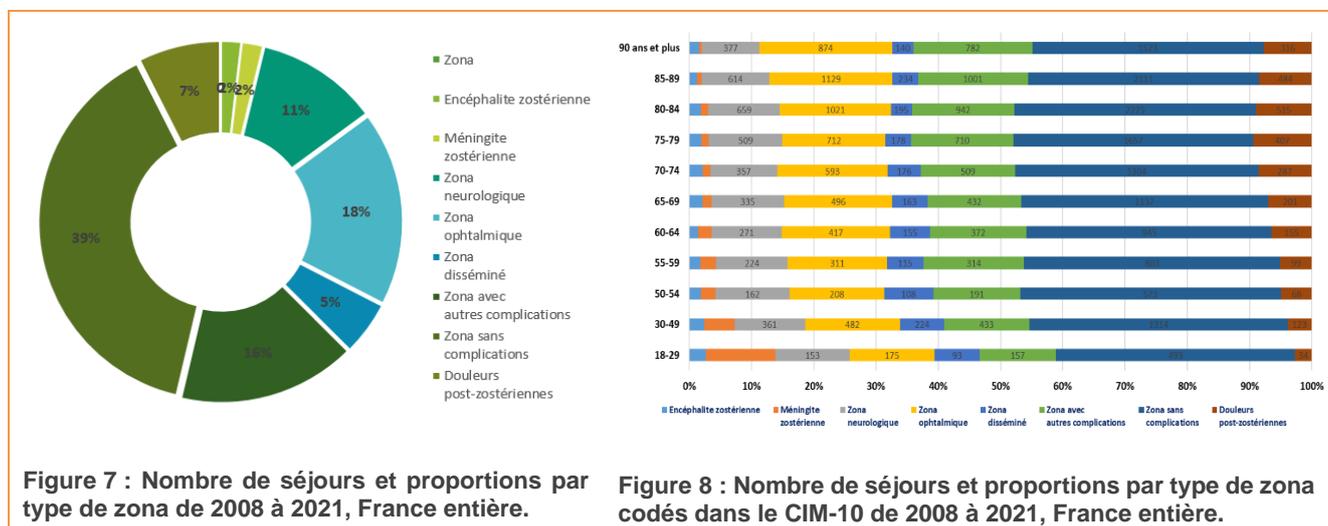
Selon le sexe, le taux d'incidence des cas hospitalisés était supérieur chez les femmes avec une incidence moyenne sur la période de 5,57 cas pour 100 000 habitants contre 4,43 chez les hommes. En revanche, cette différence n'a pas été observée parmi les patients âgés de 60 à 79 ans (cf. et Figure 6).



Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

– Par type de zona (selon le code CIM-10)

D'après l'analyse des motifs de séjour selon le codage CIM-10, le type de zona le plus fréquemment retrouvé parmi les séjours à l'hôpital était le zona sans complication (39 %), le zona ophtalmique (18 %), le zona avec autres complications (16 %) et le zona accompagné d'autres manifestations neurologiques (11 %) ; ces quatre types de zona regroupaient à eux seuls 84 % des motifs de séjours pour zona. Les patients hospitalisés pour DPZ ne représentaient que 7 % des séjours en lien avec un zona. Les formes les plus sévères (encéphalites zostériennes) représentaient chacune 2 % des séjours hospitaliers. La distribution par type de zona selon les classes d'âge indiquait une proportion plus élevée de « méningite zostérienne » chez les jeunes adultes puis une décroissance progressive avec l'âge. Pour les DPZ, la tendance était opposée : les proportions augmentaient avec l'âge (cf. Figure 7 et Figure 8).



Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

– Estimation du nombre de décès durant un séjour hospitalier par année, classes d'âge et type de zona

Parmi les 36 197 hospitalisations pour zona ou DPZ (sélection du premier séjour de l'année) retenues sur les 14 années, 554 décès étaient rapportés au cours du séjour, tous motifs de décès confondus. Cela représente 1,5 % des hospitalisations pour zona entre 2008 et 2021. Le nombre moyen de décès par an était de 40 décès. La distribution par classes d'âge des décès au cours d'un séjour hospitalier pour zona ou DPZ indiquait que la proportion de décès augmentait avec l'âge : les 90 ans et plus représentaient 36 % des décès, les 84-89 ans 24 %, les 80-84 ans 16 %, les 75-79 ans 9 % et les 70-74 ans 5 %. Les plus de 70 ans représentaient 96 % des décès alors que les moins de 50 ans ne représentaient que 1 % des décès.

Parmi les séjours ayant conduit à un décès, les motifs d'hospitalisation les plus fréquemment rapportés étaient : un « zona sans complications » dans 23 % des cas, un « zona avec autres complications » (22 %), un « zona ophtalmique » (18 %), une « encéphalite zostérienne » (12 %), un « zona neurologique » (11 %), un « zona disséminé » pour 8 %, et des « douleurs post-zostériennes » pour 4 % (cf. Figure 9).

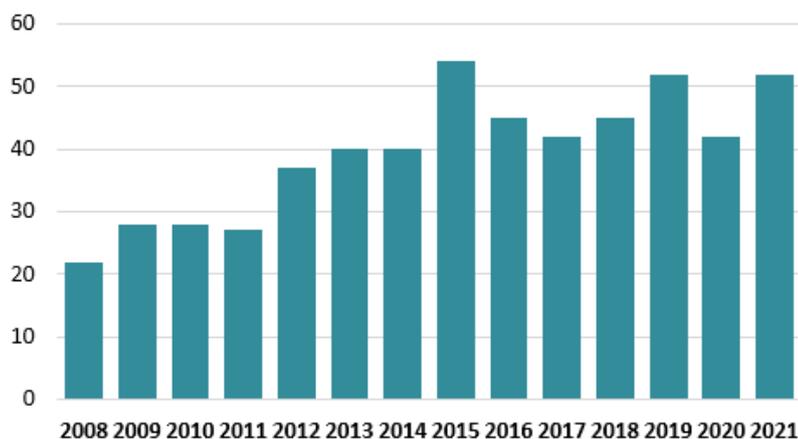


Figure 9 : Nombre de décès par année, entre 2008 et 2021, parmi les patients hospitalisés pour zona ou DPZ, France entière

Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

– Proportion de patients immunodéprimés parmi les hospitalisations et létalité

Parmi les séjours hospitaliers analysés, 27 % (n = 9 716) concernaient des patients immunodéprimés. Cette proportion de patients immunodéprimés était stable entre 2008 et 2021, elle variait au minimum de 25 % en 2009 et au maximum de 29 % en 2014. Les motifs d'hospitalisation les plus fréquemment rapportés chez les patients immunodéprimés étaient : un « zona sans complications » (43 %), un « zona avec autres complications » (17 %), un « zona ophtalmique » (13,4 %), un « zona disséminé » (9,4 %) et un « zona neurologique » (9,1 %). La proportion des patients immunodéprimés parmi les cas hospitalisés était stable au cours de la période d'étude entre 2008 et 2021. En termes de décès à l'hôpital, 41 % (226/554) d'entre eux concernaient des patients immunodéprimés : cette proportion variait de 27 % en 2021 à 54 % en 2012 (cf. Figure 10).

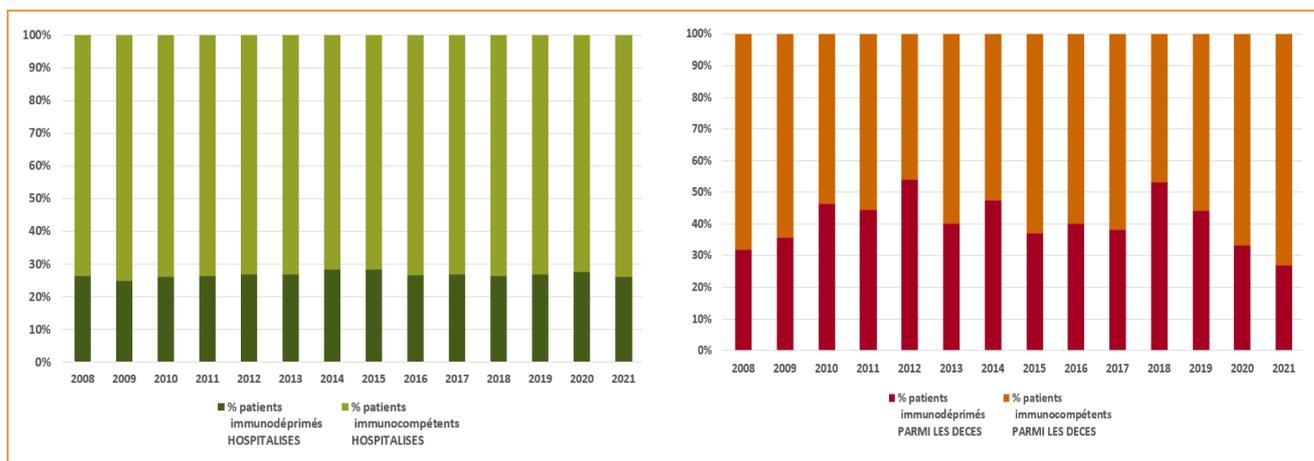


Figure 10 : Proportion des patients immunocompétents et patients immunodéprimés parmi les hospitalisations et les décès, par année, de 2008 à 2021, France entière.

Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

Peu de décès étaient constatés chez les moins de 75 ans, en particulier parmi les immunocompétents (< 1 %). Toutefois, dans ces classes d'âge, les décès chez les patients immunodéprimés représentaient la grande majorité de la totalité de ces rares décès au cours d'une hospitalisation (entre 70 % et 100 %) (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Distribution des décès par classes d'âge et le statut immunitaire, de 2008 à 2021, France entière d'après Santé publique France, 2023 (données non publiées)

Classe d'âge	Nombre total de décès	Nombre de décès chez les immunocompétents	Nombre de décès chez les immunodéprimés	% immunocompétents parmi les décès	% immunodéprimés parmi les décès
18 à 29 ans	0	0	0	0	0
30 à 49 ans	5	0	5	0	100
50 à 54 ans	7	1	6	14	86
55 à 59 ans	9	2	7	22	78
60 à 64 ans	14	3	11	21	79
65 à 69 ans	20	6	14	30	70
70 à 74 ans	27	7	20	26	74
75 à 79 ans	50	29	21	58	42
80 à 84 ans	91	48	43	53	47
85 à 89 ans	131	88	43	67	33
90 ans et plus	200	144	56	72	28
Total	554	328	226	59	41

Parmi les 9 716 patients immunodéprimés hospitalisés, 226 décédaient au cours de leur séjour, ce qui représente une létalité de 2,3 % : cette proportion variait de 1,2 % en 2008 à 3,2 % en 2018.

La létalité intrahospitalière chez les patients immunodéprimés était plus élevée que celle chez les patients immunocompétents (2,3 % versus 1,2 % respectivement) (cf. Figure 11). La létalité intrahospitalière augmentait avec l'âge ; elle était toujours plus élevée chez les patients immunodéprimés, et ce, quelles que soient les classes d'âge : par exemple chez les 50-74 ans, elle

était 5 à 9 fois supérieure à celle des patients immunocompétents. La létalité observée chez les patients immunodéprimés de moins de 75 ans est proche de celle observée chez les patients immunocompétents de plus de 75 ans (cf. Figure 11).

– Durée des séjours hospitaliers

Parmi les séjours avec une durée documentée (n = 36 176), la durée moyenne de séjour était de 8,6 jours et la médiane était de 7 jours. La répartition par classes d'âge montrait que l'âge avancé conduisait à des durées moyennes de séjour plus longues : elles étaient inférieures à une semaine chez les moins de 50 ans, supérieures à une semaine chez les plus de 70 ans, et de 10 jours et plus chez les plus de 80 ans. Les formes les plus sévères de zona avaient également des durées de séjour plus longues comparativement à la moyenne globale (8,6 jours) : 18,9 jours en moyenne pour les encéphalites zostériennes, 10 jours pour les cas de zona disséminé, 9,7 jours pour les cas de zona avec manifestations neurologiques et 9,3 jours pour les cas de zona avec d'autres complications. Les autres formes de zona avaient une durée moyenne de 8 jours.

Les patients immunodéprimés hospitalisés avaient une durée moyenne de séjour de 10 jours, supérieure à la durée moyenne de séjour chez les patients immunocompétents de 8 jours. Cette durée de séjour plus longue chez les immunodéprimés pourrait correspondre à la durée de traitement par voie IV par aciclovir recommandé chez ces patients pour une durée de 7 à 10 jours.

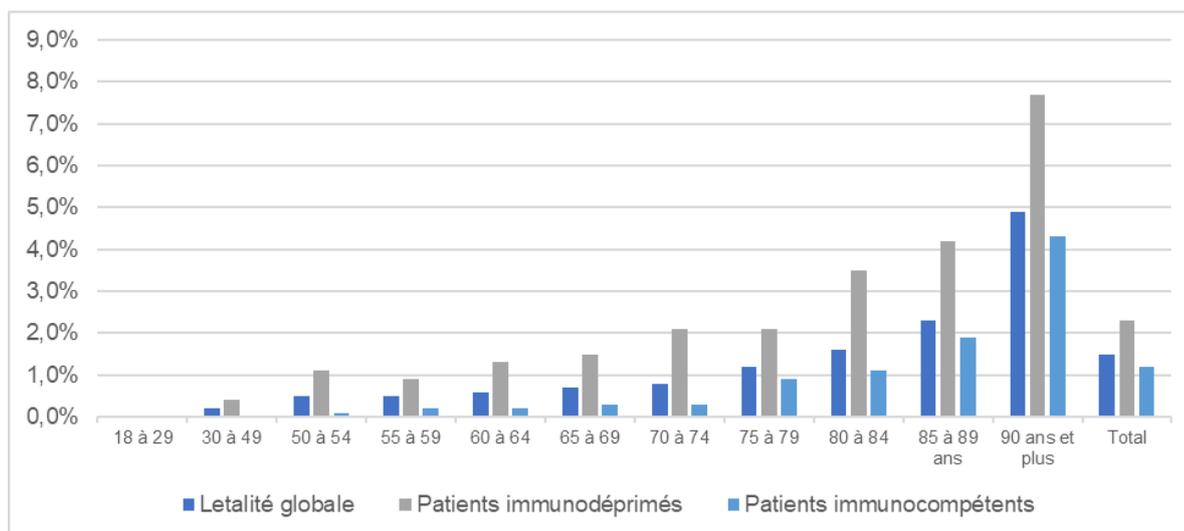


Figure 11 : Létalité (en %) des cas hospitalisés pour zona et DPZ, selon l'âge et le statut immunitaire, de 2008 à 2021, France entière.

Source : Santé publique France, 2023 (données non publiées)

2.3. Caractéristiques des vaccins contre le zona

Le Tableau 4 décrit les caractéristiques principales des deux vaccins contre le zona autorisés en Europe.

Tableau 4 : Caractéristiques des vaccins contre le zona (Zostavax et Shingrix)

Caractéristique	Zostavax (25)	Shingrix (4)
Composition	Vaccin vivant atténué (ZVL : Zoster Vaccine Live) Après reconstitution, une dose (0,65 mL) contient : VZV souche Oka/Merck (vivant, atténué).	Vaccin recombinant avec adjuvant (RZV : Recombinant Zoster Vaccine) Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient : Antigène glycoprotéine E (50 microgrammes) du (VZV) ;

Caractéristique	Zostavax (25)	Shingrix (4)
		<p>Avec adjuvant AS01B contenant : extrait de plante <i>Quijalla saponaria</i> Molina, fraction 21 (QZ-21 [50 microgrammes]) 3-O-désacyl-4'—monophosphoryl lipide A (MPL) issu de <i>Salmonella minnesota</i> (50 microgrammes).</p>
<p>Présentations et technique d'administration du vaccin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zostavax poudre et solvant pour suspension injectable (poudre en flacon et solvant en flacon) • Zostavax poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie (poudre en flacon et solvant en seringue préremplie avec une ou deux aiguilles séparées) <p>Zostavax doit être reconstitué avant administration</p> <p>Instructions pour la reconstitution</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zostavax avec un solvant pour reconstitution fourni en flacon : prélever la totalité du contenu du flacon de solvant dans une seringue. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de dissoudre complètement. • Zostavax avec un solvant pour reconstitution fourni en seringue préremplie : injecter la totalité du contenu de la seringue de solvant dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de dissoudre complètement. <p>Avant l'administration :</p> <p>Prélever la totalité du contenu du vaccin reconstitué dans le flacon avec une seringue, changer l'aiguille et injecter la totalité du volume.</p> <p>Le vaccin peut être injecté par voie sous-cutanée (SC) ou par voie intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïdienne.</p>	<p>Shingrix, poudre et suspension pour suspension injectable</p> <p>Le vaccin Shingrix est composé d'un flacon avec un capuchon amovible brun contenant la poudre (antigène) et un flacon avec un capuchon amovible bleu vert contenant la suspension (adjuvant).</p> <p>Shingrix doit être reconstitué avant administration.</p> <p>Instructions pour la reconstitution</p> <p>Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant la suspension, puis injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute.</p> <p>Avant l'administration :</p> <p>Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant le vaccin reconstitué, changer l'aiguille de la seringue afin d'utiliser une nouvelle aiguille pour administrer le vaccin.</p> <p>Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde.</p>
<p>Conservation</p>	<p>La durée de conservation est de 18 mois.</p> <p>Après reconstitution :</p> <p>Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.</p> <p>La stabilité physico-chimique du vaccin reconstitué a été démontrée pendant 30 minutes si conservé de 20 °C à 25 °C.</p> <p>Précautions particulières de conservation :</p>	<p>La durée de conservation est de trois ans.</p> <p>Après reconstitution :</p> <p>Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas possible, le vaccin reconstitué doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) sans dépasser 6 heures.</p> <p>La stabilité physico-chimique du vaccin reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à 30 °C.</p> <p>Précautions particulières de conservation :</p>

Caractéristique	Zostavax (25)	Shingrix (4)
	<ul style="list-style-type: none"> - A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). - Ne pas congeler. - Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. 	<ul style="list-style-type: none"> - A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). - Ne pas congeler. - A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

2.4. Autorisation de mise sur le marché des vaccins contre le zona

Les indications, le schéma vaccinal, ainsi que les contre-indications sont décrits dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques des autorisations de mise sur le marché des vaccins contre le zona (Zostavax et Shingrix).

Caractéristique	Zostavax (25)	Shingrix (4)
Indications	<p>Zostavax est indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les adultes de 50 ans et plus 	<p>Shingrix est indiqué dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les adultes de 50 ans ou plus ; – Les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.⁴
Posologie et schéma vaccinal	<p>Le schéma vaccinal est à une dose (0,65 mL). La nécessité d'une dose de rappel n'est pas connue (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).</p>	<p>Schéma vaccinal : il comporte deux doses de 0,5 mL chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée deux mois plus tard.</p> <p>Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, la seconde dose peut être administrée entre deux et six mois après la première dose (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Les sujets qui sont ou pourraient devenir immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, peuvent bénéficier d'un schéma vaccinal raccourci, la deuxième dose pouvant être administrée de un à deux mois après la dose initiale (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Shingrix doit être administré selon le même schéma vaccinal chez les personnes ayant antérieurement reçu un vaccin vivant atténué contre le zona (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Shingrix n'est pas indiqué dans la prévention de la primo-infection par la varicelle.</p> <p>Dose de rappel : la nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie (voir rubrique 5.1 du RCP).</p>
Contre-indications	<p>Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la néomycine (pouvant être présente à l'état de traces)</p>	<p>Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>

⁴ Greffe autologue de CSH, greffe d'organe solide, cancers hématologiques, cancer de l'œsophage, maladies auto-immunes, PVVIH (avant l'introduction d'un TAR hautement actif).

Caractéristique	Zostavax (25)	Shingrix (4)
	<p>Immunodéficience primaire ou acquise due à des maladies comme les leucémies aiguës et chroniques, les lymphomes, les autres affections de la moelle osseuse ou du système lymphatique, l'immunodéficience due au VIH/sida, les déficits de l'immunité cellulaire</p> <p>Traitement immunosuppresseur (y compris les fortes doses de corticoïdes)</p> <p>Tuberculose active non traitée</p> <p>Grossesse : la grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination.</p>	
Précautions d'emploi	<p>Le vaccin doit être injecté par voie SC chez les patients ayant une thrombocytopénie sévère ou un trouble de la coagulation (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <p>Le vaccin ne doit en aucun cas être injecté par voie intravasculaire (voir rubrique 4.4 du RCP).</p> <p>Transmission : aucun cas de transmission du virus vaccinal entre des sujets vaccinés et des sujets contact « réceptifs » n'a été rapporté. Ce risque doit néanmoins être évalué par rapport au risque de développer un zona naturel et de transmettre potentiellement le VZV sauvage.</p> <p>Grossesse : Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zostavax chez les femmes enceintes.</p> <p>Zostavax n'est pas recommandée chez la femme enceinte. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination.</p> <p>Allaitement : Aucune donnée sur l'excrétion du VZV dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.</p> <p>Fécondité : Le vaccin n'a pas été évalué dans des études de fécondité.</p>	<p>Shingrix ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.</p> <p>Shingrix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.</p> <p>Dans une étude observationnelle post-commercialisation chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, une augmentation du risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (estimé à 3 cas supplémentaires par million de doses administrées) a été observée pendant les 42 jours suivant la vaccination par Shingrix.</p> <p>Grossesse : Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Shingrix chez la femme enceinte.</p> <p>Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas, ou le développement postnatal de la descendance.</p> <p>Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Shingrix pendant la grossesse.</p> <p>Allaitement : Aucune étude n'a été réalisée en évaluant l'effet de Shingrix chez des nourrissons allaités, nés de mères vaccinées. L'excrétion de Shingrix dans le lait maternel est inconnue.</p> <p>Fertilité : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité des mâles ou des femelles vaccinés par Shingrix (voir rubrique 5.3 du RCP).</p>
Population pédiatrique	La tolérance et l'efficacité du vaccin chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.	La tolérance et l'efficacité de Shingrix chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Co-administration	Zostavax peut être administré en même temps que le vaccin grippal inactivé en deux injections	Shingrix peut être co-administré simultanément avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin pneumocoque polysidique à 23 valences

Caractéristique	Zostavax (25)	Shingrix (4)
	<p>distinctes réalisées en des sites différents (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>L'utilisation concomitante du vaccin et d'un vaccin pneumococcique polysidique (23 valences) a conduit à une diminution de l'immunogénicité du Zostavax. Toutefois, les données recueillies lors des études observationnelles n'ont pas révélé de risque accru de zona après l'administration concomitante des deux vaccins.</p>	<p>(PP23), un vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences (PCV 13), un vaccin à doses réduites en antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire (dTca) ou un vaccin ARN contre la Covid-19. Les vaccins doivent être administrés en des sites d'injection différents.</p> <p>En raison de l'absence de données, l'administration concomitante de Shingrix avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.</p>
Disponibilité	Le vaccin Zostavax ne sera plus commercialisé à partir du 30 juin 2024 en France.	

2.5. Stratégie vaccinale actuelle contre le zona en France

Le vaccin Zostavax (ZVL), composé d'une souche virale atténuée du VZV, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées (cf. 4.1 Caractéristiques des vaccins contre le zona).

En 2013, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé le vaccin Zostavax ZVL en raison des éléments suivants (3) :

- La capacité de réduire de façon significative le poids de la maladie, en matière d'intensité des DPZ (61,1 %), de leur incidence (66,5 %) et de l'incidence du zona (51,3 %).
- En prenant en compte les données de tolérance, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin est satisfaisant.
- Le ratio coût/efficacité est acceptable par rapport à des seuils généralement admis.
- Compte tenu du fardeau de la maladie et d'une diminution de l'efficacité de la vaccination avec l'âge, le choix est de vacciner dès 65 ans.

Ainsi, le HCSP a recommandé la vaccination avec Zostavax chez tous les adultes de 65 à 74 ans révolus, en suivant un schéma à une seule dose. Pendant la première année après l'inscription du vaccin sur le calendrier vaccinal, toutes les personnes âgées de 75 à 79 ans pouvaient être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage (3).

Il est à noter que ce vaccin est remboursé en France à hauteur de 30 %.

2.6. Recommandations internationales de vaccination contre le zona

La vaccination contre le zona est actuellement recommandée et prise en charge dans plusieurs pays, mais les recommandations diffèrent selon les vaccins et le niveau d'approvisionnement des différents vaccins contre le zona (Shingrix ou Zostavax) (cf. Tableau 6). Parmi les pays qui recommandent Zostavax et Shingrix figurent le Royaume-Uni (26), l'Australie (27), la Suisse (22), la Suède (28) et l'Irlande (29). Par exemple, pour ce dernier, bien que la vaccination ne soit pas remboursée, le vaccin est recommandé à partir de 50 ans et chez certains groupes de patients immunodéprimés. Il est à noter que plusieurs pays ne recommandent que le Shingrix depuis son AMM. C'est le cas de l'Allemagne (30), l'Autriche (31), la Belgique (32), les États-Unis (33, 34), la Nouvelle-Zélande (35) et les Pays-Bas (36). Au Canada, une recommandation préférentielle du Shingrix a été stipulée (37). L'utilisation des vaccins dans les pays dépend notamment de la population cible (immunocompétente, immunodéprimée, plus de 65 ans, etc).

Tableau 6 : Recommandations internationales sur la vaccination contre le zona

Pays	Année de publication	Adultes immunocompétents			Shingrix (RZV)	
		Âge	Shingrix (RZV)	Zostavax (ZVL)	Comorbidités	Adultes immunodéprimés
Allemagne	2018	≥60 ans Rattrapage chez les 71 à 79 ans jusqu'en octobre 2023, personnes de 60 ans et plus non-vaccinées ; personnes de 50 ans vivant dans l'entourage des immunodéprimés.	✓	Recommandé jusqu'en 2017	≥ 50 ans BPCO, maladie rénale chronique, diabète, arthrite, lupus érythémateux disséminé, maladie inflammatoire de l'intestin	≥50 ans
Australie	2021	≥50 ans	✓	✓		≥ 18 ans Immunodéficience ou immunodépression causée par une maladie ou traitement.
Autriche	2021	≥50 ans Rattrapage > 60 ans	✓	Recommandé jusqu'en 2021		≥50 ans Maladie sous-jacente grave et/ou immunosuppression sévère.
Belgique	2017	≥ 60 ans	✓	Recommandé jusqu'en 2022	>18 ans Diabète, maladie rénale chronique, BPCO, arthrite rhumatoïde et chez les personnes ayant un antécédent d'un épisode du zona.	≥ 16 ans
Canada	2018	≥50 ans y compris les adultes ayant reçu une vaccination contre le zona (ZVL)	✓ Recommandation préférentielle	✓		≥50 ans Immunodéficience ou immunodépression causée par une maladie ou traitement. (stratégie actuellement en évaluation, inclusion des sujets de 18 ans et plus).
États-Unis	2017	≥50 ans	✓	Recommandé jusqu'en 2020		≥ 18 ans Immunodéficience ou immunodépression causée par une maladie ou traitement.
Espagne	2021	> 60 ans	✓		≥ 60 ans Diabète, BPCO.	≥ 18 ans Greffe de CSH, Greffe d'organe solide, VIH, Anti-JAK
Italie	2021	≥ 65 ans	En cours d'évaluation	✓	≥ 50 ans	
Irlande	SI	≥ 50 ans	✓	✓		≥18 ans Cancer hématologique, tumeurs solides ou traitement immunosuppresseur
Nouvelle-Zélande	2018	≥ 50 ans Rattrapage 60 à 80 ans : personnes de 50 ans vivant dans l'entourage des immunodéprimés.	✓	Recommandé jusqu'en 2022	≥ 50 ans Maladie rénale chronique, maladie inflammatoire de l'intestin, arthrite, lupus érythémateux, diabète, BPCO, pancréatites chroniques, troubles du sommeil, dépression et anxiété.	≥ 18 ans Traitement immunosuppresseur, greffe de CSH, greffe d'organe solide, VIH
Pays-Bas	2018	≥ 60 ans	✓	Recommandé jusqu'en 2016		≥ 18 ans En fonction de l'avis du médecin traitant.
République tchèque	2019	≥ 50 ans	✓	✓		≥ 18 ans
Royaume-Uni	2013/2021	65 ans Rattrapage 71 à 79 ans (jusqu'en 2020/2021)	✓	✓		≥50 ans Immunodéficience causée par une maladie ou traitement : greffe CSH, leucémies, lymphomes (y compris le lymphome de Hodgkin). HM, VIH CD4 < 200, greffe CSH. Chimiothérapie ou radiothérapie au cours de 6 derniers mois. JAK
Suède	2013	≥50 ans	✓	✓		En cours d'évaluation
Suisse	2021	≥ 65 ans	✓	✓	≥ 50 ans traitement contre le cancer, VIH, maladie rénale chronique, traitement de corticoïdes à dose faible, BPCO, arthrite	≥ 18 ans Immunodépression sévère : traitement sévère, HSC, HM, Anti-JAK, VIH CD4 <200 cellules, Maladie chronique intestinale.

Plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord ont recommandé la vaccination contre le zona chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, ainsi que chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus.

Près de la moitié des pays ont inclus dans leurs recommandations l'administration du vaccin Zostavax et Shingrix chez les adultes immunocompétents.

Les pays ayant recommandé la vaccination chez les adultes immunodéprimés ont indiqué l'administration du vaccin Shingrix.

L'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas et le Canada ont effectué une recommandation préférentielle avec le vaccin Shingrix.

Conclusions :

- Après la primo-infection (varicelle), le VZV reste latent mais peut se réactiver à l'âge adulte.
- Les principaux facteurs de risque identifiés sont l'âge, les immunosuppressions, les cancers, les antécédents familiaux de zona, et les traumatismes physiques. Le stress psychologique et la présence d'autres maladies chroniques (telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et les maladies inflammatoires chroniques intestinales, en raison notamment des traitements immunosuppresseurs) étaient d'autres facteurs de risque identifiés.
- Les principales complications du zona sont les DPZ. D'autres complications liées au zona incluent des complications ophtalmiques, des surinfections bactériennes des lésions, et des paralysies radiculaires.
- En France métropolitaine, les cas sont déclarés par les médecins généralistes du Réseau Sentinelles lors de la première consultation pour un zona depuis la semaine 41 de 2004. En 2022, 1 109 cas ont été déclarés dont 1 069 (96 %) sont décrits. Le taux d'incidence annuel du zona dans la population française vue en médecine générale était de 346 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants (IC à 95 % : 324 ; 368) *versus* 418 en 2021.
- En 2022, les taux d'incidence annuels les plus élevés sont observés à partir de 50 ans, avec plus de 500 cas pour 100 000 habitants à partir de 60 ans. L'âge médian de survenue de zona étant de 65 ans (min. 18 mois ; max. 101 ans), avec 69 % des cas âgés de 50 à 89 ans.
- La majorité des cas étaient des femmes (60,8 %), et environ 5,6 % des cas survenaient dans un contexte d'immunodépression (70 % médicamenteuse et 4 % VIH) et 83 % des cas faisaient un zona pour la première fois. Seulement 8 patients étaient vaccinés contre le zona (0,8 %).
- En France, le taux des DPZ variait entre 0,31 pour 100 000 habitants en 2010 et 0,47 pour 100 000 habitants en 2018. Entre 2008 et 2021, le nombre total de séjours hospitaliers était de 36 198 ; soit une moyenne de 2 586 séjours pour zona/DPZ par année.
- Entre 2008 et 2021, l'analyse de séjours hospitaliers à partir des bases de données du PMSI a montré un taux d'hospitalisation annuel cumulé sur les 14 années de 4,65 cas pour 100 000 habitants pour le zona et de 0,37 cas pour 100 000 habitants pour les DPZ.
- Les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour zona pour 100 000 habitants étaient 7,3 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (1,15 contre 8,43) comparativement aux moins de 50 ans ; 7,7 fois supérieurs chez les 60 et plus (1,5 contre 11,57) comparativement aux moins de 60 ans ; et 8 fois supérieur chez les 65 ans et plus (1,76 contre 14,07) comparativement aux moins de 65 ans.

- Les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour les DPZ pour 100 000 habitants étaient 18,25 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (0,73 contre 0,04) comparativement aux moins de 50 ans ; 15 fois supérieurs chez les 60 ans et plus (0,07 contre 1,05) comparativement aux moins de 60 ans ; et 14,6 fois supérieur chez les 65 ans et plus (0,09 contre 1,31) comparativement aux moins de 65 ans.
- Le taux d'incidence hospitalière était supérieur chez les femmes : 5,57 cas pour 100 000 habitants contre 4,43 cas pour 100 000 habitants chez les hommes, avec une augmentation par tranche d'âge quel que soit le sexe.
- Il est à noter que le fardeau de la maladie ne se limite pas seulement aux données fournies dans le secteur hospitalier, mais le fardeau en lien avec la prise en charge en ambulatoire aussi bien pour un zona que pour DPZ n'a pas été estimé. Par ailleurs, les données du PMSI ne permettraient pas d'établir avec précision l'association entre la maladie et ses complications avec les séjours. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour estimer le fardeau global de la maladie dans le système de santé français, ainsi que l'impact sur la qualité de vie des personnes présentant des complications.
- Les patients immunodéprimés avaient une durée moyenne de séjour supérieure à la durée moyenne chez les patients immunocompétents.
- En France, le HCSP avait recommandé en 2013 la vaccination avec le vaccin Zostavax chez les sujets de 65 à 74 ans, en raison de sa capacité à réduire le poids de la maladie avec un bon ratio coût/efficacité, et du profil de sécurité satisfaisant de ce vaccin.
- À l'étranger, plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord ont recommandé la vaccination contre le zona chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, ainsi que chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus. La majorité des pays ont inclus dans leurs recommandations l'administration du vaccin Zostavax et Shingrix chez les adultes immunocompétents, dont certains avec une recommandation préférentielle par le vaccin Shingrix (Allemagne, Belgique, Pays-Bas et États-Unis). Les pays ayant recommandé la vaccination chez les adultes immunodéprimés ont indiqué l'administration du vaccin Shingrix.

3. Méthode d'évaluation

La méthode de travail des revues systématiques de la littérature a été définie par le Service d'évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV) et le service documentation de la HAS. Cette recommandation vaccinale a été élaborée en tenant compte des éléments suivants : épidémiologiques, cliniques, immunogénicité, tolérance, acceptabilité, et médico-économiques, ainsi que l'impact attendu en ce qui concerne la qualité de vie. La méthode de travail a consisté en une analyse critique et une synthèse de la littérature scientifique existante depuis 2012.

3.1. Grilles PICO des questions d'évaluation

Dans le but de déterminer les recommandations vaccinales contre le zona chez les adultes immunodéprimés⁵ de 18 ans et plus, ainsi que chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, les questions suivantes ont fait l'objet d'une analyse de la littérature :

- Évaluation d'immunogénicité en termes de réponses humorales et cellulaires des vaccins Shingrix et Zostavax.
- Évaluation de l'efficacité du vaccin Shingrix par rapport au vaccin Zostavax en termes de réduction de l'incidence de cas de zona confirmés, d'hospitalisations pour zona, de mortalité liée au zona et de DPZ, ainsi que d'incidence de cas de zona ophtalmique et de la durée de protection des vaccins.
- Évaluation de la tolérance du vaccin Shingrix par rapport au vaccin Zostavax quant aux événements indésirables graves, aux événements locaux (réactogénicité), aux événements généraux (y compris en cas de co-administration).
- Estimation de l'impact attendu sur le fardeau de la maladie dans la population cible, et de l'impact médico-économique de la vaccination contre le zona en France, en fonction des hypothèses de couverture vaccinale des modèles identifiés par la revue de la littérature (sur la base d'une revue de la littérature disponible).
- Évaluation des données d'acceptabilité concernant la vaccination contre le zona en France.

3.2. Identification et sélection de la littérature

La stratégie de recherche documentaire est présentée dans la Figure 12. Elle a concerné la littérature publiée de 2012 à juin 2023 sur les thématiques suivantes :

- Le fardeau de la maladie en France et à l'étranger.
- Les expériences et recommandations internationales de vaccination contre le zona chez les adultes immunodéprimés et immunocompétents.
- Les essais cliniques évaluant les réponses immunitaires humorales et cellulaires des deux vaccins (ZVL et RZV).
- Les revues systématiques avec ou sans méta-analyse (ou méta-analyse en réseau) sur l'efficacité de la vaccination chez les adultes immunodéprimés et immunocompétents, et les études postérieures à ces revues systématiques.
- Les revues systématiques avec ou sans méta-analyse (ou méta-analyse en réseau) sur la tolérance et la sécurité des vaccins contre le zona.

⁵ Pour cette évaluation, la **définition d'immunodépression** est celle décrite dans le calendrier vaccinal : l'immunosuppression caractérise l'état d'une personne dont le système immunitaire est défaillant ; elle est la conséquence de pathologies innées (déficit immunitaire primitif) ou acquises (telle que l'infection par le VIH) ou d'un traitement (la corticothérapie ou les traitements immunosuppresseurs). <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

- Les publications sur les études d'impact de la vaccination sur le fardeau de la maladie.
- Les revues systématiques en ce qui concerne les études médico-économiques ou les modèles médico-économiques sur la vaccination contre le zona.
- Les publications concernant l'acceptabilité de la vaccination contre le zona.

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications et la présentation de l'analyse des données (tableaux d'évidence) ont été effectuées conformément aux lignes directrices de l'OMS pour l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes liées aux vaccins⁶.

La sélection des publications (recommandations, méta-analyses, revues systématiques, études randomisées, cohortes observationnelles) et la qualité méthodologique des publications retenues ont été évaluées avec les grilles d'analyse suivantes :

- PRISMA pour les méta-analyses.
- PRISMA-NMA pour les méta-analyses en réseau.
- R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques.
- ROBINS-I pour les essais cliniques non randomisés et pour les études observationnelles.
- CHEERS pour les études médico-économiques.

Le responsable du laboratoire Merck (MSD en France) a été contacté pour confirmer l'existence de nouvelles informations cliniques concernant les données cliniques du vaccin ZVL. Le responsable a indiqué qu'il n'y avait pas de nouvelles informations. En conséquence, les informations relatives au vaccin ZVL présentées dans ce rapport ne sont que des données provenant de la revue de la littérature.

En outre, durant l'analyse de la littérature, plusieurs étapes de validation et d'analyse de données ont été effectuées. D'abord, une comparaison a été réalisée entre les données cliniques du RZV provenant du dossier soumis par le laboratoire (par exemple, the clinical overview et les rapports spécifiques des essais cliniques) et celles présentées dans les publications sponsorisées par GSK. Si les données présentées n'étaient pas similaires, les auteurs principaux et le responsable médical des vaccins de GSK ont été contactés, principalement par courriel, afin de confirmer les données incluses dans ce rapport. Les résultats de l'enquête Vaccinoscopie 2022 effectuée par la firme ont également été pris en compte lors de la revue de la littérature.

De plus, les auteurs principaux des publications (sur ZVL ou RZV) qui n'étaient pas associés au laboratoire GSK ont été contactés afin de vérifier l'information publiée ou pour demander des données ou des précisions complémentaires concernant la méthodologie, les analyses statistiques ou les résultats présentés dans leurs études. Le contact a également été effectué par courrier électronique.

Afin d'éviter la duplication des données cliniques issues des essais cliniques ayant été incluses dans des revues systématiques ou des méta-analyses sélectionnées, un croisement des références de tous les articles présélectionnés avec les revues systématiques ou méta-analyses choisies a été effectué. Afin de mener à bien cette validation, une base de données sur Excel a été créée. Si la structure de références n'était pas identique, une homogénéisation de la structure a été effectuée de façon manuelle. Une double validation de références a été faite. Une première comparaison a été effectuée en prenant en compte les références de chaque article individuel et ont ensuite été comparées aux articles cités dans la revue systématique ou méta-analyse. La deuxième évaluation a été réalisée de façon opposée, en d'autres termes, la base de données incluant les références des articles inclus dans

⁶ World Health Organization. Guidance for the development of evidence-based vaccination-related recommendations. Geneva: WHO; 2017. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/general/guidelines-development-recommendations.pdf?sfvrsn=e455fd4b_2&download=true

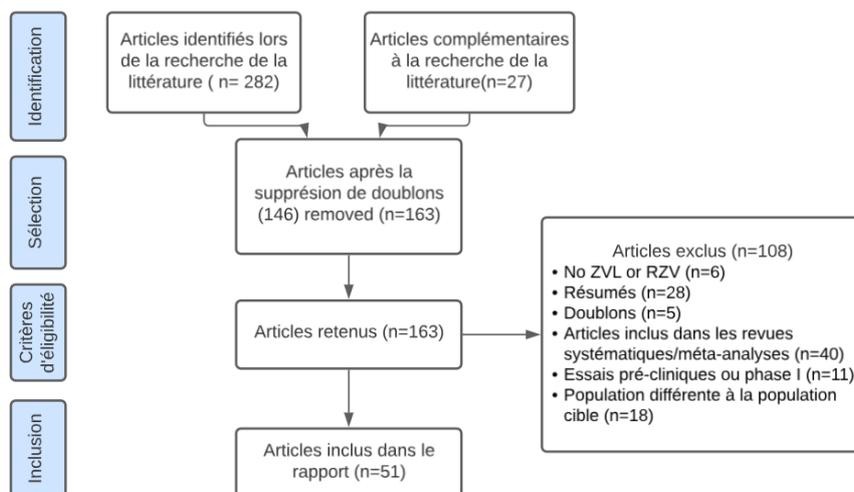
la revue systématique ou méta-analyse a été comparée avec la base de données des essais cliniques présélectionnés.

Une comparaison complémentaire des références a été effectuée dans le cas où l'on disposait de deux revues systématiques ou deux méta-analyses. Cela visait à comparer les articles inclus dans les deux publications et à repérer des études ou des essais complémentaires.

Les figures présentées dans le chapitre 5 ont été reproduites en utilisant le logiciel R version 4.1.1 afin de faciliter la lecture des données cliniques repérées lors de la revue de la littérature.

Le nombre d'études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues est rapporté dans les diagrammes de sélection des études en Annexe 2 (cf. Figure 12).

Figure 12 : Sélection des études incluses dans l'analyse de la littérature



- Immunogénicité des vaccins contre le zona : les études sur l'immunogénicité du vaccin ZVL sont détaillées dans le Tableau 23, et les données incluses dans la revue de la littérature du RZV sont présentées dans le Tableau 24. Les études exclues sont décrites dans le Tableau 20.
- Efficacité vaccinale des vaccins contre le zona : les études exclues sont détaillées dans le Tableau 21. et les études incluses dans le Tableau 23.
- Tolérance : les publications non retenues sont présentées dans le Tableau 22, les études incluses dans le rapport sont détaillées dans le Tableau 26.

En octobre 2023, un groupe de travail avec des experts dans le domaine clinique, épidémiologique et contextuel (usagers) a été constitué afin d'achever les recommandations vaccinales proposées par l'équipe projet du SESPEV.

4. Résultats de l'évaluation

4.1. Panorama d'études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Shingrix (RZV)

Le plan de développement clinique de Shingrix (RZV) se fonde principalement sur neuf études de phase II et III, dont quatre chez des adultes de 50 ans et plus, et cinq chez des adultes âgés de 18 ans ou plus immunodéprimés⁷ (cf. Tableau 7). Les études ont été menées dans 18 pays de l'Amérique du Nord, du Sud, d'Europe (dont 16 centres en France), d'Asie et en Australie.

Population d'adultes immunocompétents âgés de 50 ans ou plus

- Deux études de phase III, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, évaluant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du vaccin après un schéma vaccinal à deux doses, chez des sujets de 50 ans ou plus (l'étude Zoster-006/ZOE-50) et chez des sujets de 70 ans ou plus (l'étude Zoster-022/ZOE-70) (cf. Annexe 2, Tableau 28). En outre, les auteurs ont effectué des analyses en sous-groupes des participants des études ZOE-50 et ZOE-70 en fonction des comorbidités. Par exemple, l'étude d'Oostvogels *et al.* en 2019 (38) a effectué une analyse d'un sous-groupe des études ZOE-50 et ZOE-70 afin d'évaluer l'efficacité du vaccin Shingrix chez des adultes présentant une pathologie chronique, comme l'hypertension, l'arthrose, le diabète. En 2021, Dagneu *et al.* (39) ont analysé les données collectées auprès des personnes âgées de plus de 50 ans ayant participé aux essais ZOE 50/70, et ont confirmé une maladie auto-immune. Les résultats sont présentés dans les analyses poolées incluses dans le chapitre d'efficacité vaccinale, mais ne sont pas détaillés dans le rapport. Toutefois, les données provenant de ces sous-études sont présentées dans l'Annexe 2.

Les résultats d'EV issus des études ZOE-50 et ZOE-70 sont inclus dans la revue systématique et méta-analyse en réseau comparant les vaccins RZV et ZVL (cf. Comparaison de l'EV des vaccins contre le zona (RZV versus ZVL). Revue systématique avec méta-analyse de Tricco *et al.*, 2018 (40)).

- Une étude de phase IIIb (l'étude Zoster-049/ZOE-LTFU), en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme du vaccin RZV chez les sujets initialement vaccinés dans les études Zoster-006 et Zoster-022 (41) (cf. 4.2.2.3 Durée de la réponse immunitaire du RZV au-delà de trois ans chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus).
- Une étude de suivi de phase IIIb (Zoster-060), en ouvert, évaluant l'immunogénicité à long terme (à dix ans) sur des sujets de 60 ans ou plus vaccinés initialement dans l'étude Zoster-003 selon un schéma vaccinal complet à la posologie de l'AMM, et évaluant l'immunogénicité après une revaccination selon un schéma à deux doses (42) (cf. 4.1 Immunogénicité chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus). Les données de l'essai Zoster-003 ne sont pas présentées dans le dossier du laboratoire, parce qu'il s'agissait d'une étude de phase II ayant évalué trois schémas vaccinaux chez des sujets de 60 ans et plus.

Population d'adultes immunodéprimés âgés de 18 ans ou plus

Cinq études cliniques ont évalué l'immunogénicité chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus : une étude de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo (43) évaluant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du vaccin RZV chez des sujets ayant reçu une greffe autologue/allogénique de CSH (cf. 4.2.3 Réponses immunitaires du RZV chez les adultes

⁷ Rapport GSK. Analysis of public and private PMSI hospital databases on herpes zoster: description of hospital stays and patient characteristics; 2023. Non publié

immunodéprimés de 18 ans et plus ou présentant des maladies chroniques) ; un essai clinique de phase II évaluant l'immunogénicité et la tolérance chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) (44), un essai clinique de phase II/III mené auprès de sujets présentant une tumeur solide et recevant une chimiothérapie (45) ; et une étude clinique de phase III chez des sujets transplantés rénaux sous traitement chronique immunosuppresseur (46). Enfin, une analyse *post-hoc* évaluant l'EV chez des sujets atteints d'une hémopathie maligne (HM) (47) (cf. 4.2.3 Réponses immunitaires du RZV chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus ou présentant des maladies chroniques).

Tableau 7 : Principales études effectuées par le laboratoire GSK concernant l'immunogénicité, l'efficacité vaccinale et la tolérance de Shingrix

Étude	Publication (article)	Type de l'étude	N participants (intervention versus comparateur)	Objectifs
Population d'adultes immunocompétents (≥ 50 ans)				
Zoster-006 (2010-2015)	Lal et al., 2015 (48) ; ZOE-50	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (≥ 50 ans)	N = 15 411 ; RZV = 7 698 ; placebo = 7 713 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Efficacité, immunogénicité, tolérance
Zoster-022 (2010-2015)	Cunningham et al., 2016 (49) ; ZOE-70	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (≥ 70 ans)	N = 13 900 RZV = 6 950 ; placebo = 6 950 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Efficacité, immunogénicité, tolérance
Zoster-049/ZOE-LTFU (2016, en cours)	Strezova et al., 2022 (41)	Etude de suivi des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70 Phase III, suivi en ouvert	RZV = 7 294 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Efficacité, immunogénicité
Population d'adultes immunodéficients (≥ 18 ans)				
Zoster-002	Bastidas et al., 2019 (43)	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo	Patients ayant subi une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH). N = 1 846 ; RZV = 922 ; placebo = 924 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Efficacité, immunogénicité, tolérance
Zoster-015	Berkowitz et al., 2015 (44)	Essai clinique randomisé, phase I/IIa, versus placebo	Personnes vivant avec le VIH (PVVIH). N = 123 ; RZV = 74 ; placebo = 49 Trois doses de RZV à M0, M2 et M6.	Immunogénicité
Zoster-028	Vink et al., 2019 (45)	Essai clinique randomisé, phase II/III, versus placebo	Patients atteints d'une tumeur solide traitée par chimiothérapie. N = 232 ; RZV = 117 ; placebo = 115 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité
Zoster-039	Dagnew et al., 2019 (47)	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo	Patients atteints d'une hémopathie maligne N = 562 ; RZV = 283 ; placebo = 279 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité, analyse post-hoc sur l'efficacité
Zoster-041	Vink et al., 2020 (46)	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo	Patients ayant subi une transplantation rénale sous immunosuppresseurs chroniques. N = 264 ; RZV = 132 ; placebo = 132 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité

RZV : vaccin recombinant — Shingrix

Source : Rapport GSK. Analysis of public and private PMSI hospital databases on herpes zoster: description of hospital stays and patient characteristics; 2023. Non publié (tableaux : 2, 3, 27)

4.2. Immunogénicité du vaccin Shingrix (RZV)

Ce chapitre présente les principaux résultats de l'immunogénicité humorale et cellulaire du vaccin. Vingt-neuf articles sur l'immunogénicité humorale et à médiation cellulaire (réponses lymphocytaires T CD4) du vaccin RZV ont été présélectionnés en fonction des titres et des résumés des études (cf. Figure 19). Dans cette première analyse de la littérature, 21 études ont été retenues (cf. Annexe 1, Tableau 23).

En premier lieu, les tests immunologiques utilisés dans les études incluses ci-dessous ainsi que leur taux de signification sont présentés afin de fournir une meilleure description des réponses immunitaires induites par le vaccin RZV. Ensuite, les résultats d'immunogénicité chez les adultes de 50 ans et plus et de 70 ans et plus sont décrits. Il s'agit des études cliniques ZOE-50 (48) et ZOE-70 (49) menées par le laboratoire GSK dans le cadre du développement du vaccin (cf. 4,1 Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Shingrix (RZV)).

Par la suite sont décrites les réponses immunitaires estimées après l'administration du vaccin RZV chez des adultes de 50 ans et plus ayant un antécédent de zona (50). Et, deux essais ont évalué ces réponses chez des personnes ayant été vaccinées auparavant contre le zona (avec le vaccin ZVL) (51, 52).

Deux essais cliniques ont ensuite évalué la durée de protection en termes d'immunogénicité humorale et cellulaire (lymphocytes T CD4 [+2]) du vaccin RZV. D'une part, l'étude de Strezova et al. (ZOE-LFTU) a effectué des analyses concernant la durée de protection à partir des données issues des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70 (41) ; et d'autre part, l'étude d'Hastie et al. a réalisé trois modélisations afin de prédire la durée de protection chez des adultes immunocompétents de 50 ans et plus, dix ans après deux doses de rappel du vaccin RZV (42).

Les réponses immunitaires de la coadministration du vaccin RZV avec d'autres vaccins sont également présentées. Cinq publications ont calculé le taux de réponse vaccinale (TRV), et ont évalué la non-infériorité du vaccin RZV lorsqu'il est administré avec les vaccins contre le pneumocoque (53, 54), la grippe (55) contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (dTca) (56) et avec un vaccin (dose de rappel) contre la Covid-19 (ARN) (57).

Huit études ont évalué les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire (réponses lymphocytaires T CD4) chez des adultes immunodéprimés de 18 ans et plus : deux études (43, 58) chez des personnes ayant reçu une greffe de CSH, un essai clinique chez des adultes atteints d'une tumeur solide (45), deux études chez des personnes ayant reçu une greffe rénale (dont une étude observationnelle) (46, 59) ; un essai clinique chez des adultes ayant reçu une greffe de poumon (60), un essai clinique chez des personnes infectées par le VIH (44) et une analyse *post-hoc* portant sur des patients présentant une HM (47).

Ces aspects visent notamment à répondre aux principales questions stipulées dans la méthodologie d'évaluation des vaccins contre le zona (cf. 3.1 Grilles PICO des questions d'évaluation). L'analyse sur les réponses immunitaires induites par le vaccin ZVL est détaillée dans l'Annexe 3.

4.2.1. Tests utilisés dans les études cliniques pour mesurer les réponses immunitaires induites par le vaccin RZV

Les études mentionnées ci-dessous ont présenté différentes méthodes, critères d'évaluation (end-points) et temps de suivi. De plus, les populations (y compris l'estimation des cohortes *per-protocol*, *accord-to-protocol*), ainsi que les méthodes statistiques d'évaluation de chaque étude étaient

hétérogènes. En conséquence, il n'a pas été possible d'analyser les essais cliniques de manière homogène.

Tests utilisés dans les études cliniques

Réponses immunitaires cellulaires

La réponse lymphocytaire cellulaire T CD4 en cytométrie de flux détermine la fréquence des cellules T CD4 exprimant les marqueurs d'activation suivants : interféron- γ (IFN- γ), interleukine -2 (IL-2), facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et CD40 ligand [CD40L]. Ces fréquences étaient analysées après avoir stimulé des PBMC (cellules mononucléaires du sang périphérique) avec un pool de 134 peptides couvrant l'ensemble de l'ectodomaine gE. Les réponses immunitaires cellulaires ont été exprimées comme les titres médians des cellules T CD4 viables exprimant deux marqueurs d'activation ou plus CD4 [+2] pour un million de lymphocytes T CD4. Le seuil d'analyse a été fixé à 320 cellules positives pour un million de lymphocytes T CD4 comptés. La réponse vaccinale pour l'immunité cellulaire était définie comme l'augmentation de deux fois le titre de lymphocytes T CD4 [+2] avant la vaccination. Les points d'analyse (pré-vaccination et post-vaccination) varient d'une étude à l'autre, mais les études ont principalement évalué les réponses immunitaires un mois après la seconde dose.

Le test ELISpot IFN- γ permet d'apprécier la production d'IFN- γ par les lymphocytes T après stimulation par des peptides contenus dans le vaccin. Les spots ont été dénombrés à l'aide d'un lecteur immunoSpot et rapportés comme le nombre net de cellules formant des spots INF- γ spécifiques au VZV (SFC) pour 106 PBMC. Les résultats avec moins de 10 SFC/106 PBMCs ont été considérés comme négatifs.

L'essai FluoroSpot (IFN- γ et IL-2) est proche du précédent. Il permet d'évaluer et de quantifier la présence de cellules T spécifiques au VZV produisant de l'IL-2 ou de l'IFN- γ . Les résultats concernant la quantité d'IFN- γ et d'IL-2 ont été rapportés comme la moyenne de SFC de 106 PBMC dans les puits stimulés par le VZV après soustraction du SFC moyen dans les puits de contrôle.

La méthode de fréquence de cellules répondantes (FCR) permet d'évaluer la proportion de lymphocytes CD4. Si la concentration de PBMC était supérieure à la médiane des comptages par minute du contrôle, les puits stimulés par le VZV ayant > 100 CPM (comptages par minutes) ont été considérés comme des répondeurs valides en raison de leur valeur de comptage par minute supérieure à la médiane des comptages par minute. Si les valeurs de comptage par minute des puits stimulés par le VZV avec 100 CPM étaient supérieures à trois fois la médiane des comptages de contrôle par minute pour cette concentration de PBMC, elles ont été considérées comme des répondeurs valides. Une réponse positive a été définie comme ≥ 1 cellule répondante/105 PBMC.

Réponses immunitaires humorales (61)

Le test gpELISA permet de détecter les anticorps dirigés contre l'ensemble des protéines du VZV. Le seuil pour définir la séropositivité au VZV est ≥ 25 mIU/mL après avoir corrigé la dilution au 1 : 50.

Le test gE ELISA mesure les anticorps spécifiques à la glycoprotéine gE du VZV. Le seuil prédéfini pour la détection des anticorps anti-gE est de 97 mUI/mL (seuil de détection de la technique). La moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et le GMFR (geometric mean fold rise ratio) sont mesurés pour apprécier l'efficacité vaccinale.

Test d'avidité : L'avidité était définie comme la moyenne d'OD de plaques de diéthylamine/plaques PBS x 100 (62).

Test de neutralisation : Les anticorps neutralisants ont été mesurés à l'aide de sICNA (soluble immunocolorimetric neutralization assay). L'end-point établi était la réduction du signal colorimétrique du virus (sans sérum) d'au moins 50 %. L'application de cette méthode a été effectuée en parallèle avec un essai de neutralisation par réduction de plaque conventionnelle (62).

Une corrélation de l'immunité protectrice a été établie entre les niveaux d'anticorps anti-glycoprotéines VZV et la protection contre la varicelle chez les enfants, et cette corrélation est utilisée comme principal critère d'immunogénicité dans les essais cliniques avec des vaccins contenant du VZV, il est cependant admis que c'est l'immunité à médiation cellulaire, plutôt que les réponses immunitaires humorales, qui jouerait un rôle clé dans la restriction du VZV latent et la prévention du zona.

4.2.2. Immunogénicité chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus

Le laboratoire GSK a effectué deux essais cliniques principaux (ZOE-50 et ZOE-70) (48, 49). Ces études ont évalué l'immunogénicité humorale chez 1 450 adultes (dont 1 070 de l'étude ZOE-50 et 380 de l'étude ZOE-70) et les réponses lymphocytaires T CD4 [+2] chez 175 adultes, dont 164 participants de l'étude ZOE-50. Les titres médians de lymphocytes T CD4 [+2] proviennent seulement de l'étude ZOE-50 (cf. 4.1 Panorama d'études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Shingrix (RZV)). Dans les deux études, la réponse vaccinale trois mois après la deuxième dose était de 98,5 % (1 053/1 069) chez les adultes de 50 ans et plus, et de 95,9 % (370/386) chez les adultes âgés de 70 ans et plus.

Les réponses lymphocytaires ont été évaluées chez 175 adultes. Chez les adultes de 50 ans et plus (n = 164), le titre médian de lymphocytes T CD4 [+2] a augmenté un mois après la deuxième dose (médiane de 24,6 fois le titre en prévacination) et est resté élevé trois ans après la vaccination (médiane de 7,9 fois le titre en prévacination) (cf. Annexe 1, Tableau 23). La réponse vaccinale CD4 [+2] était évaluée uniquement chez les sujets de 70 ans et plus. La réponse vaccinale a été atteinte pour 93,3 % des participants.

4.2.2.1. Réponses immunitaires chez les adultes ayant un antécédent de zona

En 2017, Godeaux *et al.* (50) ont mené un essai de phase III, non randomisé, ouvert et multicentrique afin d'évaluer l'immunogénicité du vaccin RZV chez les adultes de 50 ans et plus ayant des antécédents de zona. La réponse vaccinale a été définie comme l'augmentation de 4 fois plus des titres d'anticorps anti-gE, trois mois après la vaccination. Au total, 82 participants ont été inclus dans la cohorte *Accord-to-Protocol* (ATP), stratifiée sur l'âge (29 âgés de 50 à 59 ans, 28 âgés de 60 à 69 ans et 25 âgés de 70 ans et plus). L'antécédent de zona datait de moins de quatre ans chez la plupart des participants (67,7 %), et 32,3 % avaient eu un épisode de zona plus de quatre ans avant.

L'objectif primaire a été atteint (borne inférieure de l'IC à 95 % du TRV \geq 60 %), la réponse vaccinale était de 90,2 % (IC à 95 % : 81,7 ; 95,7). Comme l'illustre la Figure 13, les réponses vaccinales étaient similaires dans les trois groupes d'âge. Cependant, la réponse vaccinale était plus faible chez les participants ayant un antécédent de zona plus récent (cf. Figure 14). Il est important de noter que ces réponses vaccinales ont été observées chez les adultes ayant un antécédent de zona dans les quatre ans précédents. L'absence d'information chez les sujets ayant un épisode récent de zona ne permet pas d'apprécier la réponse vaccinale à travers cette variable.

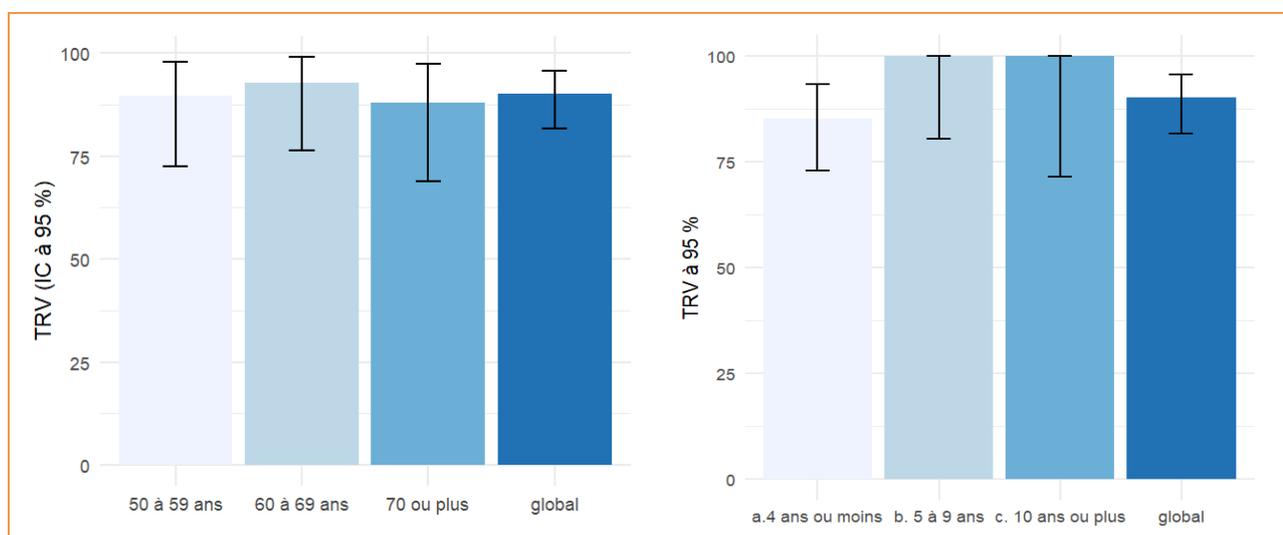
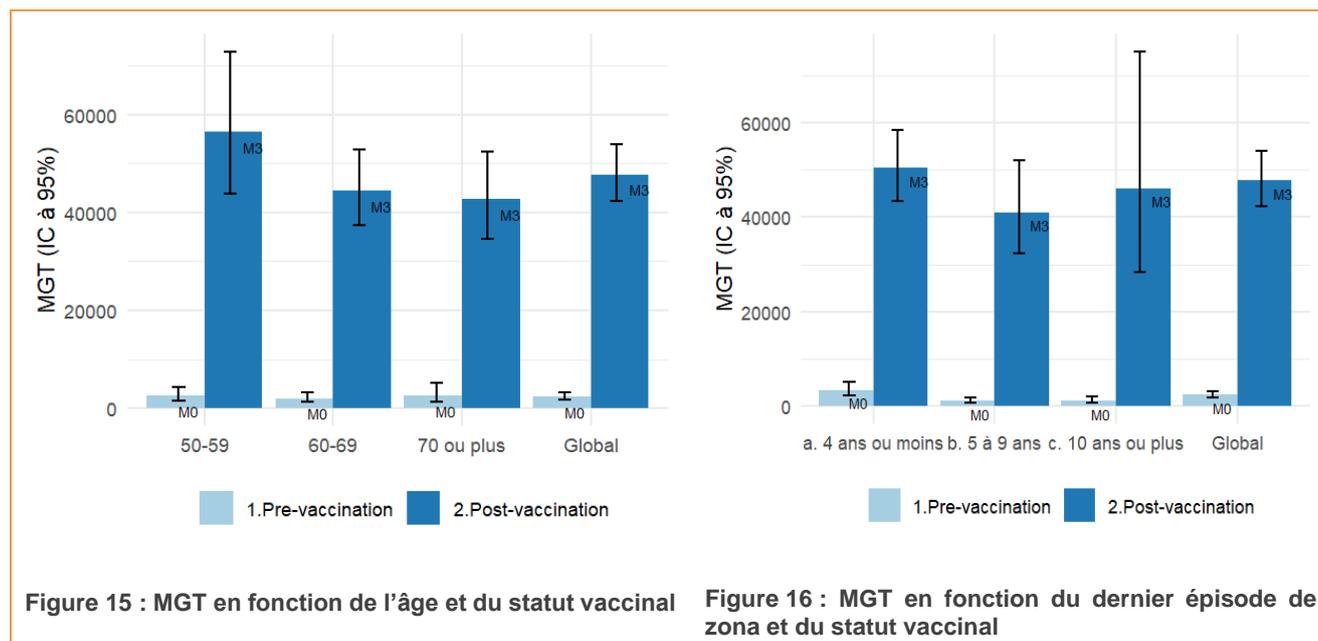


Figure 13 : TRV en fonction de l'âge.

Figure 14 : TRV en fonction du dernier épisode de zona.

Source : Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppung K, Campora L, Douha M, *et al.* Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: a phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13 (5):1051-8. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1265715> (50)

Un mois après l'administration de la seconde dose du vaccin RZV, les MGT ont augmenté de 19 fois les valeurs prévacinales. Les sujets âgés de 50 à 59 ans ont enregistré une hausse plus importante des MGT par rapport aux participants plus âgés (cf. Figure 15). Une augmentation plus accentuée des titres d'anticorps a aussi été observée chez les participants ayant un antécédent de zona de quatre ans ou moins (50 441 [43 443 ; 58 567]), tandis que les participants qui avaient signalé un antécédent de zona de 5 à 9 ans ont enregistré une élévation plus faible (41 057 [32 324 ; 52 151]) (cf. Figure 16).



M3 : un mois après l'administration de la seconde dose du vaccin RZV

Source : Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppung K, Campora L, Douha M, *et al.* Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: a phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13 (5):1051-8. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1265715> (50)

4.2.2.2. Réponses immunitaires chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus ayant été vaccinés auparavant contre le zona avec Zostavax.

Deux études cliniques ont évalué les réponses immunitaires chez des adultes ayant été vaccinés auparavant contre le zona (avec le ZVL) au moins cinq ans auparavant. D'abord, l'étude de Dagnev *et al.* (51) présente une analyse descriptive des réponses humorales et lymphocytaires T CD4 [+2] avant un mois et un an après l'administration de la seconde dose. Au total, 397 adultes de 65 ans et plus ont été inclus dans l'étude, dont 198 avaient déjà été vaccinés contre le zona au moins cinq ans auparavant. La Figure 17 et la Figure 18 montrent que les anticorps anti-gE, ainsi que les titres médians de CD4 [+2] étaient similaires pour les vaccinés et les non-vaccinés précédemment contre le zona. Les analyses de corrélation de Spearman ont montré une association positive ($p < 0,005$) entre les MGT anti-gE et les titres médians de CD4 [+2], qui étaient plus élevés à un mois après la seconde dose de RZV (cf. Annexe 3, Tableau 34).

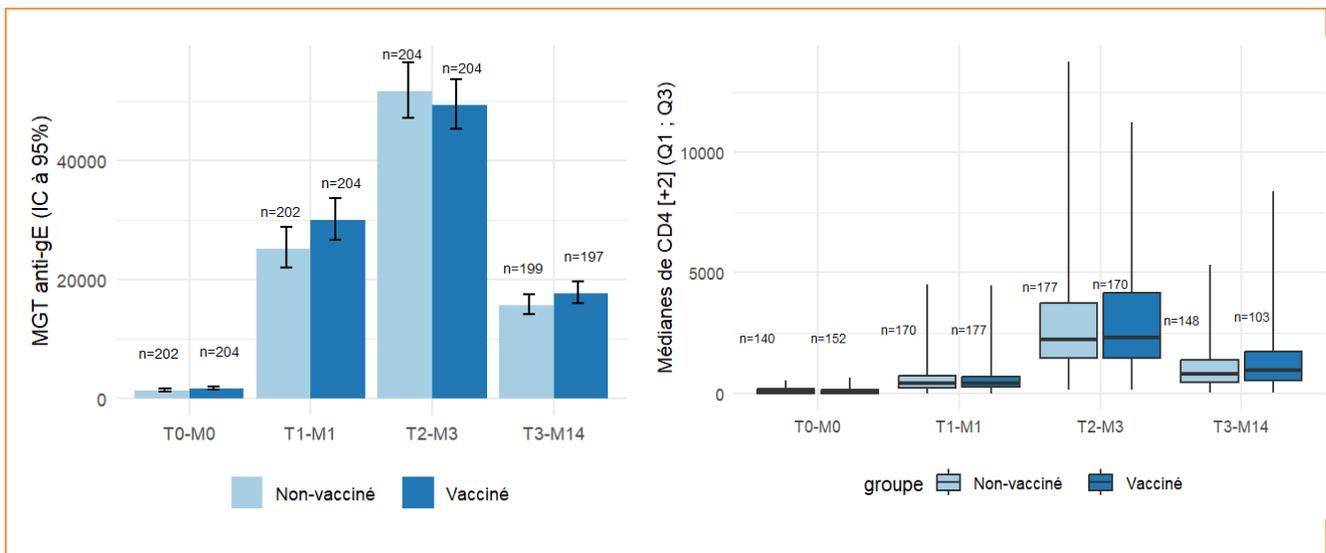


Figure 17 : MGT anti-gE chez les vaccinés et chez les non-vaccinés auparavant contre le zona

Figure 18 : Titres médians de CD4 [+2] chez les vaccinés et chez les non-vaccinés auparavant contre le zona

Source : Dagnew AF, Klein NP, Hervé C, Kalema G, di Paolo E, Peterson J, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged ≥ 65 years previously vaccinated with a live-attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2021;224 (7):1139-46. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jjaa083> (51). Dossier Shingrix GSK.

Ensuite, l'essai clinique de Gruppung et al. de 2017 (52) a comparé les réponses immunitaires du vaccin RZV chez des adultes de 65 ans et plus. Deux groupes de comparaison ont été établis : les adultes ayant été vaccinés cinq ans auparavant avec le vaccin ZVL (n = 213) et les adultes sans vaccination précédente (n = 212). Les MGT anti-gE étaient comparables dans les deux groupes avant et après la vaccination. **Le critère de non-infériorité a été atteint (< 1,5 de la borne supérieure de l'IC à 95 % du ratio des MGC, non-vaccinés versus vaccinés précédemment), avec un ratio des MGC obtenu de 1,04 [0,92 ; 1,17]**. Les deux groupes ont présenté une augmentation des titres médians de CD4 [+2] après l'administration de la seconde dose du vaccin RZV. Aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes (données non présentées).

4.2.2.3. Durée de la réponse immunitaire du RZV au-delà de trois ans chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus

Deux études ont évalué la durée de protection en matière de réponse immunitaire et lymphocytaire T CD4 [+2] du vaccin RZV chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus. Tout d'abord, l'étude ZOE-LFTU (41) correspond à une étude de suivi à long terme (au-delà de trois ans) des réponses immunitaires des participants ayant été vaccinés durant les études ZOE-50 et ZOE-70. La deuxième étude (42) visait à évaluer les réponses immunitaires chez les participants ayant reçu une primovaccination avec RZV et recevant, dix ans après, deux doses de rappel avec le RZV.

– Étude de suivi ZOE-LFTU

Les résultats décrits ci-dessous correspondent à ceux présentés en août 2021 de manière provisoire. L'analyse de l'immunogénicité a été effectuée à partir d'une cohorte ATP, composée de 813 sujets pour l'analyse de l'immunogénicité humorale et de 108 sujets pour l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes CD4 [+2]). **Après trois ans, la réponse était de 80,9 % (770/952) et de 66,1 % (216/327) chez les adultes âgés de 50 à 70 ans et plus**. Les MGT anti-gE ont augmenté de façon importante, un mois après la seconde dose chez les sujets de 50 ans et plus (médiane de 41,9 fois le titre en pré-vaccination) et chez les sujets de 70 ans ou plus (médiane de 34,3 fois le titre en pré-vaccination) (48, 49). Les MGT ont été maintenues à un niveau élevé pendant toute la durée de l'étude, c'est-à-dire au moins trois ans après la vaccination (médianes respectives de 9,3 et 7,2 fois le

titre en pré vaccination) (cf. Annexe 1, Tableau 23). Comme l'illustre la Figure 19, les MGT anti-gE diminuent progressivement depuis la septième année, notamment à l'année 9, pour laquelle une réduction d'environ 10 % des MGT a été enregistrée (7 209,1 [6 790 ; 7 653,8]).

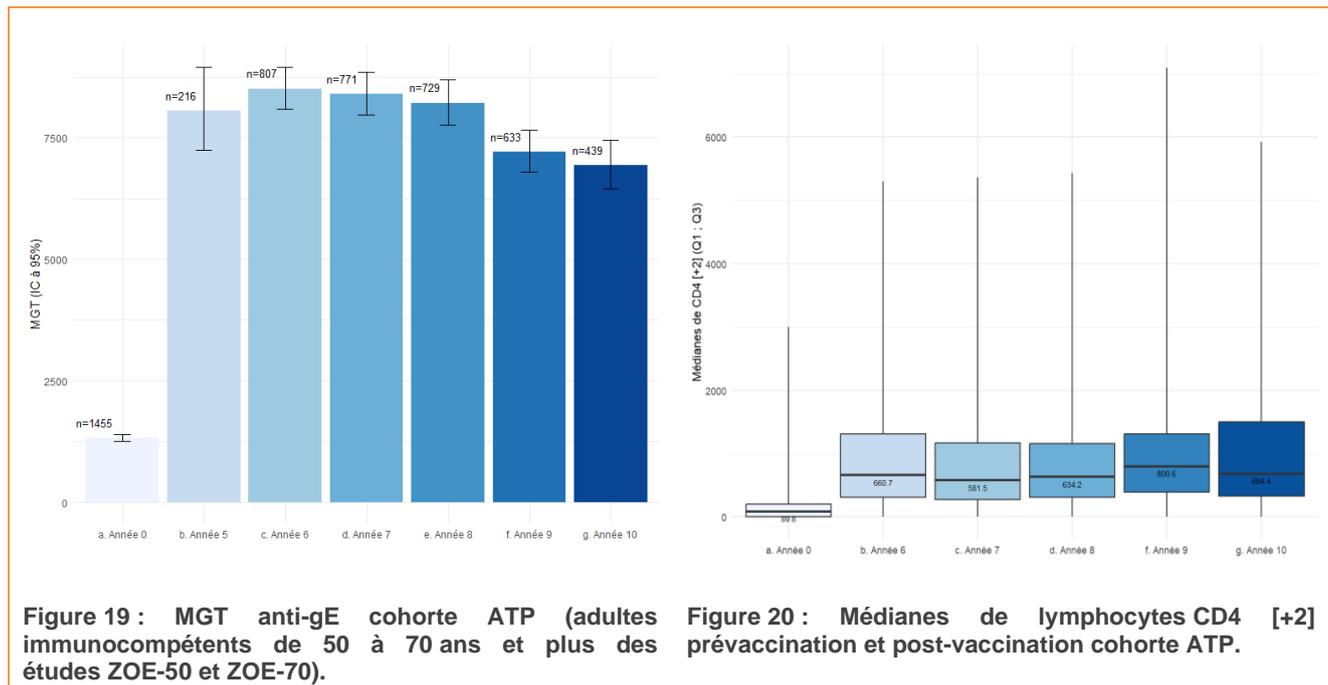


Figure 19 : MGT anti-gE cohorte ATP (adultes immunocompétents de 50 à 70 ans et plus des études ZOE-50 et ZOE-70). **Figure 20 : Médianes de lymphocytes CD4 [+2] pré vaccination et post-vaccination cohorte ATP.**

Source : Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9 (10):ofac 485. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac485> (41) et Rapport GSK. Analysis of public and private PMSI hospital databases on herpes zoster: description of hospital stays and patient characteristics; 2023. Non publié.

La tendance des titres médians de lymphocytes CD4 [+2] est représentée dans la Figure 20. **La réponse vaccinale était de 52,6 % (43,8 ; 61,3 %) trois ans après la vaccination**, comme le montre le Tableau 23 en Annexe 2. La tendance des titres médians de lymphocytes CD4 [+2] est restée stable à partir de la sixième année (406,8 [Q1 : 376,2 ; Q3 : 1 310,3]). Le Tableau 32 et le Tableau 33 de l'Annexe 3 présentent les données détaillées sur la persistance immunitaire. La section 4.3.2.1 fournit des données supplémentaires concernant la durée de protection du vaccin RZV en termes d'efficacité vaccinale.

Hastie et al. (42) ont effectué une étude de suivi à long terme, à un seul bras, non-aveugle, de phase IIIB. Les titres d'anticorps anti-gE ont présenté une réduction d'environ 80 % dix ans après la primovaccination. Les MGT anti-gE sont passées de 43 100 à 9 123, bien qu'elles soient restées supérieures aux niveaux pré vaccinaux (1 240 [1 003 ; 1 535]). Les titres médians pré vaccinaux de CD4 [+2] étaient de 121, et ont atteint un pic de 1 809 un mois après l'administration de la seconde dose. Les titres médians ont ensuite présenté une réduction d'environ 23 % à la dixième année post-vaccination (408 [298 ; 902]).

4.2.2.4. Administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins

Cinq essais cliniques de phase III, randomisés (1 : 1), sans aveugle, ont évalué l'administration concomitante du vaccin RZV et d'autres vaccins chez des adultes immunocompétents de 50 ans et plus. Les essais ont principalement évalué la non-infériorité du vaccin RZV co-administré avec des vaccins contre la grippe, le pneumocoque, ainsi que le vaccin contre la diphtérie, tétanos et coqueluche (dTca) et le vaccin contre la Covid-19 (ARNm 1273). Les sujets ont été assignés de manière aléatoire aux deux groupes de comparaison : le groupe Co-Ad et le groupe contrôle. Les participants du groupe Co-Ad ont reçu la première dose du vaccin RZV et de l'autre vaccin simultanément ; et ceux du groupe

contrôle ont reçu la première dose du vaccin RZV et l'autre vaccin, et la seconde dose du vaccin RZV de façon séquentielle, avec un intervalle de deux mois entre chaque dose. Les principaux critères d'évaluation sont décrits dans le Tableau 35 (cf. Annexe 3).

- **Co-administration du vaccin RZV et des vaccins contre le pneumocoque**

Deux essais cliniques de phase III ont évalué la co-administration du vaccin RZV avec un vaccin contre le pneumocoque (Prevenar [VPC13] et PPV23). En 2021, Min et al. (53) ont mesuré la non-infériorité des réponses humorales du vaccin RZV co-administré avec le vaccin VPC13. Au total, 901 participants ont reçu une administration concomitante et ont complété le schéma vaccinal (deux doses du vaccin RZV). Dans le groupe Co-Ad, le TRV anti-gE était de 99,1 % (IC à 95 % : 97,6 ; 99,7) un mois après la deuxième dose. Les réponses vaccinales étaient comparables dans les différentes tranches d'âge (98 %). **L'objectif de non-infériorité (MGC ratio Co-Ad/Contrôle : < 1,5 de la borne supérieure de l'IC à 95 %) des réponses des titres d'anticorps spécifiques anti-gE a été atteint (MGC ratio : 1,07 [0,99 ; 1,16]) (cf. Tableau 35). Les ratios des concentrations ajustées en fonction des sérotypes du pneumocoque variaient de 1,02 (IC à 95 % : 0,86 ; 1,22) à 1,36 (IC à 95 % : 1,07 ; 1,73). Cela a indiqué que le critère de non-infériorité a été démontré (défini comme la borne supérieure de l'IC à 95 % < 1,5) pour le vaccin VPC13.**

L'étude de Maréchal et al. (54) a évalué les réponses vaccinales anti-gE, ainsi que la non-infériorité du MGC ratio (Co-Ad/Contrôle) de la co-administration du RZV et du vaccin VPP23. Au total, 842 participants ont été randomisés (dont 423 ont reçu l'administration concomitante des deux vaccins). Les participants du groupe Co-Ad ont enregistré un TRV de 93,8 %. Les deux objectifs de non-infériorité ont également été atteints : le MGC ratio ajusté était de 1,02 (IC à 95 % : 0,93 ; 1,11) et les IC à 95 % des ratios des concentrations des sérotypes du vaccin VPP23 variaient de 0,7 à 1,4 (critère de non-infériorité étant défini comme la borne supérieure de l'IC à 95 % < 2).

- **Co-administration du vaccin RZV et d'un vaccin contre la grippe saisonnière**

Dans un essai de phase III, Schwarz et al. (55) ont évalué la réponse vaccinale anti-gE et la non-infériorité de la vaccination lorsque le vaccin RZV était coadministré avec un vaccin contre la grippe saisonnière (IIV4). Au total, 770 participants ont été suivis, dont 382 ont reçu les deux vaccins (groupe Co-Ad). Les réponses vaccinales obtenues étaient équivalentes dans les deux groupes (97,6 % [96 ; 99,1] versus 95,8 % [93,3 ; 97,6]). **En outre, le critère de non-infériorité a été atteint, car le MGC ratio ajusté obtenu était de 1,08 (IC à 95 % : 0,97 ; 1,2). Les taux de différence de la séroconversion entre les deux groupes (y compris les sérotypes) ont montré une non-infériorité (définie comme la borne supérieure de l'IC à 95 % des taux de séroconversion du vaccin IIV4 pour chaque sérotype < 10 %), à l'exception du sérotype B/Victoria (cf. Annexe 3, Tableau 36).**

Une analyse *post-hoc* a été réalisée afin d'évaluer l'impact de la co-administration sur l'immunogénicité du IIV4. Les taux de séroconversion post-vaccinale étaient équivalents, quels que soient les antécédents de vaccination des sujets. Toutefois, les MGC ratios étaient plus élevés chez les sujets non-vaccinés contre la grippe au cours de la saison précédente.

- **Co-administration du vaccin RZV et du vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (dTca)**

Strezova et al. en 2019 (56), ont évalué l'immunogénicité de la co-administration des vaccins RZV et dTca. La cohorte comprenait 771 participants, dont 377 du groupe Co-Ad et 394 du groupe contrôle. Le critère de non-infériorité en termes de réponses vaccinales anti-gE (défini comme la borne inférieure de l'IC à 95 % \geq 60 %) et de réponses immunitaires humorales (étant établi si la borne supérieure de l'IC à 95 % des MGC ratios à l'antigène gE était < 1,5) était atteint chez les immunisés de façon concomitante avec les deux vaccins (cf. Tableau 35). Les sujets vaccinés du groupe Co-Ad ont enregistré un TRV de 97,8 % (IC à 95 % : 95,8 ; 99,1) et un MGC ratio (Co-Ad versus Contrôle) de 1,1

(IC à 95 % : 1,02 ; 1,21). La non-infériorité des trois sérotypes dTca (Anti-PT, Anti-D et Anti-T) a été atteinte, sauf pour la moyenne géométrique de concentration d'anticorps anti-pertactine pertussique (Anti-PRN) (cf. Annexe 3, Tableau 37).

– **Co-administration du RZV et du vaccin ARNm-1273 (dose de rappel contre la Covid-19)**

Un essai clinique ouvert multicentrique de phase III randomisé a été mené auprès des adultes de 50 ans et plus (57). Deux groupes de comparaison ont été établis : les adultes recevant une dose de rappel du vaccin ARNm-1273 (Pfizer monovalent) et la première dose du RZV (Groupe Co-Ad), et les adultes recevant le vaccin ARNm-1273 séquentiellement (Groupe Contrôle), et deux semaines plus tard, le vaccin RZV. Au total, 494 participants ont été inclus dans l'essai clinique, dont 247 ont reçu les deux vaccins de façon concomitante. La non-infériorité pour les antigènes gE et S était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du MGC ratio (Contrôle versus Co-Ad) était inférieure à 1,5 un mois après la deuxième dose du vaccin RZV et ARNm-1273.

Le MGC ratio anti-gE était de 1,01 (IC à 95 % : 0,89 ; 1,13) et anti-S de 1,09 (IC à 95 % : 0,90 ; 1,32). Les critères de non-infériorité établis dans les critères d'analyse ont été atteints. La dose du vaccin RZV a induit une augmentation similaire des titres d'anticorps anti-gE dans les deux groupes (38 et 35 fois plus que les niveaux pré-vaccinaux). Une hausse des anticorps anti-S a également été observée dans les deux groupes (18 et 16 fois les niveaux pré-vaccinaux).

4.2.3. Réponses immunitaires du RZV chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus ou présentant des maladies chroniques

Huit essais cliniques ont évalué les réponses immunitaires humorales et lymphocytaires CD4 [+2] chez les adultes immunodéprimés ou présentant des maladies chroniques, dont six ont été sponsorisés par le laboratoire GSK. Dans la plupart des études, les participants ont été classés dans deux tranches d'âge : les personnes âgées de 18 à 49 ans, et celles de 50 ans et plus. La majorité des études (5/8) ont suivi les participants pendant les 12 mois qui ont suivi l'administration du vaccin RZV. Les résultats principaux concernant les réponses immunitaires induites par l'administration de deux doses du vaccin RZV, à l'exception de l'essai clinique chez les PVVIH qui ont reçu trois doses du vaccin, sont présentés ci-dessous (cf. Annexe 1, Tableau 23).

– **Chez les adultes de 18 ans et plus ayant reçu une greffe de CSH**

Deux études ont évalué les réponses immunitaires induites par le vaccin RZV chez des adultes après une greffe de CSH. Tout d'abord, Stadtmauer et *al.* (58) ont effectué une analyse *post hoc* des réponses immunitaires à médiation humorale et lymphocytaire T CD4 [+2] en fonction de l'âge et de la pathologie initiale. La cohorte ATP comprenait 127 adultes ayant reçu une première dose du vaccin ou de placebo 50 à 70 jours après une greffe autologue de CSH, et une seconde dose à un ou deux mois d'intervalle. Au total, 69 participants (dont 39 vaccinés et 30 du groupe placebo) ont été inclus dans l'analyse de l'immunogénicité humorale. Les réponses vaccinales, un mois après l'administration de la seconde dose, étaient plus élevées chez les adultes de 50 ans et plus que chez les adultes de 18 à 49 ans (71,4 % versus 57,7 %). **Deux ans après la vaccination, les réponses vaccinales ont diminué dans les deux tranches d'âge (les TRV sont passés à 23,1 % et à 56 % chez les adultes de 50 ans et plus et chez les adultes de 18 à 49 ans).** Un accroissement des MGT anti-gE a également été constaté dans les deux groupes d'âge, un mois suivant l'administration des deux doses. Chez les adultes plus jeunes, les valeurs étaient de 12 fois supérieures aux valeurs pré-vaccinales, et chez les adultes de 50 ans et plus, elles étaient plus de 19 fois supérieures aux valeurs pré-vaccinales. Deux ans après la vaccination, une réduction d'environ 88 % et 69 % des titres d'anticorps anti-gE a été observée chez les adultes plus jeunes et chez les adultes de 50 ans et plus (MGT : 1 492,5 et 4 025 respectivement).

Un mois après l'administration de la seconde dose, les adultes plus jeunes ont enregistré un TRV CD4 [+2] plus important que les adultes de 50 ans et plus (100 % versus 89,3 %). Les réponses vaccinales sont restées à 100 %, deux ans après la vaccination, chez les adultes les plus jeunes, tandis que ce taux est passé à 58,8 % chez les participants plus âgés. En outre, les titres médians de lymphocytes CD4 [+2] étaient plus élevés, notamment chez les participants plus jeunes que chez les participants de 50 ans et plus (12 365,5 versus 3 294,2). Toutefois, deux ans après l'administration des deux doses, une réduction de 72 % des titres médians de CD4 [+2] a été constatée chez les plus jeunes, tandis que ce taux de réduction était de 54 % chez les adultes de 50 ans et plus (lymphocytes CD4 [+2] : 3 466 et 1 519,6).

L'étude de Bastidas et al. (43) a inclus l'analyse des concentrations d'anticorps anti-gE en tant que critère de jugement secondaire chez des patients ayant reçu une greffe de CSH (cf. Annexe 3, Tableau 38). **Les TRV anti-gE ont atteint un pic de 67,1 %, un mois après la vaccination. Ce taux a ensuite diminué à 44,7 %, deux ans après la vaccination** (cf. Annexe 3, Figure 30). Les MGT ont atteint un sommet, deux mois après l'administration du vaccin (12 753,2 [7 973 ; 20 399,4]) (cf. Annexe 3, Figure 31). **Toutefois, un déclin des titres d'anticorps a été constaté, deux ans après l'administration du RZV. D'ailleurs, le TRV CD4 [+2] était plus élevé après la seconde dose du vaccin (93 %) chez les 41 vaccinés** (cf. Annexe 3, Figure 32). Les titres médians de CD4 [+2] ont atteint un sommet dans les deux mois suivant la vaccination. Cependant, ils ont enregistré une diminution à partir de douze mois post-vaccination, bien qu'ils soient demeurés supérieurs aux niveaux prévacinaux (cf. Annexe 3, Figure 33).

– Chez les adultes de 18 ans et plus atteints d'une Hémopathie Maligne

Dagnew et al. (47) ont mené un essai clinique de phase III afin d'évaluer l'immunogénicité humorale et cellulaire chez les adultes de 18 ans et plus ayant une hémopathie maligne (HM). Pour ce faire, les auteurs ont inclus 415 participants pour l'évaluation des réponses immunitaires humorales et 132 participants pour évaluer les réponses lymphocytaire CD4 [+2]. Parmi les participants ayant reçu le vaccin RZV, 36 % prenaient un traitement immunosuppresseur au moment de la vaccination, et 64 % ont été vaccinés après avoir fini ce traitement⁸.

Un mois après l'administration du RZV, le TRV anti-gE était de 65,4 %, et ce taux est passé à 52,1 % un an après la vaccination. Les résultats détaillés sur les réponses immunitaires humorales sont présentés dans l'Annexe 3 (Tableau 39). Une hausse de 14 fois les valeurs prévacinales de titres d'anticorps anti-gE a été observée à un mois après l'administration de la seconde dose (964 versus 13 445,6). En outre, le groupe vacciné a montré une élévation statistiquement significative des titres d'anticorps anti-gE, un mois suivant la vaccination, par rapport au groupe placebo (MGC ratio : 29,75 [21,09 ; 41,96], $p < 0,0001$). Cependant, un déclin des MGT anti-gE d'environ 60 % (52 022,7 à 13 445,6) a été constaté, un an après la vaccination.

Les réponses vaccinales CD4 [+2] ont augmenté dans les deux mois suivant la vaccination (83,7 %), et ont diminué d'environ 15 % un an après l'administration du vaccin (66,7 %). Les participants vaccinés ont également enregistré une élévation assez importante de CD4 [+2], car les titres médians sont passés de 77,5 à 3 081,9 mIU/mL. Cependant, ils ont diminué, un an après avoir reçu les deux doses (1 006,7 mIU/mL), bien que demeurant supérieurs aux valeurs prévacinales. Le Tableau 40 et le Tableau 41 de l'Annexe 3 présentent les données détaillées sur les réponses immunitaires à médiation cellulaire (lymphocytes CD4 [+2]).

– Chez les adultes de 18 ans et plus atteints d'une tumeur solide

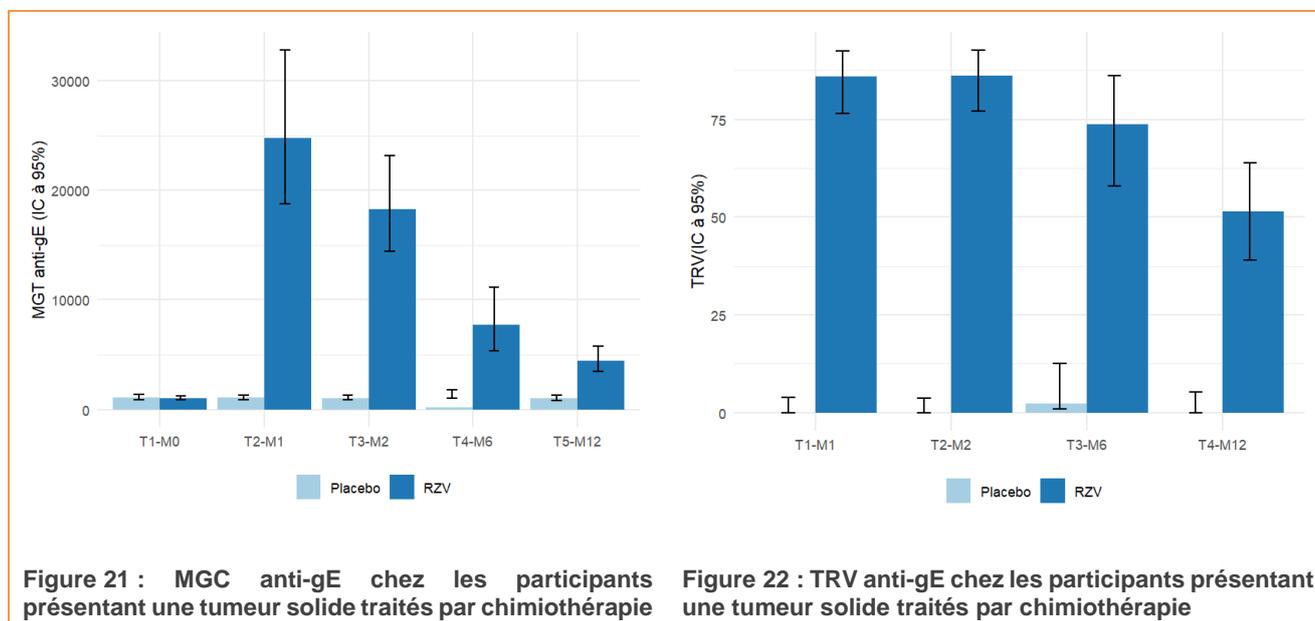
⁸ Les résultats obtenus n'ont pas inclus les participants atteints d'une leucémie chronique lymphocytaire ou un lymphome non-hodgkinien à cellules B.

En 2019, Vink et al. (45) ont effectué une étude clinique de phase II/III afin d'évaluer les réponses immunitaires chez les adultes atteints d'une tumeur solide. Les patients ont reçu deux doses de RZV (n = 87) ou deux doses du placebo (n = 108), à un ou deux mois d'intervalle.

Les résultats ont été stratifiés en deux groupes, les patients ayant reçu une chimiothérapie avant l'administration du vaccin (préchimio), et les patients qui recevaient un traitement de chimiothérapie lorsque les deux doses du RZV ont été administrées (chimio). Il est important de noter que l'ATP pour les réponses humorales inclut les participants (vaccinés et placebo) préchimio et chimio, tandis que pour évaluer les réponses lymphocytaires T CD4 [+2], l'ATP comprenait uniquement des patients préchimio (vaccinés et placebo).

Un mois suivant l'administration du vaccin, une augmentation statistiquement significative des anticorps anti-gE chez les vaccinés par rapport au groupe placebo a été constatée (MGC ratio : 14,4 [10,7 ; 19,5] p < 0,0001). Une élévation plus accentuée a été observée chez les patients qui n'avaient pas encore commencé leur chimiothérapie (MGC ratio = 23,2, p < 0,001). Les patients vaccinés ont atteint un sommet de titres d'anticorps un mois après avoir reçu la première dose du vaccin. Ces titres d'anticorps ont légèrement diminué après la seconde dose du RZV (cf. Figure 21). **Le pourcentage de sujets répondeurs a atteint un pic de 86,2 % qui est resté similaire après l'administration de la seconde dose. Comme l'illustre la Figure 22, les TRV ont enregistré une diminution à partir du sixième mois, avec une réduction plus accentuée un an après l'administration du vaccin (51,5 %).**

Les patients vaccinés (n = 27) ont présenté une augmentation statistiquement significative d'environ 10 fois les titres de CD4 [+2] par rapport au groupe placebo (MGC ratio : 9,94 [3,63 ; 27,19], p < 0,0001). Néanmoins, deux mois après l'administration du vaccin, le TRV CD4 [+2] était de 50 % (IC 95 % : 28,2 ; 71,8), **et selon les critères d'évaluation stipulés dans le protocole de l'étude, le TRV n'a pas permis d'atteindre l'end-point établi (seuil de la borne inférieure de l'IC à 95 % ≥ 50 %).**



Source : Rapport GSK. Analysis of public and private PMSI hospital databases on herpes zoster: description of hospital stays and patient characteristics; 2023. Non publié.

– Chez les adultes de 18 ans et plus ayant reçu une greffe d'organe solide

Une étude a évalué les réponses immunitaires chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide. Un essai de phase III contrôlé par placebo (46) a évalué les réponses induites par le vaccin. Les patients ont reçu deux doses de RZV (n = 132) ou deux doses du placebo (n = 132), avec un ou deux mois d'intervalle. Deux mois après l'administration de la seconde dose du vaccin, les réponses

vaccinales anti-gE étaient de 80,2 % chez les vaccinés. Une augmentation statistiquement significative de 14 fois (IC à 95 % : 10,9 ; 18,0, $p < 0,0001$) des anticorps anti-gE a été enregistrée par rapport au placebo. Un déclin d'environ 55 % des titres d'anticorps a été constaté, un an après la vaccination, puisqu'ils sont passés de 19 164 à 8 545.

La cohorte ATP pour l'analyse de la réponse lymphocytaire T CD4 [+2] a inclus 72 patients, dont 36 ont reçu le vaccin RZV. **Les réponses cellulaires CD4 [+2] étaient de 71,4 %, deux mois après la vaccination. Une réduction d'approximativement 20 % du TRV a été observée, un an après la vaccination.** En outre, les patients vaccinés ont enregistré une hausse statistiquement significative des titres médians de CD4 [+2], deux mois suivant l'administration par rapport au groupe placebo (MGC ratio : 17,26 [5,92 ; 50,36], $p < 0,0001$). Ces titres ont également diminué, un an après la vaccination (données non présentées).

– Chez les adultes de 18 ans et plus ayant eu une greffe de poumon

En 2021, Hirzel et al. (60) ont mené un essai à un seul bras portant sur 50 adultes ayant eu une greffe de poumon. Les patients inclus dans l'étude ont reçu une ou deux doses du vaccin RZV à deux ou six mois d'intervalle chacune. Après la première dose, une augmentation statistiquement significative des médianes de la densité optique (DO) anti-gE a été constatée (3,41 et 3,63, $p < 0,0001$). D'ailleurs, **le taux d'avidité d'anticorps anti-gE, chez les vaccinés, a présenté un accroissement significatif après l'administration de la première (71,5 %, $p < 0,0001$) et de la seconde dose (84,2 %, $p < 0,0001$) comparé aux taux prévacinaux.**

Une hausse statistiquement significative des titres médians de CD4 [+2] suivant la seconde dose du vaccin a été constatée (CD4 [+2] : 361, $p < 0,0001$). Une augmentation de CD4 [+2] a également été observée après l'administration de la première dose de RZV (CD4 [+2] : 82 ; 353, $p = 0,023$). Il est important de noter que les patients ayant un intervalle plus long entre la transplantation et la vaccination ont rapporté des fréquences plus élevées de CD4 [2+] après la seconde dose du vaccin ($r = 0,3184$; $p = 0,0514$).

– Chez les adultes de 18 ans et plus vivant avec le VIH (PVVIH)

En 2015, Berkowitz et al. (44) ont mené un essai clinique de phase I/IIa chez les PVVIH (avec ou sans TAR). Les patients ont reçu trois doses du vaccin à M0, M2 et M6. Au total, 123 patients ont été randomisés et affectés à trois groupes : le groupe I comprenait 94 patients ayant un nombre de CD4 ≥ 200 cellules/ μL et sous traitement antirétroviral (TAR) ; le groupe II incluait 14 patients ayant un nombre de CD4 faibles et sous TAR ; et le groupe III comprenait 15 patients avec un nombre de CD4 ≥ 500 cellules/ μL et ne recevant pas de TAR. La Figure 23 montre qu'au septième mois (un mois après la troisième dose), **les vaccinés ont enregistré une augmentation statistiquement significative de 46 fois des titres d'anticorps anti-gE par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Cependant, un déclin d'environ 60 % des titres d'anticorps entre le 7e mois et le 18e mois a été enregistré.**

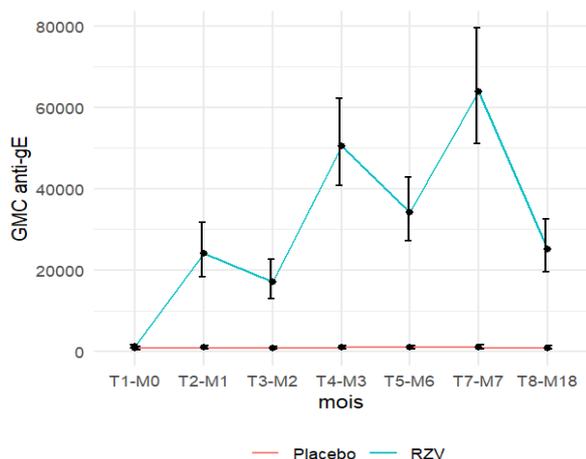


Figure 23 : MGC anti-gE chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).

Chez les participants vaccinés, les MGC anti-gE prévacinaux étaient de 1 218,4 [895 ; 1 658,7]. Chez les participants non vaccinés, les MGC anti-gE prévacinaux étaient de 849,5 [551 ; 1 309,4]. Ensuite, à M2, M3 et M7, les MGC anti-gE enregistrés étaient respectivement de 903,3 [590,9 ; 1 380,9], 992,9 [647,4 ; 1 522,6] et 1 028,4 [658,9 ; 1 605] (Annexes, tableau 1).

Source : Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015;211 (8):1279-87. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu606> (44)

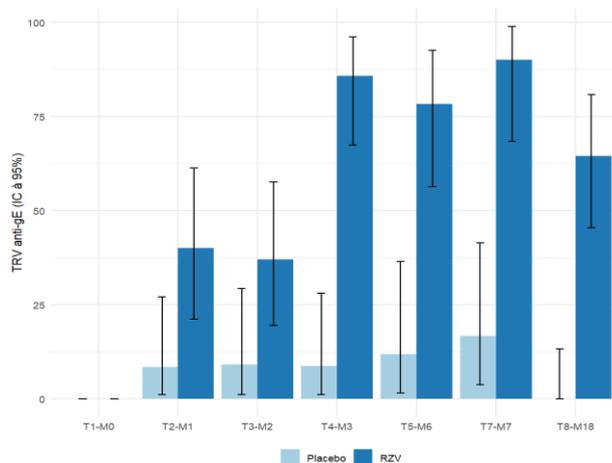


Figure 24 : TRV humorale chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).

Au septième mois (un mois après la troisième dose), les patients vaccinés ont enregistré une augmentation statistiquement significative de 22 fois les titres médians CD4 [+2] par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$). Comme l'illustrent les Figure 34 et 34 dans l'Annexe 3, les titres médians de CD4 [+2] anti-gE et anti-VZV sont restés stables après l'administration de la deuxième dose (cf. Figure 37, Annexe 3). Par ailleurs, la proportion de patients vaccinés ayant présenté une réponse lymphocytaire T CD4 [+2] a augmenté après la seconde dose, car cette proportion est passée de 40 % à 85,7 %, et elle est demeurée après la troisième dose du vaccin (cf. Figure 36, Annexe 3).

Les auteurs concluent qu'en matière d'immunogénicité, un schéma à deux doses (à 0 et à 2 mois) convient aux adultes infectés par le VIH, ayant un nombre de de lymphocytes T CD4+ ≥ 200 cellules/ μ L recevant un TAR.

Une réponse immunitaire similaire est décrite chez les sujets du groupe III (sans TAR/CD4 ≥ 500 cellules/ μ L). Cependant, les auteurs indiquent que les effectifs étant limités dans les groupes II et III, l'étude ne permet pas de conclure.

4.2.4. Comparaison des réponses immunitaires des vaccins contre le zona (RZV versus ZVL) chez les adultes immunocompétents

Deux essais cliniques ont comparé les réponses immunitaires des vaccins RZV et ZVL chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus. Tout d'abord, en 2022, Johnson et al. (63), ont mené une étude auprès de 160 participants afin de comparer les réponses immunitaires à médiation cellulaire sur une période de cinq ans après l'administration des vaccins contre le zona (RZV et ZVL). Pour évaluer la réponse cellulaire, le test utilisé était le FluoroSPOT décrit dans la section 4.2.1. **Une augmentation significative de 13 à 14 fois les réponses spécifiques à l'IL-2 et à l'IFN- γ a été observée chez les vaccinés avec ZVL (FDR $< 0,005$).** Le Tableau 43 et le Tableau 44 de l'Annexe 3 présentent les données détaillées sur les réponses immunitaires dans les deux groupes de comparaison.

En outre, la fréquence des répondeurs était plus importante chez les vaccinés avec RZV que chez les vaccinés avec ZVL. **Le TRV⁹ était de 100 %, et est resté stable pendant les cinq années de suivi (TRV environ de 74 %). Alors que le TRV rapporté chez les vaccinés avec ZVL fluctuait de 35 à 44 %, un mois après l'administration du vaccin, et ensuite a diminué à 25 % au bout de cinq ans.** Les personnes ayant reçu le RZV ont présenté des réponses vaccinales au VZV plus importantes que celles ayant reçu le ZVL. Les TRV chez les vaccinés avec RZV ont varié de 58 % à 68 %, avant de chuter à 24 % cinq ans après l'administration du vaccin. En revanche, les TRV au VZV observés chez les vaccinés avec ZVL variaient de 48 à 58 %, un mois après avoir reçu le vaccin, puis ce taux a diminué à 12 %, cinq ans après la vaccination.

Un essai clinique dont les résultats ont été publiés en 2021 a comparé les réponses humorales anti-gE et anti-VZV (62) des vaccins RZV et ZVL chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus. Cet essai visait à évaluer l'avidité des anticorps, les anticorps neutralisants, ainsi qu'à déterminer la corrélation de chaque type de réponse d'anticorps avec l'âge et l'antécédent de vaccination.

Au total, 160 participants ont été inclus dans l'essai et ont été distribués dans quatre bras d'intervention. Les participants des groupes A et B n'avaient jamais été vaccinés contre le zona (45 dans chaque groupe). Les participants du groupe A ont reçu une dose de ZVL suivie, deux mois plus tard, d'une dose de placebo. Ceux du groupe B ont reçu deux doses de RZV dans un intervalle de deux mois ; les participants des groupes C et D avaient entre 70 et 85 ans et avaient reçu un vaccin de ZVL cinq ans auparavant. Les participants du groupe C ont reçu une dose de ZVL et une dose de placebo, et ceux du groupe D ont reçu deux doses de RZV.

Un mois après la dernière dose, une hausse significative d'anticorps au VZV a été observée dans les groupes ayant reçu le vaccin RZV par rapport aux groupes ayant reçu le vaccin ZVL (1,6 versus 0,9 DO, respectivement, $p < 0,0001$). Une hausse statistiquement significative d'anticorps spécifiques anti-gE a également été constatée chez les vaccinés avec RZV (DO : 2,0 versus 1,3 $p = 0,0013$). De plus, les participants ayant été immunisés avec RZV ont présenté une augmentation d'avidité d'anticorps anti-gE deux fois plus importante que les participants ayant reçu le vaccin ZVL (47 versus 22, $p < 0,0001$). Les niveaux d'avidité gE chez les personnes vaccinées avec ZVL sans antécédent de vaccination contre le zona ont diminué de plus de 67 % (30/45) après la vaccination. Parmi les personnes ayant reçu le vaccin antérieurement et qui ont ensuite été vaccinées avec ZVL, 85 % (29/34) ont enregistré une diminution de 60 % des niveaux d'avidité anti-gE. En revanche, chez les personnes vaccinées avec RZV avec ou sans antécédent de vaccination, les niveaux d'avidité gE sont restés constants un an après la vaccination. **Dans les douze mois suivant la vaccination, les participants vaccinés avec RZV ont présenté des niveaux d'avidité anti-gE plus élevés que les participants ayant reçu le vaccin ZVL (81 % versus 18 %, $p < 0,0001$; RR : 4,5 [2,8 ; 7,3], $p < 0,001$, ajusté par groupe d'âge et antécédent de vaccination).** Les personnes ayant reçu le vaccin RZV ont présenté des augmentations plus importantes que les personnes ayant reçu le vaccin ZVL (8 fois versus 22 fois, $p = 0,0002$).

Une analyse univariée a été effectuée afin de comparer les niveaux d'avidité spécifiques anti-gE, ainsi qu'au VZV et les titres d'anticorps neutralisants. Le niveau d'avidité anti-gE et aux anticorps neutralisants anti-VZV était statistiquement plus élevé chez les personnes vaccinées avec RZV que chez les personnes ayant reçu le ZVL (avidité anti-gE : $p = 0,0001$ et avidité anti-VZV : $p = 0,0002$).

⁹ Le TRV défini comme la fraction de sujets ayant un taux ≥ 2 fois supérieur d'IL-2, d'IFN- γ , ou de SFC doublement positifs au temps T après l'administration, divisé par les niveaux avant la vaccination, un mois suivant l'administration de la seconde dose du RZV.

Conclusions

Chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus :

- Les études ont montré une augmentation significative des titres d'anticorps anti-gE chez les adultes de 50 ans et plus et de 70 ans et plus. La réponse vaccinale trois mois après la deuxième dose était de 98,5 % chez les adultes de 50 ans et plus, et de 95,9 % chez les adultes âgés de 70 ans et plus. La réponse cellulaire vaccinale a été atteinte pour 93,3 % des participants.
- Les études portant sur la persistance de la réponse immunitaire cellulaire et humorale du RZV montrent qu'elles demeurent jusqu'à dix ans après la vaccination.
- La réponse immunitaire humorale chez les adultes ayant des antécédents de zona est semblable à celle des adultes sans antécédents de zona. Cette réponse vaccinale était inférieure chez les personnes ayant un antécédent de zona plus récent, en raison de la présence de valeurs plus élevées des anticorps spécifiques anti-gE avant la vaccination.
- Chez les adultes de 65 ans et plus ayant été vaccinés précédemment contre le zona, le vaccin RZV a induit une hausse des réponses humorales et à médiation cellulaire qui ont persisté jusqu'à un an après la seconde dose chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus, indépendamment de leur statut vaccinal antérieur.
- Les études ayant évalué la co-administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins (vaccin contre le dTca, la grippe saisonnière, le pneumocoque et la Covid-19) ont démontré une non-infériorité des réponses immunitaires humorales. Concernant les réponses immunitaires des autres vaccins, tels que le vaccin IIV4 (contre la grippe) et le dTca, une non-infériorité n'a pas été constatée pour le sérotype B/Victoria et pour la pertactine pertussique respectivement.

Chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus ou présentant des maladies chroniques :

- Chez les patients ayant une greffe de CSH, une augmentation des titres d'anticorps spécifiques anti-gE deux mois après l'administration des deux doses du vaccin a été constatée. Cependant, une importante réduction d'anticorps a été enregistrée, notamment, deux ans après la vaccination. Les adultes de 50 ans et plus ont présenté une réponse immunitaire plus importante que les adultes de 18 à 49 ans et plus, deux ans après la vaccination.
- Chez les adultes atteints d'une HM qui ont été vaccinés, une hausse significative des taux d'anticorps spécifiques par rapport au groupe placebo a été observée (GMC ratio : 29,75 $p < 0,0001$). Les valeurs médianes des lymphocytes CD4 [+2] ont augmenté considérablement dans le groupe vacciné. Néanmoins, une réduction a été observée un an après l'administration du RZV.
- Les adultes de 18 ans et plus atteints d'une tumeur solide ont présenté une élévation des titres d'anticorps spécifiques à l'antigène gE après l'administration des deux doses du vaccin. Une diminution des réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire a été constatée un an après l'administration du vaccin. Les TRV à médiation cellulaire enregistrés chez les vaccinés n'ont pas permis d'atteindre l'end-point stipulé dans le protocole d'étude.
- Les patients ayant reçu une greffe d'organe solide et vaccinés avec le RZV ont montré une augmentation statistiquement significative des titres d'anticorps anti-gE (GMC ratio : 14 [10,9 ; 18,0], $p < 0,0001$). Toutefois, un déclin de 55 % des titres d'anticorps a été observé, un an après la vaccination. Une hausse significative des titres médians CD4 [+2] a également

été démontrée dans le groupe vacciné, deux mois après avoir reçu le vaccin RZV (GMFR : 17,26 [5,92 ; 50,36], $p < 0,0001$).

- Chez les adultes ayant reçu une greffe de poumon, une augmentation significative a été constatée, notamment après la deuxième dose. Une corrélation positive a été observée entre les titres d'anticorps spécifiques anti-gE et les taux d'avidité. Il n'existe pas de données concernant la persistance des réponses immunitaires au-delà d'un an.
- Au septième mois après l'administration de la troisième dose du RZV, chez les PVVIH (avec un nombre de CD4 ≥ 200 cellules/ μ L et sous TAR), une augmentation statistiquement significative de 46 fois des titres d'anticorps spécifiques anti-gE a été constatée ($p < 0,0001$). Au septième mois, les patients vaccinés ont enregistré une augmentation statistiquement significative de 22 fois des titres médians CD4 [+2] par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$). Cette étude a démontré qu'une troisième dose n'a pas présenté d'avantages supplémentaires par rapport à un schéma à deux doses.

Concernant la comparaison des réponses immunitaires des deux vaccins (Shingrix et Zostavax) contre le zona.

Les réponses vaccinales étaient plus importantes chez les vaccinés avec RZV que chez les vaccinés avec ZVL :

- Les personnes vaccinées avec RZV ont montré une élévation plus importante d'anticorps neutralisants au VZV (1,6 versus 0,9 DO, $p < 0,001$) et anti-gE (2 versus 1,7, $p = 0,0013$).
- Les participants immunisés avec RZV ont présenté une augmentation d'avidité d'anticorps spécifique anti-gE deux fois plus importante que les participants ayant reçu le vaccin ZVL ($p < 0,0001$).
- Douze mois suivant la vaccination, les vaccinés avec RZV ont présenté une avidité des anticorps anti-gE plus élevée que les participants ayant reçu le vaccin ZVL (81 % versus 18 %, $p < 0,001$).
- Une corrélation positive a été constatée entre les niveaux d'avidité spécifique des anticorps anti-gE et les titres d'anticorps neutralisants ($r = 0,50$, $p < 0,0001$). Le niveau d'avidité des anticorps anti-gE et des anticorps neutralisants anti-VZV était statistiquement plus élevé chez les personnes vaccinées avec RZV que chez les personnes ayant reçu le ZVL (avidité des anticorps anti-gE : $p = 0,0001$ et avidité anti-VZV : $p = 0,0002$).

Un corrélat immunologique de la protection contre le zona n'a pas été établi ; par conséquent, le niveau de la réponse immunitaire qui assure cette protection n'est pas connu.

4.3. Efficacité des vaccins contre le zona

Les études présentées ci-dessous permettent de compléter les analyses sur les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire des deux vaccins évalués précédemment dans ce rapport. Les questions relatives à l'efficacité clinique des deux vaccins chez les personnes immunodéprimées et les personnes immunocompétentes seront traitées dans cette section. L'efficacité vaccinale (EV) est définie comme la réduction du risque de l'incidence de zona (ou de ses complications) chez les personnes vaccinées par rapport à celles qui ne le sont pas. Cette EV correspond à $([1-RR] \times 100) \%$.

Quarante-et-une publications sur l'EV des vaccins RZV et ZVL ont ainsi été identifiées par le service documentation de la HAS, dont 29 ont été retenues à l'issue de la première sélection sur titres et résumés. Sept publications ont ensuite été sélectionnées au regard des critères PICO et de la qualité méthodologique des études (cf. Annexe 3, Figure 12) : une revue systématique avec méta-analyse, une revue systématique avec méta-analyse en réseau, quatre essais cliniques, et une étude rétrospective (Figure 12).

D'abord, sont décrits dans ce chapitre les résultats issus de la revue systématique avec méta-analyse effectuée par Mbinta et al. en 2022 (64). Cette revue systématique visait à évaluer l'EV, ainsi que la durée de protection (y compris des doses de rappel) des deux vaccins contre le zona en vie réelle. Ainsi, la plupart des données recueillies dans cette méta-analyse proviennent du vaccin ZVL. En vue de compléter l'analyse de l'EV du Shingrix, les études qui n'ont pas été incluses dans la revue systématique de Mbinta et al. ont été analysées. Ces résultats sont décrits dans la section 5.4.2 Des études cliniques complémentaires évaluant l'EV du vaccin Shingrix (RZV). Parmi les études sélectionnées, une étude a estimé la durée de protection du vaccin RZV (étude ZOE-LFTU) et une analyse descriptive a évalué l'impact de la vaccination sur la qualité de vie chez les participants (immunocompétents) de 50 ans et plus des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70. Les études complémentaires incluent également des publications portant sur les personnes immunodéprimées afin de rassembler les données sur l'EV du vaccin RZV et de comparer les données disponibles des deux vaccins.

Enfin, une revue systématique avec méta-analyse en réseau effectuée par Tricco et al. en 2018 (40) comparant l'EV des deux vaccins est présentée dans ce chapitre. Cette étude a comparé l'efficacité du ZVL et du RZV en termes de réduction de la survenue de zona, de DPZ et de complications dues au zona.

4.3.1. Revue systématique avec méta-analyse de Mbinta et al. en 2022. Efficacité vaccinale (effectiveness) post-autorisation mise sur le marché

Une revue systématique avec méta-analyse de Mbinta et al. a évalué l'EV des deux vaccins contre le zona (RZV et ZVL) et les DPZ chez les adultes de 50 ans et plus (64). Les études ayant rapporté des *Hazard Ratio* (HR) ont été incluses dans l'analyse. Les auteurs ont classé les données en fonction de la population (par exemple, chez les personnes immunodéprimées, chez les adultes immunocompétents), des types intervention, du taux d'incidence de zona et des DPZ (cf. Annexe 4 Tableau 45). La revue systématique a été effectuée en suivant la méthodologie de l'Institut Joanna Briggs pour les évaluations systématiques des études évaluant des critères d'efficacité. Et, l'approche GRADE a été utilisée afin d'évaluer le niveau de preuve des études cliniques¹⁰. Au total, 22 études (publiées entre 2006 et 2020) ont été prises en compte dans la synthèse qualitative, et treize articles

¹⁰ <https://www.gradepro.org/>

ont été inclus dans la méta-analyse. La durée des études variait de 15 mois à 198 mois. Treize études ont inclus des personnes immunodéprimées. Deux études observationnelles sur le vaccin RZV, publiées après le 31 décembre 2020, ont été prises en compte dans l'analyse *post-hoc*. Les études incluses présentaient une qualité méthodologique élevée. Cependant, la qualité globale des données concernant l'efficacité du vaccin contre le zona (et le zona ophtalmique et les DPZ) était très faible (cf. Annexe 4, Tableau 48). Il existait un risque important de biais d'imprécision, de facteurs confondants, et de publication dans les études incluses dans la méta-analyse.

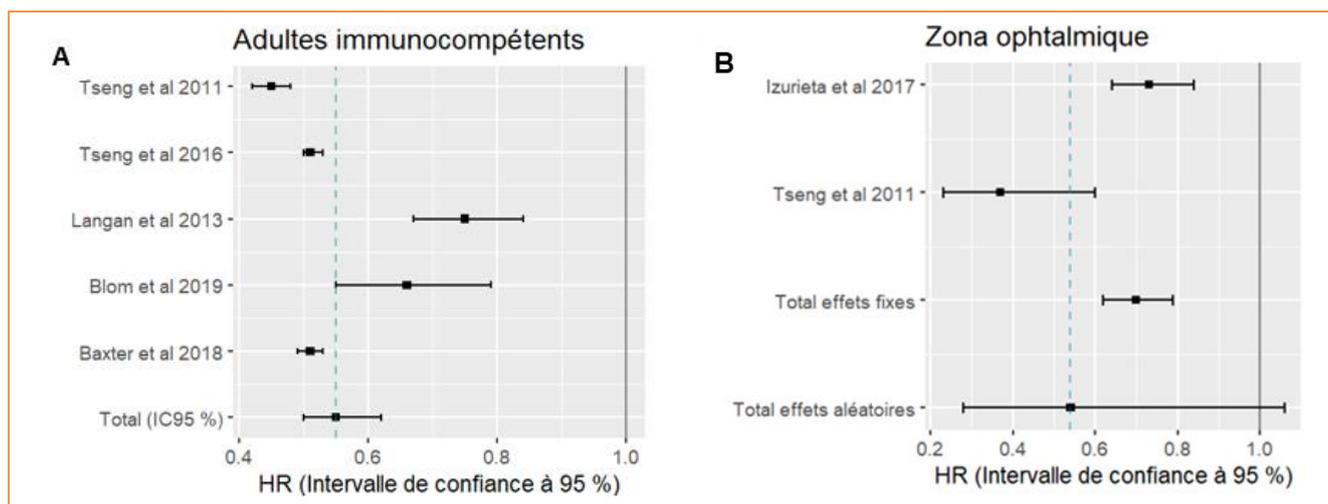
Au total, 14 études ont évalué l'EV du ZVL contre l'incidence du zona, sept d'entre elles ne rapportant que des mesures d'association (HR, RR) qui ont été utilisées pour calculer l'EV dans la méta-analyse. Huit études ont évalué l'efficacité du vaccin contre les DPZ et deux études ont présenté des données relatives à l'efficacité du vaccin contre le zona ophtalmique.

4.3.1.1. Efficacité vaccinale de Zostavax chez les adultes de 50 ans et plus

L'analyse groupée (basée sur sept études) de l'EV du ZVL contre l'incidence du zona était de 45,9 % (IC à 95 % : 42,2 ; 49,4 %). Ce taux était égal à 56,7 % lors de l'analyse de sensibilité (prenant en compte uniquement des RR issus des cinq études.

L'EV contre le zona chez les adultes immunocompétents âgés de 50 ans et plus était de 44,7 % (IC à 95 % : 38,4 ; 50,3 %), estimée en prenant en compte cinq études de cohorte (cf. Figure 25 A). L'EV diminuait avec l'âge. Comme l'illustre la Figure 25 (B, C, E), elle était de 50,9 % (IC à 95 % : 45 ; 56,1 %) chez les personnes de 60 à 69 ans, de 46,6 % (IC à 95 % : 40,7 ; 51,9 %) chez les 70 à 79 ans et de 43,9 % chez les personnes âgées de 80 ans et plus.

En outre, cinq publications ont estimé l'EV contre le zona à long terme. La durée maximale du suivi était de huit ans. L'efficacité observée dans l'analyse groupée était de 60 % au cours de la première année. Ce taux a diminué à 50,7 % (IC à 95 % : 11,4 ; 72,9) au cours de la sixième année post-vaccination. Les résultats de l'étude de l'EV n'ont pas été concluants concernant la protection pendant la septième année (EV : 49,3 % [-20 ; 78,4 %]) (cf. Annexe 4, Tableau 49).



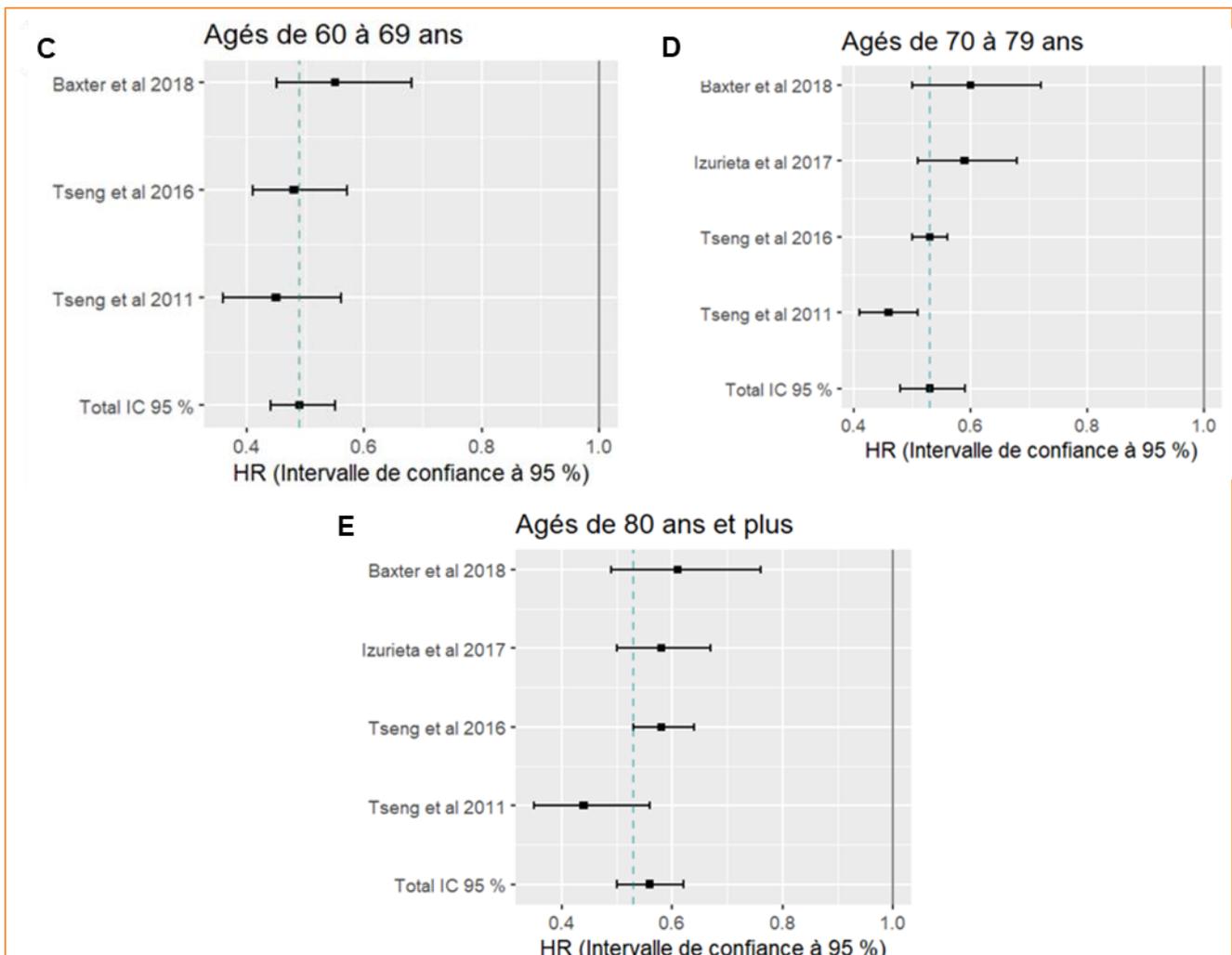


Figure 25 : Efficacité vaccinale du vaccin vivant atténué ZVL

Source : Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PM, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022 ;3 (4):e263-e75. [http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00039-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00039-3) (64)

Six études ont évalué l'EV dans la réduction de cas de DPZ : trois études ont estimé des HR (en utilisant des modèles multivariés de Cox) et les autres études ont calculé des RR (grâce à des analyses de survie de Kaplan-Meier, de modèles binomiaux et des tests de Poisson). La méta-analyse n'a inclus que les HR dans l'analyse des effets aléatoires (cf. Figure 26). **L'EV calculée contre les DPZ était de 59,7 % (IC à 95 % : 48,3 ; 68,7 %)**. En outre, l'efficacité du vaccin ZVL contre les DPZ était légèrement plus élevée dans l'analyse groupée obtenue à partir des RR (EV : 68,3 % [33,3 ; 83]).

Deux études de cohorte ont estimé **l'EV contre les DPZ à long terme et ont été incluses dans la méta-analyse : elle était de 77,2 % (IC à 95 % : 60,6 ; 86,8) durant la première année post-vaccination. Cette EV a progressivement diminué à 40 % durant la cinquième année** (cf. Figure 26).

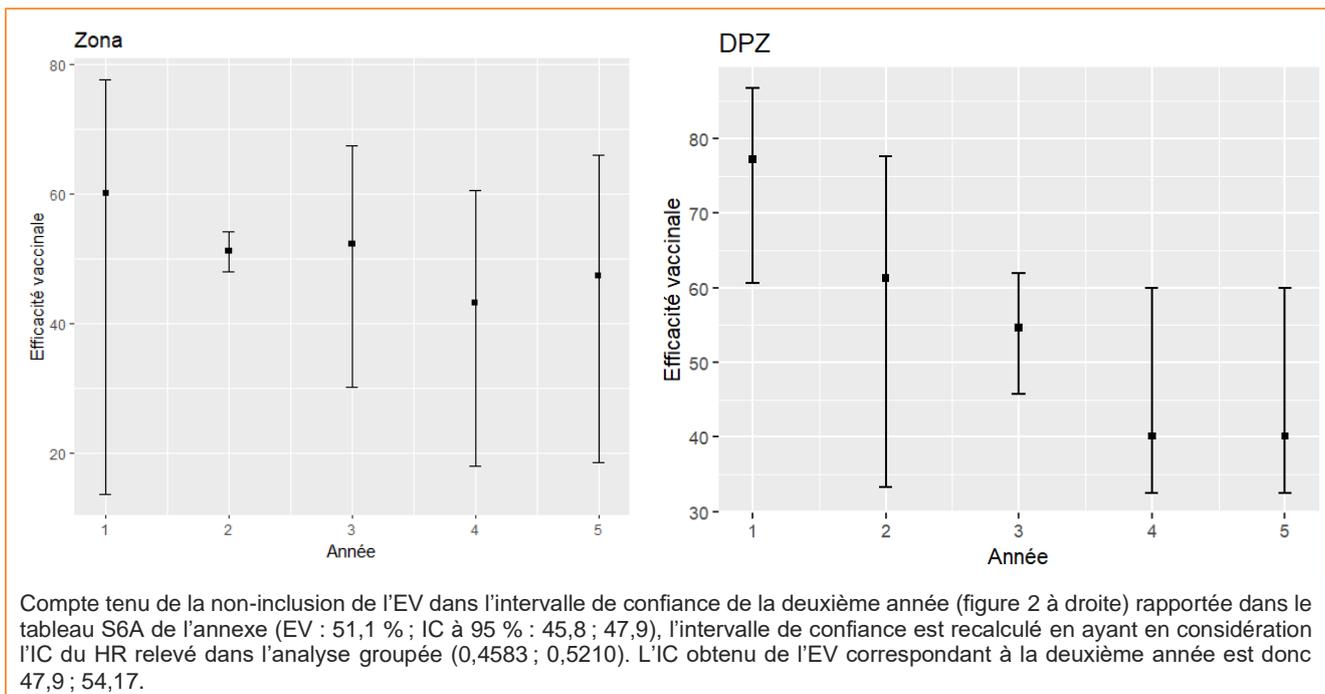


Figure 26 : Efficacité vaccinale du ZVL contre le zona et la DPZ chez les adultes de 50 ans et plus

Source : Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PM, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022 ;3 (4):e263-e75. [http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00039-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00039-3) (64)

Plusieurs études évaluant l'efficacité vaccinale du vaccin ZVL chez les personnes présentant des comorbidités ont été incluses dans l'analyse groupée. Les principaux résultats tirés de la méta-analyse étaient :

- **Chez les personnes diabétiques** : trois études de cohorte ont évalué l'EV de ZVL dans lesquelles la durée moyenne de suivi post-vaccination était de 4,7 ans (allant de 3 à 8 ans). L'EV de ZVL était de 49,8 % (IC à 95 % : 45,1 ; 54,1).
- **Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique** : quatre études ont rapporté une efficacité contre le zona de 54,3 % (IC à 95 % : 49 ; 59,1).
- **Chez les patients atteints de maladies hépatiques** : deux études de cohortes ont évalué l'efficacité du vaccin contre le zona. L'EV estimée était de 52,9 % (IC à 95 % : 41,6 ; 62,1 %).
- **Chez les personnes atteintes d'une maladie cardiaque** : deux études de cohortes ont été incluses dans l'analyse groupée. L'EV calculée était de 52,3 % (IC à 95 % : 45 % ; 58,7 %).
- **Chez les personnes ayant des affections pulmonaires** : deux études de cohorte ont estimé l'EV dans la réduction du taux d'incidence du zona. Celle-ci était de 49 % (IC à 95 % : 32,2 ; 66,2 %).
- Une étude de cohorte a établi une EV de 67 % (IC à 95 % : 52 ; 82 %) contre **le zona chez les personnes ayant un diagnostic de BPCO**. Dans cette publication, l'EV a aussi été estimée chez les personnes atteintes d'asthme (EV : 68 % [58 ; 78]).
- **Concernant les maladies auto-immunes et inflammatoires** : Deux études de cohortes ont évalué l'incidence du zona chez les patients souffrant de pathologies auto-immunes et inflammatoires. Ces études de cohortes ont inclus des sujets âgés de 50 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde, de psoriasis, d'arthrite psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de maladies intestinales inflammatoires. Ces études n'ont pas été incluses dans la méta-analyse en raison de l'utilisation de différentes mesures d'association (HR et RR). Il est à noter que l'étude de Yun et al. (65) a estimé une EV cinq ans après la vaccination de 33 % (IC à

95 % : 27 ; 37 %) et l'étude de Zhang et al. (66) a établi une EV de 39 % (IC à 95 % : 29 ; 40) trois ans post-vaccination (cf. Annexe 1Annexe 4, Tableau 45).

4.3.1.2. Efficacité vaccinale du vaccin Shingrix (RZV)

Les auteurs ont repéré deux études de cohorte qui ont rapporté l'EV contre le zona chez des adultes de 50 ans et plus (n=15 589 546). Tout d'abord, l'essai clinique d'Izurieta et al. ayant évalué l'EV contre le zona chez des adultes avec ou sans comorbidités. Les pathologies considérées dans cette étude comprenaient : la thyroïdite de Hashimoto, la sclérose en plaques, la myasthénie, la polymyalgie rhumatismale, la cirrhose biliaire primaire, le psoriasis, l'arthrite psoriasique, l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique, la colite ulcéreuse et le vitiligo (67). Ensuite, l'étude de cohorte menée par Sun et al. chez des adultes immunocompétents de 50 ans et plus (68). L'efficacité du vaccin contre le zona issue de l'étude d'Izurieta et al., après l'administration de la première dose, était de 56,9 % (IC à 95 % : 50 ; 58,8). Ce taux est passé à 70,1 % (IC à 95 % : 68,6 ; 71,5) après la seconde dose du vaccin RZV (67). En outre, chez les adultes immunodéprimés, l'EV observée après l'administration de deux doses du vaccin RZV était de 64,1 % (57,2 ; 69,8 %). Ce vaccin a également été efficace pour prévenir le zona ophtalmique (EV : 66,7 % [60,7 ; 72 %]) et les DPZ (EV : 76 % [68,4 ; 81,8 %]).

Dans l'analyse des effets aléatoires, l'EV contre le zona chez les adultes de 50 ans et plus, issue de la méta-analyse groupée était de 79,2 % (IC à 95 % : 57,6 ; 89,7 %). Le vaccin s'est avéré efficace chez les participants qui avaient reçu une dose du ZVL cinq ans auparavant (EV : 75,5 % [41,5 ; 89,7]).

4.3.2. Des études cliniques complémentaires évaluant l'efficacité vaccinale (EV) du vaccin Shingrix (RZV)

Afin de compléter les données sur l'EV du vaccin RZV présentées ci-dessus, une revue de la littérature supplémentaire a été effectuée afin de compléter les données issues de la revue systématique de Mbinta et al. (64). Les études repérées ont été effectuées majoritairement par le laboratoire GSK (cf. Tableau 7). Tout d'abord, un essai ouvert de phase IIIB a estimé la durée de protection du RZV chez des participants des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70. Les caractéristiques de ces études sont décrites dans les Tableau 29, Tableau 52, et Tableau 53 en Annexes. Ensuite, une analyse exploratoire a évalué l'impact de la vaccination sur la qualité de vie chez des adultes immunocompétents de 50 ans et plus. Enfin, une section décrit la protection du vaccin chez des adultes immunodéprimés ou présentant une comorbidité après l'administration du RZV.

4.3.2.1. Efficacité vaccinale du RZV chez des adultes immunocompétents

Deux études complètent les résultats tirés de la revue systématique de Mbinta et al. en 2022 chez des adultes immunocompétents (64). Il s'agit, d'abord, d'une étude qui visait à évaluer la durée de protection du vaccin RZV à partir des sujets vaccinés durant les essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70. Ensuite, des analyses exploratoires ont été effectuées auprès des participants immunocompétents vaccinés précédemment lors des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70 pour évaluer l'impact de la vaccination sur la qualité de vie.

– Durée de protection du vaccin Shingrix (étude ZOE-LFTU)

L'essai ouvert de phase IIIB ZOE-LFTU (41) a évalué la durée de protection du RZV des participants des études ZOE-50/70 ayant reçu au moins une dose du RZV (cf. Annexe 4, Tableau 28). Les résultats préliminaires correspondent à ceux observés en août 2021. L'évaluation de l'EV s'est établie à partir de la cohorte vaccinée totale modifiée (mTVC). Cette cohorte (n = 7 277) a inclus des participants

ayant reçu les deux doses de RZV auparavant (lors de l'étude ZOE-50/70), et qui n'ont pas enregistré d'épisode de zona confirmé avant un mois après la deuxième dose. Les participants ayant développé un épisode de zona confirmé dans les études ZOE-50 et ZOE-70 ont été censurés. Plus de la moitié des sujets ayant reçu le placebo ZOE-50/70 ont également été vaccinés avec RZV ultérieurement. Les taux d'incidence historiques du groupe placebo ZOE-50/70 ont ainsi été utilisés pour évaluer l'EV pendant l'étude ZOE-LFTU. **L'EV globale observée dans l'analyse globale était de 81,6 % (IC à 95 % : 75,2 ; 86,6). Cette efficacité a présenté une réduction de 10 %, neuf années suivant la vaccination, puisque le taux de protection contre le zona est passé de 81,6 % à 73,2 % (cf. Tableau 8).**

Tableau 8 : Efficacité vaccinale du Shingrix chez les participants des essais ZOE-50/70 dix années post-vaccination d'après Strezova et al., 2022 (41)

	RZV				Contrôle historique/groupe placebo ZOE-50/70				EV	IC à 95 %	p value
	N	n1	Total suivi	Incidence (1 000 p-a)	N	n	Total suivi	Incidence (1 000 p-a)			
EV ZOE-LFTU — objectif principal (jusqu'à la collecte de données de la deuxième analyse intérim)											
Globale	7277	52	32 673,8	1,6	7277	283	32 673,8	8,7	81,6	75,2 ; 86,6	<0,0001
EV après le premier mois de la deuxième dose — objectif secondaire (jusqu'à la collecte de données de la deuxième analyse provisoire)											
Globalea	13 881	84	85 796,7	1	13 881	765	85 796,7	8,9	89	85,6 ; 91,3	<0,0001
Année 1 b	13 881	3	13 744,5	0,2	14 035	130	13 823,3	9,4	97,7	83,1 ; 99,5	<0,0001
Année 2 b	13 569	10	13 415,6	0,7	13 564	136	1332,5	10,2	92,7	86,2 ; 96,6	<0,0001
Année 3 b	13 185	9	13 016,1	0,7	13 074	116	12 834	9	92,4	85 ; 96,6	<0,0001
Année 4 b	12 757	10	12 946,7	0,8	12 517	95	12 637,4	7,5	89,8	80,3 ; 95,2	<0,0001
Intervalle entre ZOE-50/70 et ZOE-LFTU											
Année 6a	7277	7	7210,2	1	7277	61	7210,2	8,5	88,5	74,9 ; 95,6	<0,0001
Année 7a	7100	10	6995,8	1,4	7100	60	6995,8	8,6	83,3	67,2 ; 92,4	<0,0001
Année 8a	6878	9	6762,9	0,3	66 878	57	6762,9	8,4	84,2	67,9 ; 93,1	<0,0001
Année 9a	6648	15	6487,6	2,3	6648	55	648,6	8,5	72,7	51 ; 85,7	<0,0001
Année 10 a,c	6258	11	4869,1	2,3	6258	41	4869,1	8,4	73,2	46,9 ; 87,6	<0,0001

Nombre de participants ayant présenté un diagnostic confirmé de zona

a RZV versus témoins historiques appariés du groupe placebo (ZOE-50/70) ; n pour le groupe contrôle historique représente le nombre prévu de participants du groupe placebo inclus dans l'essai ZOE-50/70 et qui ont présenté au moins un épisode confirmé de zona basé sur le taux d'incidence estimé.

b Le suivi a cessé à la première occurrence d'un épisode confirmé de zona, à la date de la première collecte de données de la deuxième analyse préliminaire. Toutes les estimations d'efficacité ont été ajustées par région.

c La collecte de données est encore inachevée

Il convient de noter que les études ZOE-50 (48) et ZOE-70 (49) ont évalué l'incidence cumulée de zona sur une moyenne de 3,7 ans de suivi. Cela pourrait indiquer que le vaccin protégerait environ quatre ans après son administration. Des études d'EV en vie réelle de plus de cinq ans seront nécessaires pour montrer une durée de protection conférée par le vaccin.

– EV et qualité de vie des adultes immunocompétents de 50 ans et plus

Curran et al. (69) ont effectué une analyse exploratoire sur l'EV du vaccin RZV chez des adultes immunocompétents de 50 ans et plus (ZOE-50 et ZOE-70). La qualité de vie a principalement été mesurée par le ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*). Ce questionnaire permet d'évaluer la douleur ressentie au cours des 27 dernières heures selon quatre critères, sur une échelle allant de 0 à 10, 10 étant la douleur la plus intense imaginable. Ce questionnaire peut également évaluer la douleur causée par le zona en fonction des sept dimensions suivantes de la vie quotidienne : activité générale, humeur, capacité de marcher, travail, relation avec les autres, sommeil et joie de vivre.

L'EV était définie comme la réduction du score du fardeau de la maladie dans le groupe RZV par rapport au score observé dans le groupe placebo (1-RR). De plus, une analyse *post-hoc* a été

effectuée afin d'estimer l'EV sur la réduction de la douleur grave obtenue à partir du questionnaire ZPBI (score de 7 ou plus pour la « pire douleur »). La mTVC a inclus des participants présentant un épisode de zona confirmé et ayant rempli le questionnaire dans les 14 premiers jours suivant l'apparition du zona.

L'EV sur la réduction de la pire douleur ressentie était de 98,4 % (IC à 95 % : 92,2 ; 100) chez les adultes de 50 ans et plus (cf. Tableau 9) et de 92,1 % (IC à 95 % : 90,4 ; 93,8) chez les adultes de 70 ans et plus (cf. Tableau 10).

Tableau 9 : Distribution des participants (de l'étude ZOE-50) en fonction de l'âge et des scores « pire douleur ressentie » du questionnaire ZPBI d'après Curran et al., 2019 (69)

Âge (ans)	RZV				Placebo				EV (IC à 95 %)
	n	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	n	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	
50 à 59	4	3491	0,069	0,018	103	3523	4,179	1,056	98,3 [83,8 ; 100]
69 à 69	3	2140	0,082	0,020	89	2165	4,274	1,067	98,1 [79,2 ; 100]
≥70	2	1709	0,069	0,019	60	1723	6,059	1,644	98,9 [72,1 ; 100]
Total	9	7340	0,073	0,019	252	7411	4,644	1,188	98,4 [92,2 ; 100]

Tableau 10 : Distribution des participants (de l'analyse groupée de l'étude ZOE-70) en fonction de l'âge et des scores « pire douleur ressentie » du questionnaire ZPBI d'après Curran et al., 2019 (69)

Âge (ans)	RZV				Placebo				EV (IC à 95 %)
	N	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	n	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	
70 à 79	19	6468	0,316	0,084	214	6552	6,369	1,690	95,1 [92 ; 5 ; 97,7]
≥80	6	1782	1,222	0,344	67	1791	6,777	1,932	88,2 [77,2 ; 87,2]
Total	25	8250	0,511	0,137	281	8343	6,457	1,739	92,1 [90,4 ; 93,8]

En outre, les auteurs ont évalué l'impact de la vaccination sur la réalisation des activités de la vie quotidienne. L'EV estimée était de 99,1 % (IC à 95 % : 86,2 ; 100) chez les adultes de 50 ans et plus (cf. Tableau 11) et de 90,3 % (IC à 95 % : 88,5 ; 92,1) chez les adultes de 70 ans et plus (cf. Tableau 12).

Tableau 11 : Distribution des participants (de l'étude ZOE-50) en fonction de l'âge et des scores évaluant les activités de la vie quotidienne d'après Curran et al., 2019 (69)

Âge (ans)	RZV				Placebo				EV (IC à 95 %)
	N	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	n	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	
50 à 59	4	3491	0,024	0,006	103	3523	2,850	0,720	99,2 [68 ; 100]
69 à 69	3	2140	0,038	0,010	89	2165	2,823	0,705	98,7 [63,8 ; 100]
≥70	2	1709	0,024	0,006	60	1723	4,004	1,087	99,4 [37 ; 100]
Total	9	7340	0,028	0,007	252	7411	3,110	0,796	99,1 [86,2]

Tableau 12 : Distribution des participants (de l'analyse groupée de l'étude ZOE-70) en fonction de l'âge et des scores évaluant les activités de la vie quotidienne d'après Curran et al., 2019 (69)

Âge (ans)	RZV				Placebo				EV (IC à 95 %)
	N	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	n	m	ZPBI sévérité	ZPBI fardeau	
70 à 79	19	6468	0,180	0,048	214	6552	4,261	1,130	95,8 [92,3 ; 99,3]
≥80	6	1782	1,353	0,381	67	1791	5,110	1,457	73,8 [69,5 ; 78,1]
Total	25	8250	0,434	0,116	281	8343	4,443	1,196	90,3 [88,5 ; 92,1]

Concernant les adultes ayant présenté un épisode de zona durant le suivi des études ZOE-50 et ZOE-70, **50 % des participants vaccinés et 65,2 % des participants du groupe placebo ont rapporté un score de plus de 7. Ainsi l'EV estimée sur la réduction de la douleur la pire ressentie était de 23 % (IC à 95 % : 22,4 ; 67,2).** En revanche, l'efficacité estimée sur la réduction de la douleur moyenne ressentie était supérieure, car elle était de 95 % (IC à 95 % : 19,4 ; 100). Dans l'Annexe 4 (cf. Tableau 50) les données concernant les scores de la pire douleur ressentie sont détaillées.

Concernant l'estimation des scores EQ-5D (placebo versus RZV), les auteurs ont effectué une estimation en utilisant des valeurs de référence des estimations de perte d'utilité durant un épisode aigu du zona. L'EV estimée était de 63,7 % chez les participants de l'étude ZOE-50, et de 21,1 % chez les participants de l'étude ZOE-70 (Données non présentées).

4.3.2.2. Efficacité vaccinale chez des adultes immunodéprimés ou présentant une comorbidité

Trois études complémentaires et non incluses dans la revue systématique de Mbinta et al. de 2022 (64) ont été identifiées lors de l'analyse de la littérature. Tout d'abord, un essai de phase III effectué par Bastidas et al. en 2019 (43) ayant évalué l'impact de la vaccination auprès des patients ayant reçu une greffe autologue de CSH. Les données sur l'EV dans cette population sont complétées par les résultats des analyses exploratoires présentées par Curran et al. en 2019 (69), puisque ces auteurs ont mesuré l'impact de l'immunisation sur la qualité de vie. L'analyse *post-hoc* de Dagnew et al. (47) en 2019, a ensuite évalué l'EV chez les patients de 18 ans et plus atteints d'une HM. Enfin, une étude rétrospective en 2022 (70), a évalué l'EV du vaccin RZV dans la prévention du zona chez les patients de 50 ans et plus présentant une maladie inflammatoire de l'intestin.

– Chez les personnes de 18 ans et plus ayant reçu une greffe autologue de CSH

Une étude multicentrique de phase III en simple insu effectuée par Bastidas et al. (43) a évalué l'EV du RZV chez des adultes ayant reçu une greffe autologue de CSH. Les participants ont reçu deux doses du vaccin (n = 922) ou deux doses du placebo (n = 924). La première dose a été administrée 50 à 70 jours après la greffe, et la seconde dose un à deux mois après l'administration de la première dose. Les participants ont été suivis jusqu'à un minimum de 13 mois après la deuxième dose.

Le risque de zona a été évalué en fonction des HR relevés dans les deux groupes de l'étude. **La protection du vaccin chez les patients ayant reçu une greffe autologue de CSH était de 68,2 % (IC à 95 % : 55,6 ; 77,5 %)**, avec une EV légèrement plus élevée¹¹ chez ceux de 18 à 49 ans (EV : 72 % [39 ; 88 %]).

¹¹ Tableau 4 des Annexes de l'étude de Bastidas *et al.*

Dans une étude *post-hoc* de survie, Bastidas et al. ont également estimé les HR du premier épisode de zona à partir d'un modèle de Cox. **Au cours de deux premières années de suivi, le HR du premier épisode était de 0,32 (IC à 95 % : 0,22 ; 0,43). Après les deux premières années, le HR n'était pas statistiquement significatif : 0,79 (IC à 95 % : 0,23 ; 2,72, p = 0,71).** Cela signifierait que les patients ayant une greffe de CSH ne seraient plus protégés après deux ans suivant la vaccination (43). Il est important de noter que ces résultats correspondent à des analyses exploratoires. En conséquence, le HR obtenu pourrait ne pas montrer une différence statistiquement significative due notamment à un manque de puissance statistique.

En 2019, Curran et al. (71) ont effectué une sous étude de la cohorte de participants ayant reçu une greffe autologue de CSH (voir ci-dessus). Les auteurs ont évalué l'efficacité du vaccin RZV sur la qualité de vie. Les participants ont été répartis en deux groupes (1 : 1), un groupe recevant deux doses de RZV (n = 870) et l'autre groupe recevant deux doses de placebo (n = 851), à 1 ou 2 mois d'intervalle. La cohorte modifiée totale comprenait 184 participants ayant présenté un épisode de zona, dont 49 ont été vaccinés avec RZV et 135 ont reçu deux doses du placebo.

Afin d'estimer le fardeau de la maladie, des questionnaires portant sur la qualité de vie ont été utilisés : le SF-36 et l'Euro-QoL-5, au départ, un mois et un an après la deuxième dose et pendant les épisodes soupçonnés de zona. Pour ce dernier, l'évaluation de la douleur a aussi été effectuée par le ZPBI. Les scores moyens de la douleur la plus sévère ainsi que le score moyen d'activité quotidienne étaient inférieurs chez les vaccinés par rapport au groupe placebo (cf. Annexe 4, Tableau 51) : 47,7 % des patients vaccinés ont signalé un score de sept ou plus, inférieur au taux enregistré dans le groupe placebo (68,8 %). **L'EV établie (données non présentées) était de 30,6 % (IC à 95 % : 6,7 ; 51,8 %).**

Les proportions de douleurs moyennes étaient de 22,7 % et de 44 % chez les vaccinés et non-vaccinés. **L'efficacité sur la réduction du score moyen de la douleur la plus sévère (données non présentées) était estimée à 48,4 % (IC à 95 % : 11,9 ; 71,7 %).**

En outre, les scores de qualité de vie issus du SF-36 étaient plus élevés chez les vaccinés que chez les non-vaccinés, notamment, pour la douleur physique (p = 0,0035) et le fonctionnement social (p = 0,0046). Enfin, le score d'utilité EQ-5D était significativement plus élevé dans le groupe vacciné par rapport au placebo (p = 0,0021). **L'estimation de l'EV globale sur la réduction du fardeau de la maladie était de 82,5 % (IC à 95 % : 73,6 ; 91,4 %).** En ce qui concerne l'efficacité du vaccin RZV sur la perte de qualité de vie associée aux activités quotidiennes, une réduction des interférences au détriment de la vie quotidienne chez les vaccinés a également été observée, car l'efficacité estimée était de 82,8 % (IC à 95 % : 73,3 ; 92,3 %) (cf. Tableau 13).

Tableau 13 : Efficacité vaccinale selon les scores ZPBI (sévérité et fardeau de la maladie) d'après Curran et al., 2019 (71)

Âge	RZV (n = 870)				Placebo (n = 851)				EV	IC à 95 %
	n	N	ZPBI sévérité de la maladie	ZPBI fardeau de la maladie	N	N	ZPBI sévérité de la maladie	ZPBI fardeau de la maladie		
Selon le score ZPBI — Douleur la plus sévère										
18 — 49 ans	9	213	3,779	1,911	29	212	20,769	11,544	83,4	63,4 ; 100
50 ans et plus	37	654	6,155	3,326	104	637	31,348	18,857	82,4	72,5 ; 92,3
Total	46	867	5,572	2,96	133	849	28,706	16,921	82,5	73,6 ; 91,4
Selon le score ZPBI — Interférence sur l'activité quotidienne										
18 — 49 ans	9	213	3,371	1,704	29	212	15,011	8,343	79,6	51,3 ; 100
50 ans et plus	37	654	3,908	2,112	104	637	21,355	12,846	83,6	73,9 ; 93,3

Âge	RZV (n = 870)				Placebo (n = 851)				EV	IC à 95 %
	n	N	ZPBI sévérité de la maladie	ZPBI fardeau de la maladie	N	N	ZPBI sévérité de la maladie	ZPBI fardeau de la maladie		
Total	46	867	3,776	2,007	133	849	19,77	11,654	82,8	73,3 ; 92,3

Trois et deux participants des groupes RZV et placebo ne présentaient pas de ZPBI évaluable et n'étaient donc pas inclus dans l'analyse. Chez les participants ayant présenté un épisode de zona confirmé : les scores ZPBI ont été calculés comme étant la zone sous la courbe du score de douleur la plus sévère du jour 0 au jour 182. Chez ceux sans épisode de zona confirmé : un score 0 a été attribué. Le fardeau et la sévérité de la maladie ont été calculés comme la somme du fardeau et de la sévérité (score ZPBI), divisés par le total de suivi en termes d'années.

– Chez les patients de 18 ans et plus atteints d'une hémopathie maligne

Dagnew et al. (47) ont effectué une analyse *post-hoc* d'un essai clinique multicentrique, phase III, en simple aveugle menée dans 77 centres (cf. 4.2.3 Réponses immunitaires du RZV chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus ou présentant des maladies chroniques). Les patients de 18 ans et plus atteints d'une HM ont été vaccinés (n = 283) avec deux doses de RZV espacées à un ou deux mois. Les auteurs ont rapporté un taux d'incidence de 8,5 pour 1 000 personnes-années dans le groupe vacciné, tandis que le taux d'incidence était de 66,2 pour 1 000 personnes-années dans le groupe placebo. **L'EV estimée était de 87,2 % (IC à 95 % : 44,3 ; 98,6, p = 0,0021) jusqu'à 13 mois post-vaccination.**

– Chez les patients de 50 ans et plus atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin

En 2022, une étude rétrospective a été menée auprès des personnes âgées de 50 ans et plus diagnostiquées avec une maladie inflammatoire de l'intestin (70). Les participants ont été classés en fonction de leur âge : de 50 à 60 ans (n = 7 008) et plus de 60 ans (n = 26 292). Au total, 4 875 adultes ont reçu deux doses du RZV (dont 4 220 âgés de 60 ans et plus). Le schéma de deux doses a été associé à un risque plus faible d'incidence de zona par rapport à la non-vaccination. **Dans le groupe de 50 à 60 ans, le HR était de 0 (IC à 95 % : 0 ; 0, p < 0,001) pour les trois sous-groupes de médicaments (c'est-à-dire, anti-TNF, vedolizumab et tofacitinib), et dans le groupe de 60 ans et plus, le HR était de 0,39 (IC à 95 % : 0,19 ; 0,8, p = 0,01).** En outre, les participants ayant reçu une seule dose de RZV n'ont pas enregistré une réduction statistiquement significative par rapport aux non-vaccinés (p = 0,415).

4.3.3. Comparaison de l'EV des vaccins contre le zona (RZV versus ZVL). Revue systématique avec méta-analyse de Tricco et al., 2018

Cette revue systématique visait à comparer les deux vaccins en utilisant une approche bayésienne (40) (cf. Annexe 4, Tableau 56). L'EV présentée ci-dessous correspond à une efficacité indirecte, ayant été calculée en tenant compte des cas confirmés, des cas suspects, des cas de zona ophtalmique et des DPZ par un diagnostic médical ou par des résultats de laboratoire (cf. Annexe 4, Tableau 54). En outre, une analyse de sensibilité a été effectuée afin d'évaluer la robustesse des résultats, elle a été limitée aux études de faible risque de biais. Une analyse en sous-groupes a été réalisée en fonction de l'âge (par exemple, 50 à 64 ans et 65 ans et plus), de l'état de santé (adultes immunocompétents et immunodéprimés (cf. Annexe 4, Tableau 55) et du sexe. Les autres catégories d'analyse comprenaient les antécédents d'infection antérieure par le virus du zona, le statut vaccinal (avec le vaccin vivant atténué) du sujet et le design des études (randomisées et non randomisées).

Vingt-deux études ont été incluses dans l'analyse statistique. Toutes les études ont été rédigées en anglais. Les études sélectionnées ont été publiées entre 1998 et 2017 : neuf en Amérique du Nord (33 %), cinq en Europe (19 %), deux en Asie (7 %) et onze dans d'autres pays. En moyenne, les études ont duré 30,9 mois (ET : 22,3 mois). Le plus fréquent des vaccins (70 %) était le vaccin vivant atténué

(ZVL) et le principal résultat évalué était le taux d'incidence du zona (81 %). Parmi les 22 essais contrôlés randomisés, 13 présentaient un risque de biais incertain dû à une génération inadéquate de séquences aléatoires (59 %) et 14 ne présentaient pas une assignation secrète appropriée (64 %). De plus, la majorité des études étaient financées par le secteur privé (95 %). Les biais des études sont décrits dans l'Annexe 4.

Les comparateurs incluent le ZVL, le RZV et le placebo. Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 14 et la Figure 27 (Risk Ratio) pour le zona, le zona ophtalmique et les DPZ.

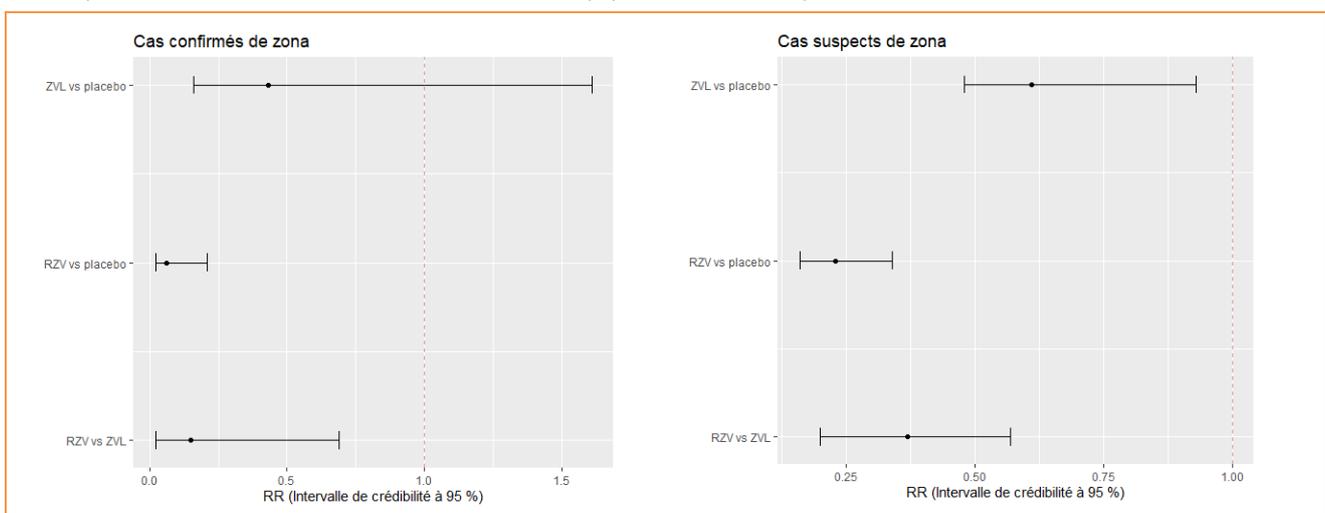
4.3.3.1. Diagnostic de zona établi par des examens médicaux ou par des analyses de laboratoire

Cinq essais contrôlés randomisés portant sur 90 605 adultes immunocompétents et immunodéprimés ont été inclus dans la méta-analyse en réseau. Le vaccin RZV a montré une EV supérieure au placebo (EV : 94 % [intervalle de crédibilité : 79 % ; 98 %]) et au vaccin ZVL (EV : 85 % [intervalle de crédibilité : 31 % à 98 %]), alors que ce dernier n'était pas statistiquement différent au placebo (EV : 57 % [intervalle de crédibilité : -61 ; 84]). Les résultats étaient similaires dans l'analyse de sensibilité restreinte aux adultes immunocompétents (cf. Annexe 4, Tableau 56).

Les données issues d'une analyse de sensibilité, portant sur quatre essais randomisés à faible risque de biais de génération de séquence aléatoire, n'ont pas montré de différence significative entre l'efficacité du RZV par rapport au ZVL (EV : 84 % [intervalle de crédibilité : -24 ; 99]) (cf. Annexe 4, Tableau 57). Les résultats issus de l'analyse *pairwise* n'ont montré aucune différence significative concernant l'EV des deux vaccins chez les personnes sans antécédent d'infection (EV : 84 % [intervalle de crédibilité : -27 ; 99]), bien que l'EV du RZV versus placebo soit supérieure (EV : 94 % [intervalle de crédibilité : 72 ; 99]) et que le vaccin ZVL ne présente pas de différence significative par rapport au placebo (EV : 61 % [intervalle de crédibilité : -334 ; 92]) (cf. Annexe 4, Tableau 58).

– Cas suspects du zona

Sept essais contrôlés randomisés portant sur 91 840 adultes immunocompétents et immunodéprimés ont été inclus dans cette analyse. **Le vaccin RZV était statistiquement supérieur au placebo (EV : 77 % [intervalle de crédibilité : 66 ; 84]) et au vaccin ZVL (EV : 63 % [intervalle de crédibilité 95 % : 43 ; 80]).** Ce dernier était statistiquement supérieur au placebo, avec un taux de 39 % (intervalle de crédibilité 95 % : 7 ; 52 %) (cf. Tableau 14).



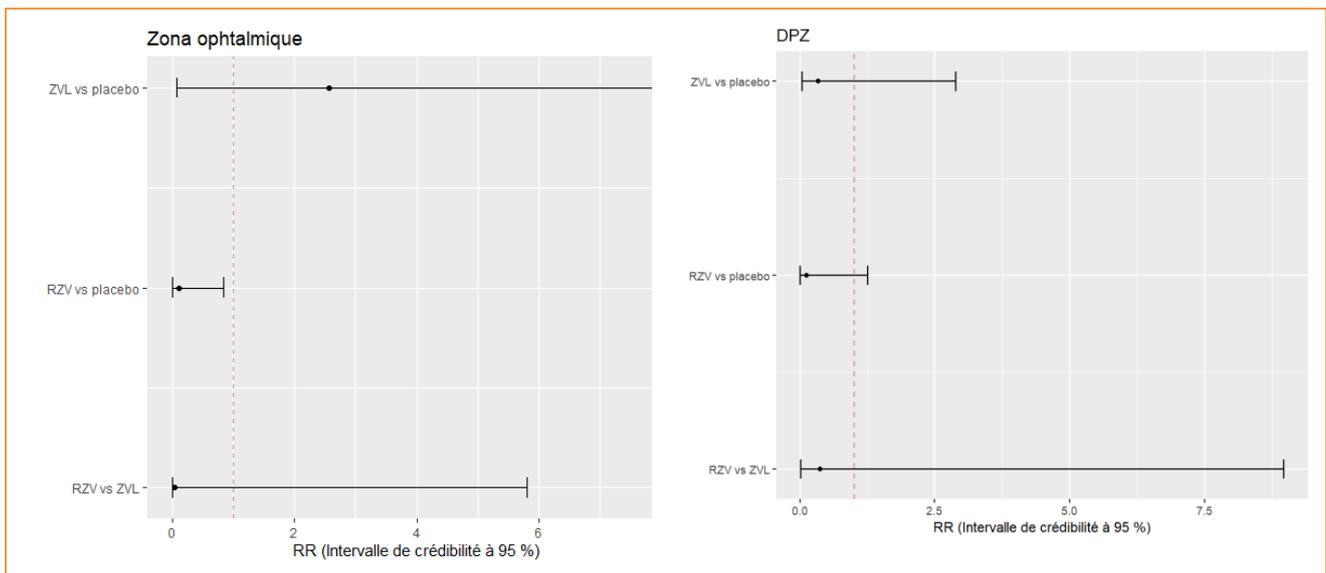


Figure 27 : Forest plot des résultats issus de la méta-analyse et de la méta-analyse en réseau. Réduction de cas de zona, de zona ophtalmique et de DPZ pour les vaccins RZV (vaccin à sous-unité recombinante avec adjuvant) et ZVL (vaccin vivant atténué).

Source : Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029> (40)

- Zona ophtalmique

Deux essais randomisés portant sur 14 209 adultes immunocompétents et immunodéprimés ont signalé des cas de zona ophtalmique ; aucune méta-analyse de réseau n'a ainsi été effectuée. Cependant, la méta-analyse par paires a montré que le RZV était statistiquement supérieur au placebo (EV : 88 % [intervalle de crédibilité : 16 ; 100 %]) et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le vaccin ZVL et le placebo (EV : -157 % [intervalle de crédibilité : -129 266 ; 92]).

- Douleurs post-zostériennes (DPZ)

Deux études randomisées avec 52 446 adultes immunocompétents ont enregistré des DPZ. La méta-analyse a montré une différence entre le RZV et le placebo statistiquement significative (EV : 87 % [intervalle de crédibilité : 65 % ; 96 %]). Le vaccin ZVL était également statistiquement supérieur par rapport au placebo (EV : 66 % [Intervalle de crédibilité : 49 % ; 79 %]) (cf. Tableau 14 et Figure 27).

Tableau 14 : Résumé des principaux résultats issus d'essais contrôlés randomisés (ITT) : méta-analyses et méta-analyses en réseau d'après Tricco et al., 2018 (40)

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (nombre de participants)	Groupe (nombre d'événements/Total)		EV (Intervalle de crédibilité à 95 %)
		Intervention	Contrôle	

Confirmation par laboratoire ou par dossier médical : 5 essais contrôlés randomisés, 90 605 participants, suivi moyen : 28 mois (2 à 44 mois)

RZV versus ZVL	-	-	-	85 (31 ; 98) *
RZV versus placebo	2 (29 311)	32/14 648	458/14 663	94 (79 ; 98) *
ZVL versus placebo	3 (61 294)	346/30 688	741/30 606	57 (-61 ; 84) *

Cas suspects de zona : 7 essais contrôlés randomisés, 91 840 participants, suivi moyen : 20 mois (2 à 44 mois)

RZV versus ZVL				63 (43 ; 80) *
----------------	--	--	--	----------------

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (nombre participants) de	Groupe (nombre d'événements/Total)		EV (Intervalle de crédibilité à 95 %)
		Intervention	Contrôle	
RZV versus placebo	2 (29 311)	150/14 648	643/14 663	77 (66 ; 84) *
ZVL versus placebo	5 (62 529)	597/31 307	1 000/31 222	39 (7 ; 52) *

Zona ophtalmique : 2 essais contrôlés randomisés, 14 209 participants, suivi moyen : 25 mois (2 à 60 mois)

RZV versus placebo	1 (13 900)	1/6 950	6/6 950	88 (16 ; 100) *
ZVL versus placebo §	1 (309)	1/207	0/102	-157 (-129 266 ; 92)

DPZ : 2 essais contrôlés randomisés, 52 446 participants, suivi moyen 26 mois (6 à 46 mois)

RZV versus placebo	1 (13 900)	4/6 950	28/6 950	87 (65 ; 96) *
ZVL versus placebo	1 (38 546)	27/19 270	80/19 276	66 (49 ; 79) *

*p<0,05 ; RZV : vaccin à sous-unité recombinante avec adjuvant ; ZVL : vaccin vivant atténué.

§ une seule étude a été incluse dans la comparaison

Conclusions :

- D'après la revue systématique avec méta-analyse de Mbinta et al., l'EV en vie réelle du vaccin Shingrix (issue de deux études) était de 79,3 %, tandis que la méta-analyse des études ayant évalué l'EV en vie réelle de Zostavax a établi une protection contre le zona de 45,9 % chez les adultes de 50 ans et plus.
- La protection induite par le ZVL a diminué de 60 % (lors de la première année suivant la vaccination) à 47 % après cinq ans post-vaccination. L'EV du RZV était de 75,5 % chez les participants ayant reçu le vaccin ZVL cinq ans auparavant, ce qui est supérieur à l'EV du ZVL durant la cinquième année post-vaccination (47 %).
- Dans la population présentant des comorbidités ou immunodéprimée, le vaccin RZV s'est avéré être plus efficace que le ZVL pour prévenir le zona (~70 % versus ~50 %).
- L'étude de suivi ZOE-LFTU a montré une EV du vaccin RZV de 81,6 %. À partir de la neuvième année, la protection contre le zona est passée à 73,2 %. Des études d'EV en vie réelle seront nécessaires pour établir une durée de protection conférée par le vaccin.
- Il semblerait que la vaccination avec RZV puisse améliorer la qualité de vie (réduction de la douleur) des personnes vaccinées (immunocompétentes et chez les personnes ayant reçu une greffe de CSH). Cependant, ces analyses étaient de caractère exploratoire.
- Le vaccin RZV a montré une efficacité supérieure à celle du placebo chez les personnes ayant reçu une greffe autologue de CSH : 68,2 % [55,6 ; 77,5 %]. Cependant, dans une analyse *post-hoc*, le HR n'était plus statistiquement significatif deux ans après la seconde dose. La protection diminue notamment au-delà des deux premières années suivant la vaccination. Il est à noter que ces résultats correspondent à des analyses exploratoires. En conséquence, le HR obtenu pourrait ne pas démontrer une différence statistiquement significative notamment pour cause d'un manque de puissance statistique.
- Le vaccin RZV a montré une réduction du risque du zona chez les personnes vaccinées âgées de 60 ans et plus atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin par rapport à celles non-vaccinées (HR : 0,39 [0,19 ; 0,80, p = 0,01]).

- La revue systématique avec méta-analyse en réseau de Tricco et al. a montré que le vaccin RZV était supérieur au ZVL pour la prévention de l'infection par le zona (cas confirmés et cas suspects). Cependant, il s'agit de comparaisons indirectes de l'EV des deux vaccins.

4.4. Tolérance et sécurité

Dans ce chapitre, l'analyse de la littérature avait pour objectif de compléter les données cliniques des deux vaccins contre le zona. Huit études ont été repérées (cf. Tableau 26) en fonction des titres et des résumés. Deux revues systématiques avec méta-analyse ont ensuite été incluses dans l'analyse de la tolérance et sécurité des deux vaccins. Il s'agit de la revue systématique de Tricco et al. (40) (cf. 4.3.3 Comparaison de l'EV des vaccins contre le zona (RZV versus ZVL). Revue systématique avec méta-analyse de Tricco et al., 2018, et de la revue systématique avec méta-analyse de Xia et al. en 2022 (72). Les deux publications ont comparé la sécurité des deux vaccins. Cependant, la publication de Tricco et al. compare les deux vaccins notamment sur les adultes immunocompétents vaccinés avec RZV, tandis que la revue de Xia et al. inclut une analyse plus robuste chez les adultes immunodéprimés ayant été vaccinés avec RZV. Afin de compléter les données sur la sécurité des vaccins, une section décrit les résultats concernant la sécurité du RZV lors de la co-administration avec d'autres vaccins.

4.4.1. Tolérance des vaccins contre le zona (RZV et ZVL) chez les adultes immunocompétents

Les résultats sur la sécurité des deux vaccins contre le zona issus de la revue systématique de Tricco et al. de 2018 sont présentés ci-dessous. La méthodologie de cette étude est décrite dans le chapitre de l'EV (cf. 4.3.3 Comparaison de l'EV des vaccins contre le zona (RZV versus ZVL). Revue systématique avec méta-analyse de Tricco et al., 2018.

– Événements indésirables locaux

Onze essais contrôlés randomisés (dont 92 431 vaccinés) ont été inclus dans la méta-analyse des événements indésirables (EI) aux sites d'injection (par exemple, rougeur ou gonflement). **Le vaccin RZV était statistiquement supérieur au ZVL (RR : 1,79 [intervalle de crédibilité : 1,05 ; 2,34])** et au placebo (RR : 5,63 [intervalle de crédibilité : 3,57 ; 7,29]). Le vaccin ZVL était également statistiquement supérieur au placebo (RR : 3,01 [intervalle de crédibilité : 1,89 ; 4,31]) (cf. Tableau 15). **En d'autres termes, le vaccin RZV est associé à une fréquence plus élevée d'EI locaux que le vaccin ZVL et le placebo.**

Le vaccin RZV était, toutefois, non statistiquement différent du ZVL dans les analyses supplémentaires : chez les adultes ne présentant aucun antécédent de zona (10 essais contrôlés randomisés), ou dans la méta-régression en réseau pendant la durée du suivi (11 essais contrôlés randomisés), ou dans l'analyse de sensibilité limitée aux essais contrôlés randomisés avec un faible risque de biais sur la génération de séquences aléatoires (six essais contrôlés randomisés), ou dans les analyses chez les adultes immunocompétents (six essais randomisés). Le Tableau 59 de l'Annexe 5 montre les données détaillées des analyses supplémentaires effectuées par les auteurs.

– Événements indésirables systémiques

Neuf essais contrôlés randomisés (dont 91 196 vaccinées) ont été inclus dans l'analyse de la méta-analyse en réseau (les EI étaient, par exemple, des réactions généralisées comme les céphalées et les myalgies). **Le vaccin RZV était statistiquement supérieur au placebo (RR : 2,28 [Intervalle de crédibilité à 95 % : 1,45 ; 3,65])** (cf. Tableau 15). Autrement dit, le RZV est associé à une fréquence plus importante d'EI systémiques que le placebo. En outre, les comparaisons indirectes n'ont montré aucune différence entre le vaccin RZV et ZVL (RR : 1,87 [0,88 ; 2,96]).

– Événements indésirables graves (EIG)

Huit essais contrôlés randomisés (comprenant 103 899 vaccinés) ont été inclus dans l'analyse de la méta-analyse en réseau pour évaluer les EIG des vaccins contre le zona. Aucune comparaison n'était statistiquement significative (RR RZV versus ZVL : 0,90 [0,68 ; 1,17]) (cf. Tableau 15).

– **Arrêts prématurés à cause d'EI**

Six essais contrôlés randomisés (dont 35 678 vaccinés) ont été inclus dans la méta-analyse en réseau. Aucune des comparaisons (directes et indirectes des OR et RR) n'était statistiquement significative (cf. Tableau 15).

– **Maladies à médiation immunitaire**

Deux essais contrôlés randomisés (portant sur 29 311 vaccinés) ont été inclus dans la méta-analyse. Aucune différence statistiquement significative entre le vaccin RZV et le placebo n'a été observée (cf. Tableau 15).

– **Décès**

Sept essais contrôlés randomisés (comprenant 102 718 adultes vaccinés) ont été inclus dans l'analyse. Aucune comparaison n'était statistiquement significative (cf. Tableau 15).

Tableau 15 : Analyse groupée des EI des vaccins RZV et ZVL d'après Tricco et al., 2018 (40)

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (N sujets)	Nombre d'événements		OR issu des comparaisons directes et indirectes (ICr 95)	RR (ICr 95 %)	
		Intervention	Contrôle		Comparaison directe	Comparaison indirecte
EI au site d'injection : 11 essais contrôlés randomisés, 92 431 sujets, durée moyenne de suivi 27 (5 à 42) jours						
RZV versus ZVL	-	-	-	3,42 (1,09 ; 12,50) (0,46 ; 29,40)*	-	1,79 (1,05 ; 2,34) (0,57 ; 2,51)*
RZV versus placebo	3 (29 499)	4 064/14 798	575/14 701	14,28 (5,39 ; 41,31)*	5,63 (3,57 ; 7,29)*	-
ZVL versus placebo	8 (62 932)	9 081/31 478	2 302/31 454	4,14 (2,14 ; 7,60)*	3,01 (1,89 ; 4,31)	-
Variance commune**	-	-	-	-	0,57 (0,19 ; 1,92)	0,57 (0,19 ; 1,91)
EI systémiques : 9 essais randomisés, 91 196 sujets, durée moyenne de suivi 29 (7 à 42) jours						
RZV versus ZVL	-	-	-	2,37 (0,85 ; 5,74) (0,45 ; 10,13)	-	1,87 (0,88 ; 2,96) (0,50 ; 3,61)
RZV versus placebo	3 (29 499)	4 064/14 798	575/14 701	2,97 (1,57 ; 6,96)*	2,28 (1,45 ; 3,65)*	-
ZVL versus placebo	6 (61 697)	48 387/30 859	4 530/30 838	1,27 (0,81 ; 2,70)	1,22 (0,83 ; 2,15)	-
Variance commune**	-	-	-	0,18 (0 ; 1,52)	0,19 (0 ; 1,56)	-
EIG : 8 essais contrôlés randomisés, 103 899 sujets, durée moyenne de suivi 9 mois (1 à 49)						
RZV versus ZVL	-	-	-	0,89 (0,67 ; 1,17) (0,60 ; 1,29)	-	0,90 (0,68 ; 1,17) (0,61 ; 1,28)
RZV versus placebo	2 (29 311)	1 842/14 648	1 900/14 663	0,97 (0,79 à 1,20)	0,97 (0,79 ; 1,19)	-

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (N sujets)	Nombre d'événements		OR issu des comparaisons directes et indirectes (ICr 95)	RR (ICr 95 %)	
		Intervention	Contrôle		Comparaison directe	Comparaison indirecte
ZVL versus placebo	6 (74 588)	590/37 281	1,08 (0,91 ; 1,32)	1,08 (0,91 ; 1,30)	-	-
Variance commune**	-	-	-	-	0 (0 ; 0,13)	0 (0 ; 0,13)

Arrêts prématurés en raison d'EI : 6 essais contrôlés randomisés, 35 678 sujets, durée moyenne de suivi 20 mois (8 à 34)

RZV versus ZVL	-	-	-	2,87 (0,09 ; 1 161,44) (0,07 ; 1 365,37)	-	2,82 (0,10 ; 96,63) (0,07 ; 97,83)
RZV versus placebo§	1 (188)	2/150	0/38	2,45 (0,13 ; 1 115,45)	2,42 (0,13 ; 111,64)	-
ZVL versus placebo	5 (35 490)	45/17 760	50/17 730	0,90 (0,40 ; 2,12)	0,19 (0 ; 2,39)	-
Variance commune**	-	-	-	0,20 (0 ; 2,33)	0,19 (0 ; 2,39)	-

Maladies à médiation immunitaire potentielle : 2 essais contrôlés randomisés, 29 311 sujets, durée moyenne de suivi 47 mois (45 à 48)

RZV versus placebo	2 (29 311)	170/14 648	194/14 663	0,86 (0,38 ; 2,38)	0,86 (0,39 à 2,34)	-
Variance commune**	-	-	-	-	0,06 (0 ; 2,94)	-

Décès : 7 essais contrôlés randomisés, 102 718 sujets, durée moyenne de suivi 26 mois (2 à 48)

RZV versus ZVL	-	-	-	0,97 (0,49 ; 2,15) (0,35 à 2,84)	-	0,97 (0,49 ; 2,10) (0,35 à 2,75)
RZV versus placebo	2 (29 311)	593/14 648	633/14 663	0,94 (0,54 ; 1,62)	0,94 (0,55 ; 1,60)	-
ZVL versus placebo	5 (73 407)	837/36 715	844/36 692	0,92 (0,58 ; 1,45)	0,97 (0,59 ; 1,43)	-
Variance commune**	-	-	-	-	0,03 (0 ; 0,88)	0,03 (0 ; 0,93)

ICr : Intervalle de crédibilité, *p<0,05 ; ** Variance commune entre les études ; § : une seule étude a été incluse dans la comparaison.

– Des études non incluses dans la méta-analyse en réseau

L'étude de Gruppig et al. en 2017 (52) a évalué la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel du vaccin RZV chez les adultes de 50 ans et plus (cf. 4.2 Immunogénicité chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus). Aucune différence de fréquence de survenue d'EI entre les deux groupes (vaccinés versus non-vaccinés précédemment) n'a été observée. L'EI local le plus fréquent était la douleur, tandis que l'EI systémique le plus fréquent signalé était la fatigue (cf. Tableau 60, en Annexe 5). Dans les 30 jours qui ont suivi la vaccination, 130 participants ont signalé

un total de 208 EI non sollicités, et 19 participants ont présenté un symptôme non sollicité de grade III. Il n'y a eu aucune différence cliniquement pertinente entre les deux groupes d'étude concernant les événements non sollicités. Un total de 9 EIG a été rapporté chez 8 participants, dont aucun n'a été considéré comme lié à la vaccination par les investigateurs. Pendant l'étude, aucun décès n'a été signalé et aucun cas de zona ou de maladies à médiation immunitaire n'a été signalé.

4.4.2. Sécurité et tolérance de la co-administration des vaccins contre le zona avec d'autres vaccins

Cette section présente les résultats de la co-administration du vaccin RZV contre le zona avec d'autres vaccins afin de compléter les données sur la sécurité du vaccin RZV décrites précédemment dans ce chapitre. Cinq publications ont été identifiées. Il est important de noter que ces études n'ont pas été incluses dans les revues systématiques avec méta-analyses évaluant la sécurité des vaccins. Les détails de ces essais cliniques sont présentés dans le chapitre 4.2 Immunogénicité du vaccin Shingrix (RZV)

Cinq études ont évalué l'immunogénicité et la tolérance de la co-administration du vaccin RZV avec des vaccins contre la grippe, le pneumocoque, le dTca et la Covid-19. Les caractéristiques d'administration du vaccin, de la population et du suivi sont présentées dans le chapitre 4.2.2.4 Administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins. Les études décrites ci-dessous ont comparé deux groupes d'intervention. D'abord, le groupe Co-Ad correspond à la cohorte de personnes ayant reçu la première dose du vaccin RZV et un autre vaccin (contre la grippe, le pneumocoque, la Covid-19, etc.) de façon concomitante. Après cela, les participants du groupe Co-Ad ont reçu la deuxième dose du vaccin RZV conformément au schéma vaccinal. Les participants du groupe Contrôle ont reçu de manière séquentielle les deux vaccins. Par exemple, ils ont reçu un vaccin contre la grippe, ou contre le pneumocoque le jour 0, puis ont reçu la première dose du RZV à M2 et la seconde dose à M4. À l'exception de l'étude évaluant la co-administration du vaccin RZV avec le vaccin mRNA-1273, car la première dose du RZV a été administrée deux semaines après la dose de rappel du mRNA-1273.

– Co-administration du vaccin RZV et du VPC13 (vaccin contre le pneumocoque) (53) :

Dans l'ensemble (Co-Ad : 449, Contrôle : 463), **l'EI local le plus signalé était la douleur par les deux groupes d'intervention (Co-Ad : 83,2 % ; Contrôle : 84,1 %)**. La douleur de grade III était plus importante chez les personnes ayant reçu les deux vaccins de façon simultanée par rapport au groupe contrôle (14 % versus 1,9 %). Les événements tels que le gonflement et la rougeur étaient semblables dans les deux groupes. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre le Co-Ad et le groupe contrôle quant à la fréquence des EI généraux sollicités après la deuxième dose de RZV.

Au cours des 30 jours suivant la vaccination, la proportion des EIG et des maladies à médiation immunitaire était similaire entre les deux groupes d'intervention. Aucun des EI ou des maladies à médiation cellulaire n'a été considéré comme étant lié à la vaccination (cf. Annexe 5, Tableau 61). La fréquence des EIG non sollicités (y compris les décès) était semblable dans les deux groupes. Aucune grossesse n'a été enregistrée pendant l'étude.

– Co-administration du vaccin RZV et du VPP23 (vaccin contre le pneumocoque) (54) :

Au total, 429 participants ont reçu l'administration des deux vaccins de façon concomitante et 431 ont reçu deux doses de placebo et une dose du vaccin VPP23 (cf. 4.2.2.4 Administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins). **Les participants du groupe Co-Ad ont enregistré une fréquence plus importante d'EI locaux (84,1 %) par rapport au groupe vacciné uniquement avec VPP23 (41,3 %)**. La durée médiane des symptômes était de quatre jours ou moins. La douleur était l'EI le plus signalé dans les deux groupes après la première dose (77,3 % versus 68,7 %) avec une légère diminution suivant l'administration de la seconde dose (71,6 % versus 69,9 %). Le taux d'EI généraux était plus

important chez les participants ayant reçu les deux vaccins conjointement par rapport au groupe contrôle (64,4 % versus 37 %). La myalgie était l'EI le plus signalé dans le groupe Co-Ad après l'administration de la première dose du vaccin RZV et du vaccin VPP23 (43,8 %), tandis que 20,2 % des participants vaccinés uniquement avec VPP23 ont enregistré cet EI.

Les EI non sollicités ont été signalés jusqu'à 30 jours suivant la vaccination, avec une incidence similaire entre les deux groupes (30,6 % versus 32,3 %). De plus, 7,9 % et 6,5 % des EI non sollicités considérés comme liés à la vaccination ont été enregistrés respectivement dans le groupe Co-Ad et dans le groupe placebo. Chaque groupe a enregistré deux décès et une maladie à médiation immunitaire potentielle. Les maladies à médiation immunitaire potentielles signalées étaient la sarcoïdose dans le groupe Co-Ad et la colite ulcéreuse dans le groupe contrôle. Les participants du groupe Co-Ad et du groupe Contrôle ont enregistré des EIG, dont aucun n'était considéré comme lié à la vaccination (cf. Annexe 5, Tableau 62). Aucun décès n'a été considéré comme étant lié à la vaccination.

– Co-administration du vaccin RZV et du IIV4 (vaccin contre la grippe saisonnière) (55) :

Au total, 7 960 participants ont été suivis lors de l'essai clinique de Schwarz et al. dont 396 ont reçu la co-administration des deux vaccins (groupe Co-Ad) cf. 4.2.2.4. Administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins). **Un taux plus élevé d'EI locaux a été observé chez les participants ayant reçu les deux vaccins (60,9 %) par rapport à ceux ayant reçu le vaccin antigrippal seul (33,6 %). Le groupe Co-Ad a également signalé une fréquence plus importante d'EI de grade III (8,8 %) par rapport au contrôle (2,7 %).** La fatigue, la myalgie, la céphalée et les frissons étaient les réactions générales les plus observées après la première dose du vaccin RZV, qu'elle ait été administrée avec ou sans IIV4. La plupart des réactions générales sollicitées dans les deux groupes étaient de grade I ou II, et la majorité était résolue dans les quatre jours suivant la vaccination. Dans l'ensemble, la réactogénicité locale et générale était plus élevée pour le vaccin RZV que pour le vaccin IIV4.

Au total, 356 participants ont enregistré un EI non sollicité (dont 194 du groupe Co-Ad et 162 du groupe contrôle). Parmi ceux-ci, 23 EI ont été signalés dans le groupe Co-Ad (dont un participant ayant présenté un acouphène de grade III) et 30 EI dans le groupe contrôle (dont un sujet avec une rougeur au point d'injection de grade III et un sujet avec des sueurs nocturnes de grade III). Ces EI ont été considérés comme liés à la vaccination par l'investigateur. Soixante-trois EIG, quatre maladies à médiation immunitaire (myasthénie grave, polyarthrite rhumatoïde, paralysie du septième nerf et psoriasis) et trois décès sont survenus dans le groupe Co-Ad. Soixante EIG, deux maladies à médiation immunitaire (paralysie des cordes vocales et colite ulcéreuse) et cinq décès ont été enregistrés dans le groupe contrôle. La majorité des décès est survenue jusqu'à 90 jours suivant l'administration de la deuxième dose du vaccin RZV. Aucun EIG ou maladie à médiation immunitaire ou décès n'a été considéré comme lié à la vaccination par l'investigateur.

Trois cas présumés de zona ont été signalés au cours de l'étude : parmi ceux-ci, un a été observé dans le groupe Co-Ad 238 jours après la seconde dose du vaccin RZV, et deux dans le groupe contrôle.

– Co-administration du vaccin RZV et dTca (vaccin contre la diphtérie, tétanos et coqueluche) (56) :

Strezova et al., en 2019, ont évalué la sécurité et la tolérance du vaccin RZV lorsqu'il est administré avec un vaccin dTca (cf. 4.2.2.4. Administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins). Au total, 830 adultes ont été suivis douze mois après l'administration des vaccins, dont 412 du groupe Co-Ad et 418 du groupe Contrôle. L'EI local sollicité le plus fréquent après la vaccination était la douleur, signalée respectivement par 83,3 % (8,4 % de grade III), et par 85,4 % (9,2 % de grade III) des participants du groupe Co-Ad (n = 407) et du groupe Contrôle (n = 412). La durée médiane des symptômes locaux

sollicités était de trois jours. L'EI sollicité le plus courant était la myalgie suivie de la fatigue. À titre d'exemple, la myalgie a été signalée respectivement par 55,8 % (grade III : 6,6 %) et 59 % (grade III : 7,8 %) chez les participants du groupe Co-Ad et chez les participants du groupe Contrôle. La fatigue a été déclarée par 45,7 % (grade III : 7,4 %) et 46,6 % (grade III : 6,6 %) chez les participants du groupe Co-Ad et du groupe Contrôle, respectivement. La durée médiane de ces EI était de 2 jours.

Dans les 30 jours suivant la vaccination, 105 (25,5 %) et 118 (28,2 %) des participants du groupe Co-Ad et du groupe Contrôle ont signalé des EI non sollicités. De ce nombre, 27 et 31 ont présenté des EI non sollicités comme étant liés à l'intervention. Il s'agissait d'un prurit au point d'injection de grade III, et d'une syncope de grade III dans le groupe Co-Ad, et d'une infection virale des voies respiratoires supérieures de grade III, ainsi que d'une toux de grade III dans le groupe contrôle.

Lors de la période de l'étude, 21 (soit 5,1 %) et 31 (7,4 %) participants du groupe Co-Ad et du groupe Contrôle ont déclaré des EIG (cf. Annexe 5, Tableau 63). Aucun EIG n'a été considéré comme étant lié à la vaccination par l'investigateur. Au cours de l'étude, 4 décès sont survenus dans chaque groupe d'étude, dont aucun n'a été considéré comme lié à la vaccination. Aucune maladie à médiation immunitaire n'a été signalée jusqu'à la fin de l'étude.

– **Co-administration du vaccin RZV et du vaccin ARNm-1273 (dose de rappel contre la Covid-19) (57)**

L'essai clinique multicentrique effectué par Naficy et al. a évalué la co-administration du vaccin RZV avec le vaccin ARNm-1273 (cf. 4.2.2.4 Administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins). Les deux groupes d'études ont constaté une fréquence similaire d'EI locaux après l'administration du vaccin mRNA-1273 ou du vaccin RZV. L'EI local sollicité le plus fréquent était la douleur au point d'injection. Une fréquence plus importante a été constatée chez ceux ayant reçu les deux vaccins de manière simultanée (70,8 % versus 63,7 %). La myalgie a été l'EI systémique le plus rapporté, notamment au sein du groupe Co-Ad (64 % versus 57,7 %). Le taux de fatigue (30 %) et de céphalées (50 %) enregistré était similaire dans les deux groupes. Toutefois, l'arthralgie était plus élevée chez les personnes du groupe Co-Ad (30,30 %) que chez celles ayant reçu une dose de rappel du vaccin ARNm-1273 (22,4 %). La fièvre était également plus importante chez les personnes ayant reçu les deux vaccins de façon concomitante (10,1 %) par rapport à celles ayant été vaccinées avec le vaccin mRNA-1273 (5,1 %) ou ayant reçu la première dose du vaccin RZV de façon séquentielle (3,8 %).

Bien que le taux d'EI non sollicités soit similaire dans les deux groupes (Co-Ad et Contrôle), la fatigue (18 % versus 11,8 %), la diarrhée (15 % versus 9,9 %) et la douleur abdominale (7,9 % versus 4,8 %) étaient plus importantes dans le groupe Co-Ad que dans le groupe de comparaison. De plus, 4 % des participants du groupe Co-Ad et du groupe Contrôle ont enregistré un EI non sollicité comme étant lié à la vaccination. Parmi ces EI, il a été observé, la céphalée (1,4 % et 1,5 %), la fatigue (1,1 %, < 1 %), la diarrhée (1,5 % et 0 %), l'arthralgie (< 1 %, 1,8 %) et la myalgie (< 1 % et 1,1 %) pour les groupes Contrôle et Co-Ad. Sept participants du groupe Contrôle (2,6 %) et quatre du groupe Co-Ad (1,5 %) ont signalé des EI non sollicités de grade III, dont l'embolie pulmonaire et l'arthralgie chez un participant du groupe Contrôle, et la douleur abdominale et la diarrhée chez un participant du groupe Co-Ad.

Cinq participants du groupe Contrôle et six du groupe Co-Ad ont rapporté un EIG. Un participant présentant des antécédents d'hyperlipidémie et de tabagisme, et ayant reçu la dose de rappel du vaccin ARNm-1273 a présenté une embolie pulmonaire, trois jours après l'administration du vaccin (et avant de recevoir la première dose du vaccin RZV). L'investigateur a conclu qu'il s'agissait d'un EI lié temporellement à la vaccination. Les vaccins ultérieurs ont été arrêtés pour cette raison. Aucun autre arrêt n'a été constaté au cours du suivi.

Trois participants du groupe Contrôle et deux du groupe Co-Ad ont signalé un EI présentant un intérêt particulier, dont un était l'embolie pulmonaire décrite ci-dessus. Un EI était associé à une hépatite chronique chez un participant du groupe Co-Ad présentant des antécédents de rosacée et d'hypothyroïdie, et apparue au 36e jour après l'administration de la deuxième dose du vaccin RZV. L'investigateur a jugé que cet événement n'était pas lié aux vaccins de l'étude. Le participant a été perdu de vue, et en raison des informations limitées disponibles, y compris les résultats de la biopsie du foie, le comité de sécurité hépatique de GSK a ensuite jugé que l'événement était probablement une lésion hépatique médicamenteuse avec des caractéristiques auto-immunes. Cependant, l'évaluation de la causalité a été revue par le promoteur, et celle-ci a été considérée comme étant liée aux deux vaccins de l'étude.

Un participant de chaque groupe a rapporté une maladie à médiation cellulaire, dont une vascularite cutanée (aucune biopsie de peau n'a été effectuée) chez un participant du groupe Contrôle. Elle est apparue le 10e jour après l'administration du vaccin ARNm-1273 et disparue spontanément avant l'administration de la première dose du vaccin RZV. L'investigateur a associé cet EI au vaccin ARNm-1273. Dans le groupe Co-Ad, un participant a signalé une goutte. Toutefois, aucune autre information sur cet événement n'a été décrite dans l'étude ou dans les annexes.

Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude.

4.4.3. Tolérance chez les adultes immunodéprimés vaccinés avec RZV

Les données présentées ci-dessous correspondent aux résultats de la sécurité du vaccin chez les sujets immunodéprimés et vaccinés avec RZV, ce qui complète les données décrites dans les sections précédentes. En conséquence, il est décrit ci-dessous les résultats issus de la revue systématique avec méta-analyse en réseau de Xia et al. en 2022 (72). Les maladies incluses dans l'analyse de la sécurité du vaccin RZV étaient le cancer des organes solides, les cancers hématologiques, la greffe de CSH, l'infection par le VIH ou le Sida, l'insuffisance rénale terminale, le déficit immunitaire congénital, ainsi que les maladies auto-immunes (rhumatismes, maladies infectieuses).

Chaque étude a été évaluée en fonction de sa validité interne (par exemple, l'analyse des biais de sélection, des informations et de confusion) et de sa validité externe (c'est-à-dire, la généralisation des résultats de l'étude) à l'aide de l'outil *Cochrane Risk of Bias*. Les auteurs ont utilisé une évaluation *pairwise* pour évaluer la sécurité des vaccins, car il n'y a pas de classification homogène ou générale des EI. Une valeur $p > 0,05$ du test d'hétérogénéité a été prise en compte comme indiquant une absence d'hétérogénéité, et une analyse de sensibilité a été utilisée pour exclure les études de faible qualité. L'analyse des études a également été effectuée avec un modèle d'effets aléatoires $I^2 \geq 40\%$. Une analyse de sensibilité a été effectuée afin d'évaluer la stabilité des résultats, et le test d'egger a été utilisé pour évaluer les biais de publication. Cette étude comporte 17 essais cliniques et 19 études de cohorte. À la différence de la revue systématique de Tricco et al. en 2018, le calcul des paramètres a été basé sur une approche fréquentiste.

Dans le Tableau 64 de l'Annexe 5, les études incluses pour l'analyse de la sécurité du vaccin RZV sont décrites.

– Événements indésirables locaux

Les sujets immunodéprimés vaccinés avec RZV ont enregistré un taux plus élevé de rougeur (RR : 35,69 [19,14 ; 66,57]), de gonflement (RR : 18,63 [10,20 ; 34,02]) et de douleur que ceux ayant reçu le placebo. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les sujets immunocompétents et les sujets immunodéprimés ($p = 0,59$). Le Tableau 16 présente les RR et les IC à 95 % des EI locaux pour chaque étude incluse dans la méta-analyse.

Tableau 16 : EI locaux chez les personnes immunodéprimées ayant reçu le vaccin RZV d'après l'Annexe 12 de Xia et al., 2022 (72)

Étude	RZV		Placebo		RR	IC à 95 %	Poids commun (%)	Poids aléatoire (%)
	EI	Total	EI	Total				

Rougeur au site d'injection

EB 2015	28	73	0	48	37,61	2,35 ; 601,69	0,8	0,7
AB 2019	301	901	9	892	33,11	17,17 ; 63,84	12,1	12,1
PV 2019	40	112	0	110	79,56	4,95 ; 1 277,93	0,7	0,7
Effet commun	-	1 086	-	1 050	35,69	19,41 ; 66,57	13,6	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	34,83	18,69 ; 64,91	--	13,4

Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,83

Gonflement au site d'injection

ES 2014	6	30	0	30	13	0,77 ; 220,8	0,8	0,8
EB 2015	20	73	0	48	27,05	1,68 ; 436,91	1	0,9
AB 2019	168	901	9	892	18,48	9,51 ; 35,9	15,1	14,9
PV 2019	18	112	1	110	17,68	2,4 ; 130,16	1,7	1,7
Effet commun	-	1 116	-	1 080	18,63	10,2 ; 34,02	18,6	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	18,44	10,11 ; 33,63	--	18,3

Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,99

Douleur au site d'injection

ES 2014	6	30	7	30	3,86	1,99 ; 7,46	1,1	5
EB 2015	20	73	6	48	7,89	3,73 ; 16,69	1,1	4
AB 2019	168	901	83	892	9,02	7,33 ; 11,09	12,9	25,3
PM 2019	18	112	7	110	12,63	6,13 ; 26,01	1,1	4,3
Effet commun	-	1 116	-	1 080	8,84	7,34 ; 10,64	16,2	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	7,81	5,05 ; 12,09	--	38,6

Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,52

– Événements indésirables systémiques

Une incidence plus importante de fatigue (RR : 2,29 [1,60 ; 3,29]), de myalgie (RR : 3,39 [2,17 ; 5,28]), de céphalée (RR : 2,09 [1,40 ; 3,11]) et de symptômes gastro-intestinaux (RR : 1,28 [1,11 ; 1,47]) a été observée dans le groupe RZV que dans le groupe placebo (cf. Tableau 17). En outre, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les sujets immunocompétents et les sujets immunodéprimés ($p > 0,05$).

Tableau 17 : EI systémiques chez les personnes immunodéprimées ayant reçu le vaccin RZV d'après l'Annexe 12 de Xia et al., 2022 (72)

Étude	RZV		Placebo		RR	IC à 95 %	Poids commun (%)	Poids aléatoire (%)
	EI	Total	EI	Total				
Fatigue								
ES 2014	18	30	10	30	1,80	1 ; 3,23	8,2	10,2
EB 2015	55	73	14	48	2,58	1,63 ; 4,09	13,9	16,5
Effet commun	-	103	-	78	2,29	1,60 ; 3,29	22,2	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	2,25	1,57 ; 3,23	--	26,7
Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,34								
Myalgie								
ES 2014	21	30	8	30	2,62	1,39 ; 4,97	12,3	15,4
EB 2015	54	73	9	48	3,95	2,16 ; 7,22	16,6	17,1
Effet commun	-	103	-	78	3,39	2,17 ; 5,28	28,9	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	3,25	2,10 ; 50,5	-	32,5
Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,36								
Céphalée								
ES 2014	13	30	6	30	2,17	0,95 ; 4,94	0,8	0,8
EB 2015	47	73	15	48	2,06	1,31 ; 3,24	2,3	2,6
Effet commun	-	103	-	78	2,09	1,40 ; 3,11	3,1	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	2,08	1,40 ; 3,10	--	3,4
Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,92								
Symptômes gastro-intestinaux								
ES 2014	10	30	4	30	2,50	0,88 ; 7,1	1,3	1,6
EB 2015	28	73	11	48	1,67	0,92 ; 3,03	4,4	4,8
AB 2019	238	901	183	892	1,29	1,09 ; 1,52	61,6	59,8
PV 2019	51	112	49	110	1,02	0,76 ; 1,37	16,6	20,2

Étude	RZV		Placebo		RR	IC à 95 %	Poids commun (%)	Poids aléatoire (%)
	EI	Total	EI	Total				
Effet commun		1 116	-	1 080	1,28	1,11 ; 1,47	83,9	--
Effet aléatoire	-	-	-	-	1,26	1,04 ; 1,52	--	86,5

Hétérogénéité I2 : 0 % ; t = 0 ; p = 0,21

– Événements indésirables graves et décès

Il n'existe aucune différence statistique entre le vaccin RZV et le placebo en ce qui concerne les EIG (RR : 1,00 [0,89 ; 1,12]) (cf. Figure 28) et le décès (RR : 0,97 [0,92 ; 1,03]) (cf. Figure 29). Aucune différence statistiquement n'a été observée entre les adultes immunocompétents et les adultes immunodéprimés ($p > 0,10$).

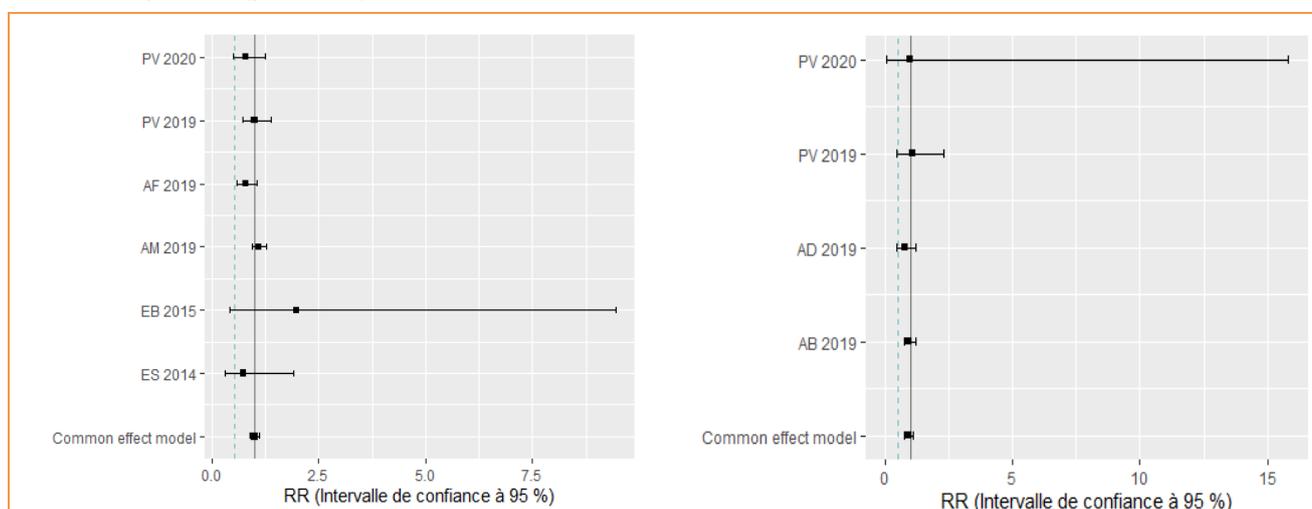


Figure 28 : Risques relatifs des EIG dans les groupes vaccinés avec RZV versus le groupe placebo

Figure 29 : Risques relatifs de décès dans les groupes vaccinés avec RZV versus le groupe placebo

Source : Annexe 12. Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2022 ;13:978203. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.978203> (72)

4.4.4. Sécurité post-autorisation sur le marché du vaccin Shingrix

La sécurité du vaccin RZV est régulièrement révisée depuis 2017. Ainsi, d'après trois publications, deux EI ont notamment été signalés : une paralysie faciale périphérique et un syndrome de Guillain-Barré (SGB). Tout d'abord, ces EI ont été signalés dans une étude de cohorte prospective multicentrique menée aux États-Unis chez des adultes de 50 ans et plus (73).

Une cohorte de comparaison historique des adultes de 60 ans et plus ayant été vaccinés avec ZVL (entre janvier 2013 et décembre 2017) a été utilisée. En outre, le risque post-vaccinal des personnes vaccinées avec RZV a été comparé au risque des personnes non vaccinées contre le zona. Au total, 647 833 doses de RZV (403 522 premières doses, 243 785 deuxièmes doses, 496 troisièmes doses et 30 quatrièmes doses) et 732 152 doses de ZVL (cohorte historique) ont été administrées. Dans les deux groupes (ZVL et RZV), la distribution du sexe et le profil de comorbidité étaient similaires. Pourtant, les patients ayant reçu le vaccin RZV présentaient une fréquence légèrement plus élevée de certaines maladies, comme l'hypertension artérielle.

Un risque plus élevé de SGB et de paralysie faciale périphérique a été observé dans le groupe RZV par rapport au groupe ZVL. **Le RR de SGB était de 5,25 (p = 0,02), et est apparu dans le deuxième point temporel de l'analyse.** La paralysie faciale périphérique est apparue au cinquième point d'analyse (RR : 1,51, p = 0,03). L'analyse effectuée à la fin du suivi a montré que le risque pour le SGB et la paralysie faciale périphérique était inférieur, car le RR pour le SGB était de 1,24 (p = 0,03) et pour la paralysie faciale périphérique de 0,90 (p = 0,03). Il faut noter que le RR pour le SGB n'a pas été ajusté par âge, par sexe ou par pathologie. Les vaccinés avec RZV ont présenté des EI statistiquement plus importants que les non-vaccinés : goutte (RR : 1,08 [1,01 ; 1,14]), EI systémiques (RR : 1,17 [1,10 ; 1,24]), EI locaux (RR : 2,75 [2,14 ; 3,54]).

Goud et al. en 2021 ont évalué le risque de SGB chez les adultes vaccinés avec RZV dans une étude de cohorte rétrospective (74). L'incidence de SGB dans deux groupes sur la période d'octobre 2017 jusqu'au 31 mars 2019 a été estimée : chez les sujets vaccinés avec RZV comparativement aux sujets vaccinés avec ZVL. En outre, une seconde analyse de séries de cas auto appariés (CAA) a été effectuée à partir des cas confirmés par des dossiers médicaux. Au total, 1 318 004 doses de RZV (soit 849 397 adultes vaccinés) et 1 817 099 doses de ZVL (soit 1 817 099 adultes vaccinés) ont été administrées. **Après l'ajustement pour l'âge et le sexe, le risque de SGB chez les sujets vaccinés avec RZV était deux fois plus élevé par rapport au ZVL (RR : 2,35 [1,01 ; 5,41] p = 0,047).**

– Analyse des cas auto appariés

Sur l'ensemble des sujets vaccinés avec RZV éligibles, 13 cas de SGB ont été identifiés à partir des données de remboursement de Medicare. Une première analyse a identifié un risque accru de SGB au cours de la période de risque (de 1 à 42 jours après la première ou deuxième dose), et 8 (entre le jour 43 et le jour 143 post-vaccination) pendant la période de contrôle (RR : 4,30 [1,76 ; 10,53], p = 0,001). Il a été constaté qu'il y avait 6,47 cas supplémentaires de SGB dans le groupe de la période de risque par rapport à la période de contrôle (IC à 95 % : 2,50 ; 10,45, p = 0,001) par million de doses.

Les auteurs ont conclu que 5,08 cas supplémentaires seraient attendus par million de doses du vaccin (IC à 95 % : 1,04 ; 9,11, p = 0,01). Il semble que le risque soit plus important après l'administration de la première dose du vaccin RZV (RR : 7,72 [3,39 ; 17,60], p 0,01).

En 2022, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a évalué les bénéfices et les risques associés à la vaccination des adultes immunocompétents âgés de 50 ans et plus avec le vaccin RZV par rapport à l'absence de vaccination (34). Les recommandations de l'ACIP de 2018 ont comparé des estimations projetées de cas évités de zona et de complications liées à la maladie (33), notamment le SGB (75).

Ce modèle de transition d'état a été modifié afin d'intégrer deux nouveaux états de santé, l'un pour le SGB post-vaccination par le RZV, et l'autre pour le SGB en tant que complication du zona. Cette analyse a comparé les résultats projetés pour une cohorte hypothétique d'individus âgés de 50 ans et plus vaccinés avec le RZV par rapport à l'absence de vaccination, stratifiés par cohortes d'âge de 10 ans (50 à 59, 60 à 69, 70 à 79, 80 à 89, et 90 à 99 ans).

La vaccination permettrait d'éviter de 43 000 à 63 000 cas de zona et de complications par million de personnes vaccinées pour chaque tranche d'âge (cf. Tableau 18). La vaccination préviendrait de 50 à 70 décès liés au zona. Les cas de SGB potentiellement associés à la vaccination variaient entre 3,3 et 6,3 cas par million de vaccinés.

Les cas supplémentaires de SGB, définis comme le nombre de cas totaux de SGB en cas de vaccination, moins le nombre de cas totaux de SGB en l'absence de vaccination, variaient entre 2,5 et 5,9 cas par million de personnes vaccinées. Le nombre estimé de cas supplémentaires de SGB était sensible en fonction de l'incertitude des paramètres, avec de forts intervalles de confiance. En revanche, les résultats étaient robustes aux analyses d'incertitude. En exemple, lors d'une analyse de

sensibilité à sens unique utilisant la limite supérieure de la probabilité de SGB post vaccination, plus de 61 000 épisodes de zona ont été évités par million de personnes vaccinées, contre moins de 13 cas projetés de SGB liés à la vaccination par le RZV par million de personnes vaccinées.

Tableau 18 : Estimation de cas et de cas évités de SGB ou de zona par million de personnes vaccinées d'après Janusz et al., 2022 (75)

Âge (ans)	Stratégie	SGB estimés cas RZV		Cas estimés de zona					
		(par million de vaccinés*)		(Par million) †					
		SGB RZV	SGB RZV	Sans complication	PHN	Zona ophtalmique	SGB	Décès	Total Zona (cas + décès)
		(VERSUSD)	(FDA)						

(a) Cas estimés

50 à 59	Non vaccinés	-	-	87 137	12 562	9 871	0,9	110	109 681
	Vaccinés	3,3	6,3	49 578	7 038	5 606	0,5	62	62 284
60 à 69	Non vaccinés	-	-	98 034	19 211	11 609	1,4	129	128 984
	Vaccinés	3,3	6,3	51 387	9 861	6 064	0,7	67	6 738
70 à 79 ans	Non vaccinés	-	-	88 131	2 235	10 959	1,6	329	121 771
	Vaccinés	3,3	6,3	42 756	10 412	5 274	0,8	158	586
80 à 89	Non vaccinés	-	-	61 355	19 148	7 986	1,1	240	8 873
	Vaccinés	3,3	6,3	21 581	6 728	2 808	0,4	84	31 202
90 à 99	Non vaccinés	-	-	35 907	1 365	4 916	0,7	147	54 621
	Vaccinés	3,3	6,3	7 735	2 897	1 055	0,2	32	11 719

(b) Cas estimés évités par rapport aux cas supplémentaires de SGB

		Cas de SGB supplémentaires		Cas évités de zona					
		(par million de vaccinés*)		(par million de vaccinés*)					
50 à 59	Vaccinés	2,9	5,9	37 559	5 524	4 266		47	47 397
60 à 69	Vaccinés	2,6	5,6	46 648	935	5 544		62	61 604
70 à 79	Vaccinés	2,5	5,5	45 375	11 938	5 685		171	6 317
80 à 89	Vaccinés	2,6	5,6	39 774	12 421	5 178		155	57 528
90 à 99	Vaccinés	2,8	5,7	28 171	10 753	3 861		116	42 902

* Cas par million de vaccinés avec RZV.

† Cas de cohorte. Chaque cohorte inclut 1 million de sujets, dont une certaine proportion présente ou non un épisode. Par exemple, pour les personnes non vaccinées âgées de 60 à 69 ans, cela inclut 128 924 cas totaux de zona et 871 016 sans zona, sur un horizon temporel de 20 ans.

VERSUSD : Vaccine Safety Datalink ; FDA : US Food and Drug Administration.

Conclusions :

Chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus :

- Le vaccin RZV (Shingrix) est associé à davantage d'EI locaux que le vaccin ZVL (Zostavax). Cela peut être dû à l'adjuvant dans le RZV, qui entraîne une meilleure réponse immunitaire et contribue à atténuer le déclin immunitaire naturel associé au vieillissement, mais participe possiblement à sa plus grande réactogénicité par rapport au ZVL.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les vaccins en ce qui concerne la survenue d'EIG, d'arrêts prématurés à cause d'un EI, de maladies à médiation immunitaire ou de décès.
- Concernant la co-administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins, les personnes vaccinées simultanément avec le vaccin RZV et d'autres vaccins (VPC13, VPP23, dTca, grippe saisonnière, vaccin ARNm-1273) ont rapporté une proportion plus importante d'EI locaux (y compris des EI de grade III) par rapport à ceux du groupe Contrôle. Les personnes ayant reçu conjointement les deux vaccins (RZV et un autre vaccin) ont également présenté plus d'EI systémiques, comparativement au groupe Contrôle. La fréquence d'EIG non sollicités (y compris les décès) était semblable dans les deux groupes. Aucun décès, EIG ou maladie à médiation immunitaire n'a été considéré comme étant lié à la vaccination. Cependant, les participants qui ont reçu le vaccin RZV et une dose du vaccin ARNm-1273 ont enregistré une fréquence plus élevée d'arthralgie et de fièvre.

Chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus :

- Les personnes vaccinées avec RZV ont rapporté plus d'EI locaux et d'EI systémiques par rapport aux personnes non vaccinées. Les réactions étaient généralement légères ou modérées.
- Le vaccin RZV n'a pas été associé à une augmentation de risque d'EIG ou de décès.
- Aucune différence de fréquence de survenue d'événements indésirables entre les adultes immunocompétents et immunodéprimés n'a été observée.

Sécurité post-autorisation du vaccin RZV (Shingrix) :

- Deux publications ont alerté sur la survenue de SGB chez des adultes vaccinés avec RZV. Ces alertes ont conduit l'ACIP à réexaminer la balance bénéfice/risque pour ce vaccin. À la suite de ce réexamen, l'ACIP a décidé de poursuivre la vaccination avec le RZV des adultes immunocompétents après avoir constaté un bénéfice supérieur par rapport au risque de SGB.

4.5. Aspects médico-économiques des vaccins contre le zona

Ce chapitre a pour objectif de fournir des éléments sur le ratio coût/efficacité de l'administration du vaccin contre le zona par rapport à la non-vaccination chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus. En l'absence d'études menées dans le contexte français, une revue systématique avec méta-analyse réalisée par Udayachalerm et al. en 2022 (76) a été analysée. Elle visait à déterminer le bénéfice net incrémental monétaire ou sanitaire (BNI) des vaccins contre le zona (RZV et ZVL). La grille d'analyse PRISMA a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique et les résultats des études. Les études incluses comprenaient des analyses coût-efficacité ou coût-utilité en comparant les vaccins contre le zona et la non-vaccination, ainsi que la présentation des résultats économiques. Les études et les catégories d'analyse sont détaillées dans le Tableau 64 de l'Annexe 6. Pour le ratio différentiel coût/résultat (RDCR), le critère de résultat retenu était le coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité (QALY).

Ces auteurs ont inclus 27 études appartenant à une revue systématique de 2019 (77) complétée par dix études publiées a posteriori, menant à 37 le nombre d'études analysées, dont douze comparaient le vaccin RZV à l'absence de vaccination (cf. Annexe 6, Tableau 64). Toutes les études ont été menées dans des pays à revenu élevé¹², dont deux en Europe, six de la région des Amériques et quatre de la région du Pacifique occidental (d'après les régions épidémiologiques de l'OMS).

Les 37 études comprenaient 97 comparaisons des vaccins. En guise d'exemple, la revue systématique avec méta-analyse a inclus une étude médico-économique ayant évalué le RCDR du vaccin RZV par rapport au vaccin ZVL. Plusieurs comparaisons ont été utilisées dans cette étude : le RCDR des vaccins chez les adultes âgés de 50 à 60 ans, chez les adultes âgés de 60 à 70 ans et chez les adultes âgés de plus de 70 ans. Il y a donc trois comparaisons du coût-efficacité des vaccins contre le zona. En outre, les auteurs ont effectué ces analyses en fonction de deux perspectives (sociétale et du financeur). Ainsi, six comparaisons des vaccins ont été estimées.

La plupart des études ont utilisé le modèle de Markov (35, soit 94,6 %), ainsi que l'horizon vie entière (33, soit 89,2 %). Des horizons temporels de 7,5, 10 et 15 ont été utilisés dans 10,8 % des études. Quarante-deux comparaisons des vaccins contre la survenue d'un zona ont été identifiées, dont 74 (76,3 %) ont utilisé une perspective sociétale (coûts directs et indirects de la prise en charge de la maladie) et 23 (23,7 %) une perspective du financeur (coûts directs médicaux). Les comparaisons étaient : ZVL à dose unique versus non-vaccination (n = 61), RZV à deux doses versus non-vaccination (n = 30) et RZV versus ZVL (n = 6) (cf. Annexe 6, Tableau 64).

Le BNI était le critère principal d'analyse de la méta-analyse et afin de pouvoir effectuer son calcul, deux équations ont été utilisées en fonction des paramètres rapportés dans les études incluses. Toutes les données concernant les coûts, y compris le seuil de disposition à payer, le coût incrémental, le RCDR et leurs variations dans chaque devise ont été standardisées en dollars américains (USD/US \$) de 2019 en utilisant l'indice des prix à la consommation et la parité de pouvoir d'achat.

Les résultats obtenus (BNI) de l'analyse groupée sont présentés dans le Tableau 19 en fonction du sous-groupe (par exemple, l'âge) et de la perspective (sociétale ou du financeur).

Bénéfice net incrémental - perspective sociétale

– ZVL versus l'absence de vaccination

Vingt-et-une études ont été incluses dans l'analyse poolée. Dans l'ensemble, la vaccination n'était pas coût efficace par rapport à l'absence de vaccination (BNI commun de -5,78 US \$ [-8,71 ; -2,85]). Concernant les sous-groupes d'âge, le vaccin ZVL était coût-efficace comparativement à l'absence de vaccination chez les 50 à 59 ans et chez les 70 à 79 ans avec des BNI respectivement de 0,61 (IC à 95 % : 0,37 ; 0,85) et de 9,67 (IC à 95 % : 5,20 ; 14,4).

– RZV versus l'absence de vaccination

Neuf études ont été incluses dans l'analyse groupée. Elles ont utilisé le modèle de Markov et un horizon temporel vie entière, à l'exception d'une étude qui a effectué une modélisation (state-transition model) et d'une seconde dont l'horizon temporel était de quinze ans. Le BNI obtenu indiquait que le vaccin RZV était coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination (49,5 US \$ [28,2 ; 70,7]). Par ailleurs, le vaccin RZV était plus coût-efficace chez les personnes de 60 à 69 ans et chez celles de 70 à 79 ans, avec des BNI respectivement de 75,61 US \$ (IC à 95 % : 17,98 ; 133,23) et 85,01 US \$ (IC à 95 % : 30,02 ; 140,01) (cf. Tableau 64 en Annexe 6).

¹² D'après la classification de la banque mondiale : Pays de revenu élevé : > 12 695 USD (PIB par habitant).

– RZV versus ZVL

Deux études comportant six comparaisons ont été comprises dans l'analyse poolée. L'analyse a montré que le vaccin RZV était plus coût efficace que le vaccin ZVL avec un BNI de 266,67 US \$ (IC à 95 % : 143,38 ; 389,9). Le test d' Egger a montré un biais de publication important (coefficient : 3,50, SE : 1,662, p = 0,0352. Cependant, le funnel plot a suggéré une asymétrie des études en raison d'une hétérogénéité plutôt qu'un biais de publication (cf. Annexe 6, Tableau 64).

Analyse groupée du BNI - perspective du financeur (third-party payer)

– ZVL versus l'absence de vaccination

Quatorze études comportant 19 comparaisons de ZVL et de l'absence de vaccination ont été incluses dans l'analyse. Dans l'ensemble, les résultats ont montré que le vaccin ZVL était plus coût-efficace que l'absence de vaccination (BNI de 8,21 US \$ [IC à 95 % : 4,10 ; 12,32]). L'analyse des sous-groupes a indiqué que le vaccin ZVL était coût-efficace chez les adultes de 50 ans et plus à 70 ans et plus, ainsi que chez les adultes âgés de 70 à 79 ans, avec des BNI respectivement de 8,63 US \$ (IC à 95 % : 3,62 ; 13,63) et 7,75 US \$ (IC à 95 % : 0,27 ; 14,86).

– RZV versus l'absence de vaccination

Quatre comparaisons de quatre études ont été incluses dans l'analyse groupée (dont trois comparant le vaccin dans le groupe d'âge de 50 ans et plus et de 60 ans et plus). Les résultats ont montré que le vaccin RZV était coût-efficace avec un BNI obtenu de 133,25 US \$ (IC à 95 % : 14,26 ; 252,25).

Les résultats du RDCR de RZV par rapport à l'absence de vaccination étaient robustes dans toutes les analyses de sensibilité, en particulier dans le groupe d'âge des 70 à 79 ans.

Tableau 19 : BNI de la vaccination avec RZV par rapport à l'absence de vaccination d'après Udayachalerm et al., 2022 (76)

Groupe s d'âge	Nb d'études	Nb d'analyses	BNI (2019 USD)	IC à 95 %	I2	p	Test d'Egger's	Erreur standard	p
Perspective sociétale ZVL versus l'absence de vaccination									
50+ à 70+		11	19,429	-7,194, 46,052	0	0,925	0,43	0,54	0,4257
50 à 59		3	0,61	0,369, 0,850	0	0,387	-0,76	0,708	0,2842
60 à 69		13	-17,945	-25,030, -10,861	99,9	<, 001	0,73	0,431	0,0884
70 à 79		12	9,673	5,204, 14,142	99,75	<, 001	1,08	0,446	0,0158
80 à 99		3	-16,864	-56,883, 23,154	99,89	<, 001	0,73	1,088	0,501
Global	21	42	-5,776	-8,706, -2,847	99,78	<, 001	0,55	0,204	0,0076
Perspective sociétale RZV versus l'absence de vaccination									
50+ à 70+		4	24,056	-34,704, 82,816	0	0,658	0,76	0,916	0,405
50 à 59		5	30,582	-8,821, 69,985	62,48	0,031	0,93	0,678	0,1714
60 à 69		6	75,607	17,981, 133,233	78,01	<, 001	1,23	0,686	0,0734

Groupe s d'âge	Nb d'études	Nb d'analyses	BNI (2019 USD)	IC à 95 %	I2	p	Test d'Egger's	Erreur standard	p
70 à 79		6	85,013	30,022, 140,005	85,67	<, 001	2,48	0,645	0,0001
80 à 99		5	24,863	-15,750, 65,476	71,78	0,007	2,25	0,61	0,0002
Global	9	26	49,504	28,261, 70,747	79,21	<, 001	1,52	0,292	<, 001

Perspective sociétale RZV versus ZVL

50+ à 70+		1	228,408	-0,795, 457,611	-	-	-	-	-
50 à 59		1	105,706	-139,734, 351,147	-	-	-	-	-
60 à 69		1	222,315	-22,748, 467,378	-	-	-	-	-
70 à 79		1	388,518	25,515, 751,521	-	-	-	-	-
80 à 99		2	528,237	231,837, 824,637	0	1	-	-	-
Global	2	6	266,671	143,377, 389,965	6,14	0,257	3,5	1,622	0,0352

Perspective du Financier – ZVL versus l'absence de vaccination

50+ à 70+		11	8,625	3,622, 13,629	0	0,773	0,4	0,349	0,248
50 à 59		1	-24,548	-153,530, 104,435	-	-	-	-	-
60 à 69		4	12,465	-45,485, 70,415	0	0,999	0,18	1,543	0,908
70 à 79		2	7,566	0,268, 14,863	0	0,785	0,29	1,057	0,7866
80 à 99		1	-36,684	-145,272, 71,905	-	-	-	-	-
Global	14	19	8,21	4,099, 12,321	0	0,913	0,19	0,264	0,4754

Perspective du Financier – RZV versus l'absence de vaccination

50+ à 70+		3	54,703	-109,168, 218,575	0	0,895	-0,73	1,592	0,6487
60 à 69		1	220,869	47,804, 393,935	-	-	-	-	-
Global	4	4	133,255	14,263, 252,248	0	0,172	-1,50	1,359	0,2708

ZVL était plus coût-efficace par rapport à la non-vaccination, lorsqu'il était administré chez les personnes de 70 à 79 ans dans la perspective sociétale et du financier. ZVL était également coût efficace chez les adultes de 50 à 59 ans dans la perspective sociétale.

Le vaccin RZV était coût-efficace par rapport à la non-vaccination dans une perspective sociétale, principalement chez les personnes de 60 ans et plus. En comparant les deux vaccins, le RZV était également plus coût-efficace par rapport au ZVL.

Il est important de noter que les prix et les coûts des vaccins, les coûts directs et indirects, le fardeau de la maladie, ainsi que les seuils de la disposition à payer diffèrent d'un pays à l'autre. Cette revue systématique avec méta-analyse ne permet pas de tirer une conclusion globale sur le rapport coût/efficacité de la stratégie vaccinale contre le zona. L'évaluation des ratios coût/efficacité des vaccins contre le zona reposait sur les études disponibles répondant à une même question dans différents contextes.

Une étude médico-économique dans le contexte français permettrait d'établir le rapport coût/efficacité du vaccin RZV, en tenant compte des caractéristiques du système de soins français, ainsi que du fardeau de la maladie dans la population cible de ces recommandations.

4.6. Acceptabilité de la vaccination parmi la population cible et chez les professionnels de santé

4.6.1. Acceptabilité de la vaccination au niveau mondial

En 2023, une revue systématique avec méta-analyse a estimé le taux de disposition à se faire vacciner contre le zona chez les adultes de 50 ans et plus. Cette étude visait aussi à identifier les facteurs associés dans toutes les régions de l'OMS (78). Compte tenu de l'hétérogénéité élevée des effets aléatoires, la méthode de DerSimonian et Laird a été utilisée. Les facteurs ou catégories associés à la vaccination ont été évalués selon le modèle de croyance en santé (Health Belief Model-HBM). Cette méthode a déjà été utilisée pour déterminer les facteurs associés à la vaccination contre la grippe saisonnière, le HPV et la Covid-19.

Au total, 13 articles (23,6 %) ont été inclus dans la revue systématique avec méta-analyse. Les treize études étaient des études transversales. L'analyse finale a porté sur 14 066 personnes de huit pays (Australie, Canada, Chine, France, Corée du Sud, Émirats arabes unis, Royaume-Uni et États-Unis) (cf. Annexe 7, Tableau 66).

Le taux d'acceptabilité issu de l'analyse groupée était de 55,74 % (IC à 95 % : 40,85 % ; 70,13 %). Il n'y avait pas de différence entre les enquêtes transversales menées dans un contexte hospitalier (58,26 % [34,35 ; 80,33]) et dans un contexte ambulatoire (53,4 % [33,07 ; 73,26]). Dans le contexte où la vaccination était recommandée par des professionnels de santé, ce taux était plus important, car 75,19 % (IC à 95 % : 54,61 ; 91,07) des adultes acceptaient de recevoir un vaccin contre le zona par rapport à la population n'ayant pas reçu de recommandations par un professionnel de santé (49,36 % [30,42 ; 68,45]).

4.6.1.1. Région européenne

Sur les treize études, deux études étaient des enquêtes menées en France (n = 907) et au Royaume-Uni (n = 78) (79, 80). En France, les femmes et les personnes en couple étaient plus susceptibles de se vacciner contre le zona. En outre, les personnes qui étaient d'accord avec les énoncés « le zona cause de la douleur », « le zona est toujours grave » ou « la vaccination est un bon outil de prévention contre le zona » préféraient recevoir le vaccin contre le zona. Au Royaume-Uni, Nicholls et al. (80) ont signalé le lien entre l'hésitation à se faire vacciner à l'aide de l'échelle d'évaluation des attitudes vaccinales (VAX) et l'échelle 5 C (cf. encadré ci-dessous). Des scores plus faibles sur la

« responsabilité collective » de l'échelle 5C et des scores plus élevés sur les « préoccupations » de l'échelle VAX ont été associés à une probabilité plus faible de recevoir le vaccin contre le zona.

L'échelle VAX est composée de 12 dimensions qui évaluent les attitudes autour des vaccins et l'immunisation. Cette échelle permet de mieux comprendre les attitudes associées à l'hésitation à se faire vacciner et de fournir des informations aux pouvoirs publics afin d'améliorer la couverture vaccinale. Les résultats de cette échelle peuvent refléter un scepticisme général vis-à-vis des interventions médicales, ainsi que des inquiétudes spécifiques concernant la sécurité des vaccins et les profits commerciaux des laboratoires. Les résultats peuvent également indiquer l'existence d'une méfiance aux vaccins, les préoccupations et les motivations qui plaident en faveur de la vaccination. Le modèle 5C permet de comprendre les raisons liées à l'acceptabilité vaccinale. Il fournit un moyen théorique pour expliquer l'hésitation en matière de vaccination en cinq dimensions : l'hésitation individuelle, la confiance, la complaisance, les contraintes, la présomption de risque et la responsabilité collective.

4.6.1.2. Régions des Amériques

Quatre études ont été menées dans la région des Amériques, dont trois aux États-Unis et une au Canada (81-84). Les taux d'acceptabilité étaient respectivement de 53,28 % et 55,01 %. Aux États-Unis, les personnes ayant un revenu plus élevé étaient plus susceptibles de recevoir un vaccin contre le zona. Les raisons principales du refus du vaccin contre le zona comprenaient : « le vaccin n'était pas nécessaire », « il n'y a pas de risque chez des personnes en bonne santé » et « méfiance des médecins ou des médicaments ». D'autres raisons incluaient « le vaccin n'est pas important », « le vaccin n'est pas couvert par l'Assurance maladie » et « on aimerait disposer de recommandations par les professionnels de santé ».

4.6.1.3. Facteurs associés selon les représentations mentales

Les données présentées ci-dessous correspondent aux analyses obtenues des études, ainsi que d'enquêtes menées dans différents pays. L'objectif est de présenter les différentes représentations mentales (perceptions individuelles) qui peuvent avoir un impact sur l'acceptabilité de la vaccination contre le zona. Les représentations sur la vaccination ont été évaluées selon le modèle HBM. Trois catégories ont été évaluées : les perceptions individuelles, les facteurs influençant l'acceptabilité, ainsi que les connaissances, les attitudes, les croyances et les expériences antérieures sur la vaccination contre le zona. Les principaux résultats tirés de cet outil étaient :

– Perceptions individuelles

Deux études ont indiqué que la perception de la gravité de la maladie était positivement associée à la volonté de se faire vacciner, et une étude a constaté une relation positive entre le risque d'infection et l'acceptabilité de la vaccination contre le zona (85), dont une enquête effectuée en France (79). Autrement dit, la réticence à l'égard de la vaccination est associée à la faible perception de la sévérité de la maladie.

Cinq études ont exploré les raisons du refus de vaccination. Le manque de confiance dans les données sur l'EV contre le zona, les préoccupations au sujet de la sécurité du vaccin, la faible perception du risque de la maladie, les préoccupations financières et la méconnaissance de la disponibilité du vaccin ont contribué à une réticence à la vaccination (82, 83, 86-88).

– Facteurs influençant l'acceptabilité de la vaccination

L'âge (7/13), le niveau de scolarité (6/13), le genre (5/13) et le niveau de revenu (4/13) étaient les facteurs les plus fréquemment mentionnés dans les études incluses. Trois publications ont révélé une association non significative entre l'âge et l'acceptation de la vaccination (79, 82, 83), tandis que quatre ont signalé une association statistiquement significative (81, 85, 88, 89). Toutefois, ces associations diffèrent dans ces quatre études. Par exemple, une étude a montré une proportion plus importante d'acceptation chez les adultes de 50 ans et plus par rapport aux jeunes adultes (51,2 % versus 33,3 %,

$p = 0,034$) (88) et une enquête a indiqué une proportion plus importante d'acceptabilité chez les adultes de 60 et plus en comparaison aux adultes de 60 ans ou moins (60,8 % versus 50 %, $p = 0,069$) (81). Il est important de noter que ces quatre études n'ont pas été menées en contexte européen. Des associations non significatives entre le niveau de scolarité et la volonté de se faire vacciner ont été identifiées dans trois études (79, 82, 83). Cependant, trois études ont révélé qu'un niveau d'éducation supérieur était associé à des taux d'acceptabilité plus élevés (85, 88, 89). Quatre études (4/5) ont montré une association non significative entre le sexe et la disposition à se faire vacciner (82, 83, 85, 88). De plus, deux études ont signalé que les personnes ayant un revenu plus élevé sont plus susceptibles de recevoir le vaccin contre le zona (82, 89). En revanche, deux études n'ont trouvé aucun lien significatif entre le niveau de revenu et le taux d'acceptabilité (85, 88). Deux publications (2/4) n'ont trouvé aucun lien significatif entre l'état matrimonial et l'acceptabilité du vaccin (80, 82).

Enfin, l'étude menée en France est décrite dans la section 4.6.2.

– **Connaissances, attitudes, croyances et expériences antérieures**

Les connaissances sur l'EV du vaccin étaient positivement associées à la volonté de recevoir le vaccin (79, 85). Les personnes ayant évoqué connaître le vaccin contre le zona étaient plus susceptibles de le recevoir. Le fait d'avoir des antécédents d'infection par le zona était positivement corrélé avec la volonté de se faire vacciner. Toutefois, deux études ont signalé des associations non significatives entre les antécédents d'infection et l'acceptabilité de la vaccination (79, 88). De plus, une étude a signalé que les personnes présentant des maladies chroniques étaient plus susceptibles de recevoir le vaccin contre le zona, alors qu'une autre étude n'a trouvé aucun lien entre ces facteurs (80).

4.6.2. Acceptabilité en France

En 2020, del Signore et al. ont effectué une enquête auprès des adultes immunocompétents de 65 ans et plus à Lyon (79). Au total, 907 sujets ont été interviewés dont 651 (71,8 %) personnes ont été suivies dans des laboratoires d'analyses biologiques privés, 74 (8,2 %) ont été hospitalisées dans le service de gériatrie et 120 (20 %) qui se sont présentées pour des soins ambulatoires. En outre, 183 (20,2 %) participants présentaient des antécédents de zona, parmi eux, 147 (80,3 %) ont été traités. La majorité des participants (87,6 %) connaissaient le zona, et la moitié d'entre eux (51 %) savaient que le VZV et le zona étaient liés. Parmi les 183 répondants présentant des antécédents de zona, 31 (16,9 %) ont présenté des DPZ dont 20 (64,5 %) avaient été traités. Environ 10 % des participants connaissaient les recommandations vaccinales en général, et 5 % connaissaient les recommandations contre le zona.

Quant à la vaccination, les participants présentant des facteurs de risque et qui n'ont pas accepté d'être vaccinés contre le zona étaient statistiquement significativement plus âgés (79,6 versus 75,3, $p = 0,009$) et le pourcentage de femmes était plus important (66,3 % versus 33,7 %). **Le taux des personnes qui considéraient que le zona était une maladie sévère était statistiquement significatif et plus élevé dans le groupe qui accepterait d'être vacciné contre le zona (64,2 % versus 52,8 %, $p = 0,002$).** Les personnes avec des facteurs de risque ont un taux d'acceptabilité plus élevé que ceux qui n'en ont pas :

- La vaccination était un bon outil de prévention contre le zona : 64,8 % versus 27,8 %, $p < 0,001$.
- Les participants qui accepteraient d'être vaccinés pour tous les vaccins : 94,4 % versus 60,3 %, $p < 0,001$).

En outre, les variables statistiquement significatives associées à l'acceptation de la vaccination contre le zona comprenaient :

- Les participants qui acceptaient d'être vaccinés contre toute maladie infectieuse : OR ajusté de 10,9 (IC à 95 % : 7,1 ; 17,3).
- Les personnes inscrites dans des laboratoires d'analyses biologiques privés : OR ajusté de 2,7 (IC à 95 % : 1,7 ; 4,5).
- Les hommes : OR ajusté de 1,5 (IC à 95 % : 1,1 ; 2,2).
- Les personnes qui pensaient que la vaccination est un bon outil de prévention : OR ajusté de 1,7 (IC à 95 % : 1 ; 2,9).

4.6.2.1. Vaccinoscopie 2022 : Volet adultes de 50 ans et plus

Une enquête populationnelle a été menée par le laboratoire GSK en 2022 (non publiée) afin de connaître les perceptions sur la vaccination chez les adultes de 50 ans et plus et chez les professionnels de santé (médecin traitant ou médecin généraliste) résidant en France métropolitaine. Au total, 2 000 adultes ont été inclus dans l'échantillon (dont 1 000 avaient de 50 à 64 ans et 1 000 65 ans et plus). L'enquête a été réalisée à partir d'un questionnaire autoadministré (du 6 juillet au 13 juillet 2022). Concernant l'activité professionnelle, 77,9 % des participants étaient à la retraite, tandis que 22,1 % exerçaient une activité lors de la période de l'étude.

- Chez les adultes de 50 ans et plus

Parmi les adultes de 50 ans et plus, 64,3 % étaient plutôt d'accord pour se faire vacciner contre des maladies graves si elles pouvaient être prévenues par la vaccination. Il est à noter qu'environ 30 % des participants étaient d'avis de minimiser le nombre de vaccins. Parmi ceux-ci, près de la moitié a évoqué qu'il n'y avait pas suffisamment de recul sur certains vaccins, et ils craignaient la survenue d'effets secondaires après l'administration du vaccin. Une disponibilité élevée des vaccins en général, une méfiance sur les vaccins ou sur certains composants ont également été évoquées par les participants comme des raisons en défaveur de la vaccination.

Quant à la connaissance du zona et de ses symptômes, 14,2 % ont répondu les connaître très bien et 40 % ont indiqué qu'ils connaissaient plutôt bien la maladie. En revanche, 45,8 % ne connaissaient pas la maladie. Concernant la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 ans et plus, la majorité des participants (39,6 %) ont déclaré ne pas connaître leur statut vaccinal contre le zona, tandis que 28,2 % ne pensaient pas se faire vacciner. Une proportion assez faible (5,8 %) a évoqué l'intérêt de se faire vacciner.

- Chez les professionnels de santé

Environ 30 % des consultations chez le médecin portaient sur la vaccination hors covid-19. Parmi ces consultations, 15,1 % des personnes ont demandé à se faire vacciner en raison d'un déplacement, et 74 % des professionnels de santé ont vérifié la mise à jour du schéma vaccinal. Près de la moitié des participants ayant consulté un professionnel de santé (51 %) a déclaré n'avoir pas reçu de conseils autour de la vaccination lors de la consultation. Parmi ceux qui ont affirmé avoir reçu des informations sur la vaccination, 4,9 % ont évoqué avoir reçu des informations sur le zona.

La plupart des professionnels de santé étaient très favorables (75,5 %) à la vaccination, tandis que 6 % et 1,4 % étaient défavorables ou opposés à celle-ci. Il est à noter que 17,7 % n'ont pas pris une position négative ou positive sur l'immunisation chez les adultes de 50 ans et plus.

Conclusions :

- D'après des données européennes, nord-américaines et asiatiques issues d'une revue systématique, les facteurs sociodémographiques sont essentiels pour comprendre et prévoir les taux d'acceptation de la vaccination contre le zona. Les personnes ayant un faible niveau

de scolarité et de revenu pourraient être moins susceptibles à vouloir recevoir le vaccin contre le zona.

- En plus d'une faible perception du risque de la maladie (en raison d'un manque de connaissances sur la maladie), et d'une faible connaissance du vaccin contre le zona et de la disponibilité du vaccin contre le zona, le prix du vaccin pourrait aussi représenter un obstacle important à la disposition à se faire vacciner.
- En France, les personnes de 65 ans et plus sont plus favorables à la vaccination quand ils connaissent les facteurs de risque ainsi que la sévérité de la maladie. En outre, la compréhension de la prévention liée à la vaccination contre le zona est un facteur important qui pourrait améliorer l'acceptabilité.
- La participation des soignants serait un facteur essentiel pour l'augmentation de la couverture vaccinale chez les adultes de 50 ans et plus. En France, les soignants étaient très favorables à la vaccination, ce qui pourrait améliorer la vaccination chez les adultes immunocompétents et immunodéprimés. Cependant, un manque de conseils par les professionnels de santé a été évoqué par les participants de l'enquête Vaccinoscopie 2022.

5. Position du groupe de travail

L'équipe projet de la HAS a réuni le groupe de travail (GT). Ce GT s'est tenu à la HAS en présentiel pendant une journée. Deux moments de discussion ont eu lieu lors de ce GT. D'abord, le contexte, les données épidémiologiques, la méthodologie du travail ont été présentés. Ensuite, les résultats préliminaires issus de la recherche de la littérature ont été présentés par l'équipe projet. Les recommandations de l'équipe de la HAS ont été discutées et les positions des experts du GT sont résumées ci-dessous (cf. Annexe 8).

- Le GT a conclu à l'unanimité à la pertinence de la vaccination avec Shingrix chez les personnes immunodéprimées de 18 ans et plus, en raison de la protection observée dans cette population pouvant réduire les DPZ.
- Le GT a conclu à la recommandation préférentielle du vaccin Shingrix pour les personnes immunocompétentes de 60 ans et plus.
- Le GT a conclu à la possibilité de la vaccination concomitante de Shingrix avec un vaccin contre la grippe saisonnière, un vaccin pneumococcique, un vaccin dT_p ou dT_{caP}, et avec un vaccin ARN contre la Covid-19.
- Le GT s'est positionné en faveur de la possibilité de la mise en place d'un schéma vaccinal différent dans les circonstances particulières où l'immunité doit rapidement être acquise, notamment chez les sujets immunodéprimés chez lesquels il est possible d'administrer la seconde dose à partir d'un mois après la première dose.
- Chez les personnes ayant un antécédent de zona et ciblées par cette recommandation, Shingrix doit être administré au moins un an après l'épisode de zona.
- Chez les personnes ayant été vaccinées précédemment avec Zostavax, le schéma vaccinal par Shingrix reste le même. L'administration du vaccin Shingrix doit être réalisée au moins un an après la dernière dose de Zostavax.

6. Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

Considérant la maladie et les complications dues à une réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) :

- Le VZV demeure en phase de latence après la primo-infection (varicelle) et se réactive plusieurs années ou décennies plus tard ; les manifestations cliniques associées à cette réactivation constituent le zona. Les causes précises de la réactivation du VZV sont mal connues, mais elle est favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV.
- Les principales complications du zona sont les douleurs post-zostériennes (DPZ), et dans une moindre mesure les lésions oculaires lors des zones ophtalmiques.
- Les principaux facteurs de risque du zona sont l'âge avancé, le sexe féminin, l'immunodépression, les cancers et dans une moindre mesure les traumatismes physiques. Le stress psychologique, le traitement par des corticoïdes et la présence d'autres maladies chroniques (telles que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies cardio-vasculaires, les maladies rénales, le lupus érythémateux systémique et les maladies inflammatoires chroniques intestinales) sont d'autres facteurs de risque identifiés.
- En France métropolitaine, les cas sont déclarés par les médecins généralistes du réseau Sentinelles¹³ lors de la première consultation pour un zona depuis la semaine 41 de 2004. En 2022, 1 109 cas ont été déclarés dont 1 069 (96 %) sont décrits. Le taux d'incidence annuel du zona dans la population française vue en médecine générale était de 346 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants (IC à 95 % : 324 ; 368) versus 418 en 2021.
- En 2022, les taux d'incidence annuels les plus hauts sont observés à partir de 50 ans, avec plus de 500 cas pour 100 000 habitants à partir de 60 ans, l'âge médian de survenue de zona étant de 65 ans (min 18 mois – max 101 ans) avec 69 % des cas âgés de 50 à 89 ans.
- La majorité des cas étaient des femmes (60,8 %), et environ 5,6 % des cas survenaient dans un contexte d'immunodépression (70 % médicamenteuse et 4 % VIH) et 83 % des cas faisaient un zona pour la première fois. Seulement 8 patients étaient vaccinés contre le zona (0,8 %).
- En France, entre 2008 et 2021, le nombre total de séjours hospitaliers a été de 36 198 ; soit une moyenne de 2 586 séjours pour zona/DPZ par année.
- Entre 2008 et 2021, le taux d'incidence annuel moyen des cas hospitalisés sur les 14 années a été de 4,65 cas pour 100 000 habitants pour le zona et de 0,37 cas pour 100 000 habitants pour les DPZ. Pour le zona, les taux d'incidence variaient d'un minimum de 4,18 en 2008 à un maximum de 5,14 en 2019 pour 100 000 habitants. Le taux des DPZ variait entre 0,31 pour 100 000 habitants en 2010 et 0,47 pour 100 000 habitants en 2018.
- Les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour zona pour 100 000 habitants étaient 7,3 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (1,15 contre 8,43) comparativement aux moins de 50 ans ; 7,7 fois supérieurs chez les 60 et plus (1,5 contre 11,57) comparativement aux moins de 60 ans ; et 8 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (1,76 contre 14,07) comparativement aux moins de 65 ans.
- Les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour les DPZ pour 100 000 habitants étaient 18,25 fois supérieurs chez les 50 ans et plus (0,73 contre 0,04) comparativement aux moins de 50 ans ; 15 fois supérieurs chez les 60 ans et plus (0,07 contre 1,05) comparativement aux

¹³ Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique. Bilan d'activité 2020. Janvier à décembre 2020. Paris: Faculté de médecine Sorbonne Université; 2021. <https://www.sentiweb.fr/document/5361>

moins de 60 ans ; et 14,6 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (0,09 contre 1,31) comparativement aux moins de 65 ans.

- Le taux d'incidence des cas hospitalisés était supérieur chez les femmes : 5,57 cas pour 100 000 habitants contre 4,43 cas pour 100 000 habitants chez les hommes. Les taux d'incidence des cas hospitalisés par tranche d'âge augmentaient fortement avec l'âge, quel que soit le sexe.
- Les plus de 65 ans représentaient 72 % des séjours hospitaliers pour zona et DPZ entre 2008 et 2021, versus 79 % pour les plus de 60 ans et 88 % pour les plus de 50 ans. Les taux d'incidence des cas hospitalisés pour DPZ étaient 15 fois supérieurs chez les 65 ans et plus versus les moins de 65 ans.
- Les patients immunodéprimés hospitalisés avaient une durée moyenne de séjour supérieure à celle des patients immunocompétents.
- Parmi les 36 198 hospitalisations pour zona sur les 14 années, 554 décès ont été rapportés, soit 1,5 % des hospitalisations pour zona et un nombre moyen de 39,6 décès intra hospitaliers par an. Les patients âgés de 85 ans et plus représentaient 60 % des décès et les plus de 70 ans, 90 % des décès. Par ailleurs, les plus de 65 ans représentaient 94 % des décès survenus entre 2008 et 2021. Il est à noter que pour l'estimation de la mortalité, ont été pris en compte les décès rapportés et survenus au cours de l'hospitalisation pour zona ou DPZ, quelle que soit la cause du décès. La cause principale de décès n'étant pas renseignée dans la base du PMSI (d'autres maladies préexistantes/comorbidités ou sous-jacentes pouvant être à l'origine du décès).

Considérant les recommandations actuelles de la vaccination contre le zona :

- En France, le HCSP a recommandé en 2013 l'utilisation du vaccin Zostavax en raison de sa capacité à réduire le poids de la maladie, de son profil de sécurité satisfaisant, et un ratio coût/efficacité considéré acceptable.

Plusieurs pays d'Europe et d'Amérique ont recommandé la vaccination contre le zona avec le vaccin Shingrix chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, ainsi que chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus. Près de la moitié des pays a inclus dans ses recommandations l'administration du vaccin Zostavax et Shingrix chez les adultes immunocompétents. L'Allemagne, la Belgique et les Pays-Bas ont émis une recommandation préférentielle avec le vaccin Shingrix chez toutes les populations (immunodéprimées et immunocompétentes).

Considérant la comparaison du vaccin Shingrix par rapport au vaccin actuellement recommandé en France, Zostavax :

Le vaccin Shingrix permet d'élargir la population pouvant bénéficier d'une vaccination contre le zona aux :

- personnes de 18 ans et plus immunodéprimées telles que : les PVVIH ayant un compte de CD4+ \geq 200 cellules/ μ L, les adultes ayant reçu une greffe d'organe solide ou une greffe de CSH, les patients atteints d'une tumeur solide, les patients atteints d'hémopathies malignes.
- Patients âgés de 18 ans et plus présentant un diagnostic de polyarthrite, de lupus érythémateux, de maladie inflammatoire de l'intestin ou atteints d'autres conditions médicales qui peuvent entraîner un risque accru de zona.

Considérant les données d'immunogénicité des vaccins contre le zona :

Les données d'immunogénicité montrent que les réponses vaccinales étaient meilleures chez les sujets vaccinés avec Shingrix que chez ceux vaccinés avec Zostavax.

- Aucun corrélat de protection humorale ou cellulaire contre le zona n'a été établi jusqu'à présent chez les adultes de 18 ou plus (immunocompétents ou immunodéprimés).
- En ce qui concerne les réponses immunitaires induites par les vaccins contre le zona chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, les réponses cellulaires et immunitaires étaient plus importantes dans le groupe recevant le vaccin Shingrix par rapport au groupe Zostavax.
- Les personnes vaccinées avec Shingrix ont montré une augmentation plus importante d'anticorps neutralisants contre le VZV (1,6 versus 0,9 DO, $p > 0,001$) et anti-gE (2,0 versus 1,7, $p = 0,0013$).
- Douze mois suivant la vaccination, les participants vaccinés avec Shingrix ont présenté des niveaux d'avidité anti-gE plus élevés que les participants ayant reçu le vaccin Zostavax (81 % versus 18 %, $p < 0,001$).
- Une corrélation positive a été constatée entre les niveaux d'avidité spécifique des anticorps anti-gE et les titres d'anticorps neutralisants ($r = 0,50$, $p < 0,0001$). Le niveau d'avidité des anticorps anti-gE et des anticorps neutralisants anti-VZV était statistiquement plus élevé chez les personnes vaccinées avec Shingrix que chez les personnes ayant reçu le vaccin Zostavax (avidité des anticorps anti-gE : $p = 0,0001$ et avidité anti-VZV : $p = 0,0002$).

Considérant l'efficacité vaccinale des deux vaccins contre le zona :

- Le vaccin Shingrix était supérieur au Zostavax pour la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects). Il s'agit d'une comparaison indirecte des deux vaccins.
- Le vaccin Shingrix a montré une efficacité en vie réelle (*effectiveness*) supérieure (79,3 %) à celle du vaccin Zostavax (45,9 %). La protection induite par Zostavax a diminué de 60 % (lors de la première année suivant la vaccination) à 47 % après cinq ans post-vaccination. L'efficacité vaccinale (EV) de Shingrix était de 75,5 % à 5 ans, ce qui est supérieur à celle de Zostavax durant la cinquième année post-vaccination (47 %).
- Dans la population présentant des comorbidités, le vaccin Shingrix s'est avéré être plus efficace que le vaccin Zostavax pour prévenir le zona (~70 % versus ~50 %).
- L'étude de suivi ZOE-LFTU (à dix ans) a montré une EV globale du vaccin Shingrix de 81,6 %. À partir de la neuvième année, la protection contre le zona est passée de 81,6 % à 73,2 %.
- Il semblerait que la vaccination avec Shingrix puisse améliorer la qualité de vie (réduction de la douleur) des personnes vaccinées (immunocompétentes et chez les personnes ayant reçu une greffe de CSH). Cependant, ces analyses étaient de caractère exploratoire.
- Le vaccin Shingrix a montré une réduction du risque du zona chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin par rapport à celles non-vaccinées (OR : 0,36 [0,23 ; 0,56]).
- Le vaccin Shingrix a montré une efficacité contre placebo chez les personnes ayant reçu une greffe autologue de CSH : 68,2 % [55,6 ; 77,5 %]. La protection diminue notamment au-delà des deux premières années suivant la vaccination.
- Les personnes immunodéprimées présentent un risque élevé de zona et de DPZ (quel que soit leur âge). Toutefois, à ce jour, il n'existe pas de données sur la durée de protection conférée par le vaccin Shingrix dans cette population, ce qui ne permet pas d'établir la nécessité des doses de rappel après la primovaccination. En conséquence, des données cliniques sur la durée de protection après le schéma primovaccinal ainsi que l'EV après l'administration des rappels seront nécessaires pour déterminer l'intervalle entre la primovaccination et le rappel vaccinal, ainsi que le nombre de doses (une ou deux) chez les personnes immunodéprimées.
- Des études d'EV en vie réelle seront nécessaires pour établir la durée de protection conférée par Shingrix, ce qui permettrait de déterminer le délai pour les rappels ultérieurs, le cas échéant. À ce jour, l'AMM de Shingrix ne prévoit pas la possibilité de réaliser un rappel.

Considérant la sécurité et la tolérance des deux vaccins contre le zona :

- Le vaccin Shingrix a été associé à davantage d'événements indésirables (EI) locaux que le vaccin Zostavax. Cela pourrait être dû à l'adjuvant dans le vaccin Shingrix, qui entraîne une meilleure réponse immunitaire et contribue à atténuer le déclin immunitaire naturel associé au vieillissement, mais participe possiblement à sa plus grande réactogénicité par rapport à Zostavax.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les vaccins en ce qui concerne les événements indésirables graves (EIG), les arrêts prématurés à cause de la survenue d'un EI, l'apparition de maladies à médiation immunitaire après vaccination ou les décès.
- Les personnes vaccinées de façon simultanée avec le vaccin Shingrix et d'autres vaccins ont présenté une fréquence plus importante d'EI locaux (y compris des EI grade III) par rapport au groupe ne recevant que le vaccin Zostavax. Cependant, les personnes ayant reçu conjointement les deux vaccins (Shingrix et un autre vaccin) ont également une augmentation d'EI systémiques, comparativement au groupe ne recevant que le vaccin Shingrix. La fréquence des EIG de déclaration non sollicitée (y compris les décès) était semblable dans les deux groupes. Aucun décès, EIG ou maladie à médiation immunitaire n'a été considéré comme étant lié à la vaccination. Cependant, les participants qui ont reçu le vaccin Shingrix et une dose du vaccin mRNA-1273 ont enregistré une fréquence plus élevée d'arthralgie et de fièvre.
- Deux EI ont été observés d'après des études de sécurité post-autorisation sur le marché. Il s'agit du syndrome de Guillain-Barré et de la paralysie faciale périphérique. Ces alertes ont conduit l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) à réexaminer la balance bénéfique/risque pour ce vaccin. Après ce réexamen, l'ACIP a décidé de maintenir la recommandation de vaccination des adultes immunocompétents, le bénéfice apparaissant supérieur en termes de protection contre le zona par rapport au risque de SGB.

Considérant les études médico-économiques :

- Les résultats ont montré que le vaccin Shingrix est coût-efficace par rapport à la non-vaccination dans une perspective sociétale, principalement, chez les personnes de 60 ans et plus (e.g. en Allemagne, au Japon et à la ville de Hong Kong). Seulement une étude médico-économique en contexte français permettrait d'établir le ratio coût/efficacité du vaccin Shingrix.

Considérant l'acceptabilité à la vaccination :

- Les facteurs sociodémographiques, bien qu'ils ne soient pas concluants, sont essentiels pour comprendre et prévoir les taux d'acceptation de vaccination contre le zona. Les personnes ayant un faible niveau de scolarité et de revenu pourraient être moins favorables à recevoir le vaccin contre le zona.
- Une faible perception du risque de zona, due d'une part à la méconnaissance de la maladie, mais aussi à une faible confiance dans les vaccins sont des facteurs qui conditionnent également l'acceptabilité de la vaccination.
- La participation des soignants serait un facteur essentiel dans l'augmentation de la couverture vaccinale chez les adultes de 50 ans et plus. En France, les personnes de 65 ans et plus sont plus favorables à la vaccination quand ils connaissent les facteurs de risque ainsi que la sévérité de la maladie. Par ailleurs, la compréhension de la prévention liée à la vaccination contre le zona est un facteur important qui pourrait améliorer l'acceptabilité.
- En France, les soignants sont très favorables à la vaccination, ce qui pourrait améliorer la vaccination chez les adultes immunocompétents et chez les personnes immunodéprimées.

Cependant, un manque de conseil par les professionnels de santé a été évoqué par les participants de l'enquête Vaccinoscopie 2022.

Considérant les rendez-vous de prévention aux âges clés de la vie et les vaccinations actuelles :

- Les tranches d'âge auxquelles seront proposés les bilans de prévention à l'âge adulte : 18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 ans et 70-75 ans.
- Les vaccinations proposées aux adultes à partir de 65 ans à ce jour : rappel contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite, une dose annuelle du vaccin contre la grippe et contre la Covid-19, et la vaccination contre le zona.

Avec un objectif de simplification du calendrier vaccinal et de communication auprès du grand public afin d'améliorer la couverture vaccinale, après son évaluation, **la HAS préconise la vaccination contre le zona des adultes immunocompétents de 65 ans et plus, préférentiellement avec le vaccin Shingrix.**

La HAS recommande également la vaccination contre le zona avec le vaccin Shingrix des personnes de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, en raison des pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple la corticothérapie au long cours ou les traitements immunosuppresseurs). La vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.

Le schéma de primovaccination par Shingrix consiste en l'administration de deux doses, avec un intervalle de deux mois entre chaque dose. Si besoin, l'intervalle peut être compris entre deux et six mois. Il n'est par ailleurs pas nécessaire de recommencer la série vaccinale en cas de dépassement du délai de six mois.

La HAS recommande pour les personnes ciblées par cette recommandation et ayant des antécédents de zona ou de vaccination par Zostavax, un schéma complet avec le vaccin Shingrix, après un délai d'au moins un an.

Dans des situations particulières (induction prochaine d'une immunosuppression ou des épisodes de zona à répétition), le vaccin Shingrix peut être administré dès la guérison du zona.

La HAS recommande la vaccination avec le vaccin Shingrix avant d'initier une thérapie immunosuppressive. Il est recommandé de l'administrer le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement. Dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois.

Il est possible d'administrer le vaccin Shingrix de façon simultanée avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin contre les pneumocoques ou un vaccin dTp (diphtérie, tétanos, poliomyélite) ou dTcaP (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite), et avec un vaccin ARN contre la Covid-19. Il n'existe pas de délai minimal à respecter entre l'un de ces vaccins et le vaccin Shingrix. Les vaccins doivent être administrés sur des sites d'injection différents.

À ce jour, la nécessité de dose de rappel après la primovaccination avec Shingrix n'a pas été établie.

En raison de l'absence de données cliniques sur le profil d'innocuité du vaccin Shingrix chez les femmes allaitantes, son administration devra être évaluée au cas par cas, et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics.

Enfin, la HAS insiste sur le fait que des études sur la durée de protection de la vaccination contre le zona chez les personnes immunodéprimées sont nécessaires, et qu'elle souhaiterait également disposer d'études médico-économiques en contexte français.

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Table des annexes

Annexe 1. Recherche de la littérature	98
Annexe 2. Données complémentaires des études réalisées dans le cadre du développement des vaccins contre le zona	117
Annexe 3. Données complémentaires concernant l'immunogénicité des vaccins contre le zona	121
Annexe 4. Données sur l'efficacité vaccinale des vaccins contre le zona	135
Annexe 5. Données complémentaires sur la sécurité et la tolérance des vaccins contre le zona	151
Annexe 6. Etudes médico-économiques	155
Annexe 7. Données complémentaires sur l'acceptabilité de la vaccination contre le zona	159
Annexe 8. Compte-Rendu groupe travail Zona	160

Table des figures

Figure 1 : Distribution des cas de zona déclarés par les médecins généralistes du réseau Sentinelles selon l'âge en 2022.	14
Figure 2 : Nombre de patients hospitalisés pour zona et DPZ, par année et par sexe, chez l'adulte, de 2008 à 2021, France entière.	16
Figure 3 : Nombre de patients hospitalisés pour zona et DPZ, par classes d'âge et par sexe, chez l'adulte, de 2008 à 2021, France entière.	16
Figure 4 : Taux d'hospitalisation pour 100 000 habitants, pour zona et DPZ chez les adultes de plus de 18 ans, par année, de 2008 à 2021, France entière.	17
Figure 5 : Taux d'hospitalisation pour zona et DPZ pour 100 000 habitants, chez l'adulte, par classes d'âge, de 2008 à 2021, France entière.	18
Figure 6 : Taux d'hospitalisation pour zona pour 100 000 habitants, chez l'adulte, par classes d'âge et par sexe, de 2008 à 2021, France entière.	18
Figure 7 : Nombre de séjours et proportions par type de zona de 2008 à 2021, France entière.	18
Figure 8 : Nombre de séjours et proportions par type de zona codés dans le CIM-10 de 2008 à 2021, France entière.	18
Figure 9 : Nombre de décès par année, entre 2008 et 2021, parmi les patients hospitalisés pour zona ou DPZ, France entière.	19
Figure 10 : Proportion des patients immunocompétents et patients immunodéprimés parmi les hospitalisations et les décès, par année, de 2008 à 2021, France entière.	20
Figure 11 : Létalité (en %) des cas hospitalisés pour zona et DPZ, selon l'âge et le statut immunitaire, de 2008 à 2021, France entière.	21
Figure 12 : Sélection des études incluses dans l'analyse de la littérature.	31
Figure 13 : TRV en fonction de l'âge.	38
Figure 14 : TRV en fonction du dernier épisode de zona.	38

Figure 15 : MGT en fonction de l'âge et du statut vaccinal.....	38
Figure 16 : MGT en fonction du dernier épisode de zona et du statut vaccinal	38
Figure 17 : MGT anti-gE chez les vaccinés et chez les non-vaccinés auparavant contre le zona	39
Figure 18 : Titres médians de CD4 [+2] chez les vaccinés et chez les non-vaccinés auparavant contre le zona	39
Figure 19 : MGT anti-gE cohorte ATP (adultes immunocompétents de 50 à 70 ans et plus des études ZOE-50 et ZOE-70).....	40
Figure 20 : Médianes de lymphocytes CD4 [+2] prévacination et post-vaccination cohorte ATP.	40
Figure 21 : MGC anti-gE chez les participants présentant une tumeur solide traités par chimiothérapie	44
Figure 22 : TRV anti-gE chez les participants présentant une tumeur solide traités par chimiothérapie	44
Figure 23 : MGC anti-gE chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).	46
Figure 24 : TRV humorale chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).....	46
Figure 25 : Efficacité vaccinale du vaccin vivant atténué ZVL	52
Figure 26 : Efficacité vaccinale du ZVL contre le zona et la DPZ chez les adultes de 50 ans et plus	53
Figure 27 : Forest plot des résultats issus de la méta-analyse et de la méta-analyse en réseau. Réduction de cas de zona, de zona ophtalmique et de DPZ pour les vaccins RZV (vaccin à sous-unité recombinante avec adjuvant) et ZVL (vaccin vivant atténué).....	61
Figure 28 : Risques relatifs des EIG dans les groupes vaccinés avec RZV versus le groupe placebo.....	73
Figure 29 : Risques relatifs de décès dans les groupes vaccinés avec RZV versus le groupe placebo.....	73
Figure 30 : TRV anti-gE chez les participants ayant reçu une greffe de CSH.....	131
Figure 31 : MGT anti-gE chez les participants ayant reçu une greffe de CSH.....	131
Figure 32 : TRV CD4 [+2] chez les participants ayant reçu une greffe de CSH.....	131
Figure 33 : MGT anti-gE chez les participants ayant reçu une greffe de CSH.....	131
Figure 34 : Médiane de fréquences CD4 [+2] chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).	131
Figure 35 : Médiane de CD4 [+2] chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo). .	131
Figure 36 : Taux de réponse vaccinale anti-gE chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).	132
Figure 37 : Taux de réponse vaccinale anti-VZV chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).	132
Figure 38 : Corrélation de l'immunité spécifique au VZV en fonction des divers antigènes et de différents points de mesure.....	132
Figure 39 : Analyse des risques des essais cliniques d'après l'annexe 9 de la revue systématique et méta-analyse en réseau Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older:	

systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029> (40)..... 149

Table des tableaux

Tableau 1 : Distribution des décès par classes d'âge et le statut immunitaire, de 2008 à 2021, France entière d'après Santé publique France, 2023 (données non publiées).....	20
Tableau 2 : Caractéristiques des vaccins contre le zona (Zostavax et Shingrix)	21
Tableau 3 : Caractéristiques des autorisations de mise sur le marché des vaccins contre le zona (Zostavax et Shingrix).....	23
Tableau 4 : Recommandations internationales sur la vaccination contre le zona	26
Tableau 5 : Principales études effectuées par le laboratoire GSK concernant l'immunogénicité, l'efficacité vaccinale et la tolérance de Shingrix	34
Tableau 6 : Efficacité vaccinale du Shingrix chez les participants des essais ZOE-50/70 dix années post-vaccination d'après Strezova et al., 2022	55
Tableau 7 : Distribution des participants (de l'étude ZOE-50) en fonction de l'âge et des scores « pire douleur ressentie » du questionnaire ZPBI d'après Curran et al., 2019.....	56
Tableau 8 : Distribution des participants (de l'analyse groupée de l'étude ZOE-70) en fonction de l'âge et des scores « pire douleur ressentie » du questionnaire ZPBI d'après Curran et al., 2019	56
Tableau 9 : Distribution des participants (de l'étude ZOE-50) en fonction de l'âge et des scores évaluant les activités de la vie quotidienne d'après Curran et al., 2019.....	56
Tableau 10 : Distribution des participants (de l'analyse groupée de l'étude ZOE-70) en fonction de l'âge et des scores évaluant les activités de la vie quotidienne d'après Curran et al., 2019	57
Tableau 11 : Efficacité vaccinale selon les scores ZPBI (sévérité et fardeau de la maladie) d'après Curran et al., 2019.....	58
Tableau 12 : Résumé des principaux résultats issus d'essais contrôlés randomisés (ITT) : méta-analyses et méta-analyses en réseau d'après Tricco et al., 2018	61
Tableau 13 : Analyse groupée des EI des vaccins RZV et ZVL d'après Tricco et al., 2018.....	65
Tableau 14 : EI locaux chez les personnes immunodéprimées ayant reçu le vaccin RZV d'après l'Annexe 12 de Xia et al., 2022	71
Tableau 15 : EI systémiques chez les personnes immunodéprimées ayant reçu le vaccin RZV d'après l'Annexe 12 de Xia et al., 2022.....	72
Tableau 16 : Estimation de cas et de cas évités de SGB ou de zona par million de personnes vaccinées d'après Janusz et al., 2022	75
Tableau 17 : BNI de la vaccination avec RZV par rapport à l'absence de vaccination d'après Udayachalerm et al., 2022	78
Tableau 18 : Études exclues sur l'immunogénicité des vaccins contre le zona et motif d'exclusion	98
Tableau 19 : Articles non retenus sur l'efficacité vaccinale et motif d'exclusion	99
Tableau 20 : Articles non retenus sur la tolérance et sécurité des vaccins et motif d'exclusion.....	100
Tableau 21 : Publications incluses sur l'immunogénicité du vaccin Zostavax.....	102

Tableau 22 : Publications incluses sur l'immunogénicité du vaccin Shingrix	105
Tableau 23 : Publications incluses sur l'efficacité vaccinale contre le zona.....	111
Tableau 24 : Publications incluses sur la tolérance et sécurité contre le zona	114
Tableau 25 : MGT et MGT ratio chez les adultes ayant reçu une dose par rapport à ceux ayant reçu deux doses de ZVL d'après Vesikari et al., 2013	117
Tableau 26 : Caractéristiques des études ZOE-50 et ZOE-70 d'après le Tableau 2 du dossier Shingrix GSK.....	117
Tableau 27 : Efficacité vaccinale contre le zona dans les sous-groupes des études ZOE-50/70 en fonction de la condition médicale et le nombre de conditions (cohorte totale modifiée) d'après Oostvogels et al., 2019	119
Tableau 28 : Efficacité vaccinale de RZV chez les patients immunodéprimés d'après Dagneu et al., 2021.....	120
Tableau 29 : Étude ZOE-LFTU (Zoster-049). Suivi à long terme des sujets inclus dans les études Zoster-006 et Zoster 002 d'après le dossier Shingrix GSK.....	124
Tableau 30 : Taux de séroposivité et MGT pour les anticorps anti-gE pour les sujets ayant eu une primo-vaccination dans les études Zoster-006/022, groupes de suivi à long terme évaluable pour la réponse humorale d'après le dossier Shingrix GSK	126
Tableau 31 : Réponse vaccinale humorale pour les sujets ayant eu une primo-vaccination dans les études Zoster-006/022, groupe de suivi à long terme évaluable pour la réponse humorale d'après le dossier Shingrix GSK	126
Tableau 32 : Corrélation de Spearman des concentrations anti-gE et des fréquences des cellules CD4 [+2] d'après Dagneu et al., 2021	126
Tableau 33 : Objectifs et paramètres d'évaluation de la co-administration du vaccin RZV avec des vaccins contre le pneumocoque, l'influenza, dTp et ARNm-1273.....	126
Tableau 34 : Résultats d'immunogénicité selon les objectifs primaires et secondaires (RZV et influenza) d'après Schwarz et al., 2017	127
Tableau 35 : Résultats d'immunogénicité selon les objectifs primaires et secondaires (RZV et dTca) d'après Schwarz et al., 2017.....	128
Tableau 36 : Eléments de méthode de l'étude de Bastidas et al. chez les adultes ayant reçu une greffe de CSH d'après le dossier Shingrix GSK.....	128
Tableau 37 : Réponses humorales chez les participants avec ou sans épisode de zona (cohorte pour l'évaluation de la corrélation des réponses humorales et la protection contre le zona) d'après Dagneu et al., 2019.....	130
Tableau 38 : Réponses immunitaires à médiation cellulaire (fréquences médianes de cellules CD4 [+2]) en fonction de la maladie d'après Dagneu et al., 2019.....	130
Tableau 39 : Taux de réponse vaccinale (CD4 [+2]) en fonction de la maladie d'après Dagneu et al., 2019.....	130
Tableau 40 : Analyse multivariée des réponses spécifiques contre VZV (ELISpot) et les paramètres cliniques chez les patients ayant présenté une greffe rénale d'après Lindemann et al., 2022	132

Tableau 41 : Comparaison des réponses immunitaires des vaccins RZV et ZVL durant cinq ans d'après Johnson et al., 2022.....	133
Tableau 42 : Taux de réponse Th1 pendant cinq ans des participants vaccinés avec RZV et ZVL d'après Johnson et al., 2022.....	133
Tableau 43 : Études de cohorte incluses dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022.....	135
Tableau 44 : Études cas-témoins dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022.....	138
Tableau 45 : Études issues de la recherche prospective des citations dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022.....	138
Tableau 46 : Évaluation de la qualité des résultats des études incluses dans la revue systématique avec méta-analyse de Mbinta et al., 2022.....	139
Tableau 47 : Durée de protection du vaccin vivant atténué.....	140
Tableau 48 : Distribution des scores de la « pire douleur ressentie » et de la « douleur moyenne ressentie » chez les participants ayant présenté un épisode de zona confirmé lors des études ZOE-50 et ZOE-70 d'après Curran et al., 2019.....	140
Tableau 49 : Scores ZPBI chez les patients ayant confirmé un épisode de zona d'après Curran et al., 2019.....	141
Tableau 50 : Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	142
Tableau 51 : Caractéristiques des interventions et des patients d'après l'annexe 8 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	146
Tableau 52 : Définition de cas de zona, cas suspectés de zona, zona ophtalmique, DPZ et qualité de vie d'après l'annexe 1 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	148
Tableau 53 : Liste des conditions immunodéficientes d'après l'annexe 4 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	148
Tableau 54 : Analyses de sensibilité de l'efficacité vaccinale contre l'incidence du zona (à partir des estimations par paires) d'après l'annexe 15 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	149
Tableau 55 : Analyses de sensibilité de l'efficacité vaccinale contre l'incidence du zona (à partir des estimations par paires) portant sur quatre essais cliniques de faible risque de génération de séquence aléatoire d'après l'annexe 15 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	150
Tableau 56 : Analyses de sensibilité de l'efficacité vaccinale contre l'incidence du zona (à partir des estimations par paires) chez les personnes sans antécédent d'infection de zona d'après l'annexe 15 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	150
Tableau 57 : Résultats complémentaires concernant les EI locaux au site d'injection d'après la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018.....	151
Tableau 58 : Evénements indésirables enregistrés lors de l'étude de Gruppings et al., 2017.....	151

Tableau 59 : Événements indésirables signalés chez les participants ayant reçu les deux vaccins RZV et VPC13 et les participants ayant reçu les deux doses du placebo et le vaccin VPC13 d'après Min et al., 2022.....	152
Tableau 60 : Événements indésirables signalés chez les participants ayant reçu les deux vaccins RZV et VPP23 et les participants ayant reçu les deux doses du placebo et le vaccin VPP23 d'après Maréchal et al., 2018	152
Tableau 61 : Événements indésirables signalés chez les participants ayant reçu les deux vaccins RZV et dTca et les participants ayant reçu les deux doses du placebo et le vaccin dTca d'après Strezova et al., 2019.....	153
Tableau 62 : Études incluses pour l'analyse de la sécurité du vaccin RZV dans la revue systématique avec méta-analyse en réseau de Xia et al., 2022.....	153
Tableau 63 : Études incluses dans la revue systématique et méta-analyse de Udayachalerm et al., 2022.....	155
Tableau 64 : Études incluses sur l'acceptabilité de la vaccination contre le zona dans la revue systématique et méta-analyse de Wang et al., 2023.....	159

Annexe 1. Recherche de la littérature

Tableau 20 : Études exclues sur l'immunogénicité des vaccins contre le zona et motif d'exclusion

1er auteur, année	Type d'étude	Motif d'exclusion	Titre, source
Li, 2022	Essai préclinique	Le vaccin évalué ne correspond pas aux vaccins évalués dans ces recommandations (Zostavax ou Shingrix)	Enhanced Potency and Persistence of Immunity to Varicella-Zoster Virus Glycoprotein E in Mice by Addition of a Novel BC02 Compound Adjuvant. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2022 Apr; 10(4): 529. doi: 10.3390/vaccines10040529
Luan, 2022	Essai préclinique	Comparaison chez l'animal d'un nouveau vaccin contre le zona versus Shingrix. Cela ne répond pas aux questions de la note de cadrage	LNP-CpG ODN-adjuvanted varicella-zoster virus glycoprotein E induced comparable levels of immunity with Shingrix™ in VZV-primed mice. <i>Virology</i> . 2022 Oct;37(5):731-739. doi: 10.1016/j.virus.2022.06.002
Luan, 2022	Essai préclinique	Le vaccin évalué ne correspond pas aux vaccins évalués dans ces recommandations (Zostavax ou Shingrix)	Ionizable Lipid Nanoparticles Enhanced the Synergistic Adjuvant Effect of CpG ODNs and QS21 in a Varicella Zoster Virus Glycoprotein E Subunit Vaccine. <i>Pharmaceutics</i> . 2022 Apr 30;14(5):973. doi: 10.3390/pharmaceutics14050973
Nam, 2022	Essai préclinique	Le vaccin évalué ne correspond pas aux vaccins évalués dans ces recommandations (Zostavax ou Shingrix)	An adjuvanted zoster vaccine elicits potent cellular immune responses in mice without QS21. <i>Npj Vaccines</i> volume 7, Article number: 45 (2022) https://www.nature.com/articles/s41541-022-00467-z
Dagneu, 2021	Revue narrative	Plus d'articles ont été retrouvés. Les études ont été repérées afin de compléter l'analyse de la littérature	Immune responses to the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults: a comprehensive overview. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2021; 17(11): 4132–4143. doi: 10.1080/21645515.2021.1930846
Schwarz, 2020	Essai clinique	Des données plus actualisées sont incluses dans le rapport. En outre, l'étude d'Hastie et al. inclut la même population NCT00434577	Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2018 Jun 3 https://doi:10.1080/21645515.2018.1442162
Boeckh, 2020	Essai clinique	Population différente à celle ciblée dans ces recommandations	Immunogenicity of Inactivated Varicella Zoster Vaccine in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Patients With Solid or Hematologic Cancer <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2020 Jul; 7(7): ofaa172 doi: 10.1093/ofid/ofaa172
Mok, 2019	Essai clinique	Population différente à celle ciblée dans ces recommandations	Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> https://ard.bmj.com/content/78/12/1663.long
Benson, 2018	Essai clinique	Population différente à celle ciblée dans ces recommandations	Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus–Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Dec 1; 67(11): 1712–1719. doi: 10.1093/cid/ciy242
Oxman, 2017	Note de l'auteur.	Il s'agit d'une note de l'auteur des articles inclus dans l'analyse de l'immunogénicité du Shingrix	Clinical Usage of the Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine (HZ/su): Revaccination of Recipients of Live Attenuated Zoster Vaccine and Coadministration With a Seasonal Influenza Vaccine. <i>J Infect Dis</i> . 2017 Dec 1; 216(11): 1329–1333. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853975/
Eberhardson, 2017	Essai clinique	Population différente à celle ciblée dans ces recommandation	Safety and Immunogenicity of Inactivated Varicella-Zoster Virus Vaccine in Adults With Autoimmune Disease: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , Volume 65, Issue 7, 1 October 2017, Pages 1174–1182. https://doi.org/10.1093/cid/cix484
Oostvogels, 2017	Essai clinique	Les données sont présentées dans l'essai clinique de Dagneu et al., 2019 (l'essai clinique est le même enregistré NCT01767467)	Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in Adults with Hematologic Malignancies: A Phase III, Randomized Clinical Trial. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2017 Fall; 4(Suppl 1): S415. doi: 10.1093/ofid/ofx163.1040
Chlibek, 2016	Essai clinique	Des données plus actualisées sont incluses	Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults.

1er auteur, année	Type d'étude	Motif d'exclusion	Titre, source
		dans le rapport (étude d'Hastie et al.)	Vaccine Volume 34, Issue 6, 3 February 2016, Pages 863-868 https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.073
Chlibek, 2014	Essai clinique	Des données plus récentes sont incluses dans le rapport	Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: A phase II, randomized, controlled study Vaccine Volume 32, Issue 15, 26 March 2014, Pages 1745-1753 https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.019
El-Darouti, 2013	Essai clinique	Il ne s'agit pas des vaccins évalués dans ce rapport (Shingrix ou Zostavax)	Study of T helper (17) and T regulatory cells in psoriatic patients receiving live attenuated varicella vaccine therapy in a randomized controlled trial https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119950/
Vesikari, 2013	Essai clinique	Des données plus récentes sont incluses dans le rapport	Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (ZostavaxR) in individuals aged ≥ 70 years: A randomized study of a single dose versus two different two-dose schedules. Hum Vaccin Immunother. 2013 Apr 1; 9(4): 858–864. doi: 10.4161/hv.23412
Mullane, 2013	Essai clinique	Des données plus récentes sont incluses dans le rapport	Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. J Infect Dis. 2013 Nov 1;208(9):1375-85. doi: 10.1093/infdis/jit344
Leroux-Roels, 2012	Essai clinique	Des données plus récentes sont incluses dans le rapport	A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. The Journal of Infectious Diseases, Volume 206, Issue 8, 15 October 2012, Pages 1280–1290, https://doi.org/10.1093/infdis/jis497

Tableau 21 : Articles non retenus sur l'efficacité vaccinale et motif d'exclusion

1er auteur, année	Type d'étude	Motif d'exclusion	Titre, source
Xia, 2022	RS et MAR	Inclusion de la RS et MAR d'A. Tricco et al., en raison d'une meilleure qualité méthodologique et des résultats (PRISMA-NMA).	Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. Front. Immunol., 30 September 2022 Sec. Vaccines and Molecular Therapeutics
Namazova-Baranova, 2022	Essai clinique randomisé	La population ne correspond pas à la cible visée par ces recommandations.	A randomized trial assessing the efficacy, immunogenicity, and safety of vaccination with live attenuated varicella zoster virus-containing vaccines: ten-year follow-up in Russian children. Human Vaccines & Immunotherapeutics. Volume 18, 2022 – Issue 1
Casabona, 2022	Essai clinique randomisé	La population ne correspond pas à la cible visée par ces recommandations.	Randomised controlled trial showed long-term efficacy, immunogenicity and safety of varicella vaccines in Norwegian and Swedish children Acta Paediatr 2022 Feb;111(2):391-400
Mbinta, 2021	Protocole	Ce document correspond à la méthodologie de la revue systématique et méta-analyse incluse dans le rapport.	Post licensure herpes zoster vaccine effectiveness : Systematic review protocol BMJ Open 2021;11:e040964
Dudášová, 2021	Article	L'article ne présente pas d'information sur l'EV des vaccins ZVL ou RZV.	A method to estimate probability of disease and vaccine efficacy from clinical trial immunogenicity data. Npj Vaccines volume 6, Article number : 133 (2021)
Gold, 2021	Essai clinique randomisé	L'article ne présente pas d'information sur l'EV des vaccins ZVL ou RZV	Efficacy of m-Health for the detection of adverse events following immunization – The stimulated telephone assisted rapid safety surveillance (STARSS) randomized control trial. Vaccine. 2021 Jan 8 ;39(2) :332-342.
Kim, 2021	Essai clinique randomisé	Les données issues des études ZOE-50 et ZOE-70 sont incluses dans la RS et MAR effectuée par A. Tricco et al.	The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults ≥ 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. Hum Vaccin Immunother. 2021 Jul 3 ;17(7) :2050-2057.
Senderovich, 2019	Revue systématique qualitative	Inclusion des données plus récentes (ZOE-LFTU et RS de JF Mbinta – Lancet)	Herpes zoster vaccination efficacy in the long-term care facility population: a qualitative systematic review. Curr Med Res Opin. 2019 Aug;35(8):1451-1462.

1er auteur, année	Type d'étude	Motif d'exclusion	Titre, source
McGirr, 2019	Revue systématique avec MAR	Inclusion de la RS et MAR d'A. Tricco et al, en raison d'une meilleure qualité méthodologique et des résultats (PRISMA-NMA).	The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. Vaccine. 2019 May 16 ;37(22) :2896-2909
Willer, 2019	Essai clinique randomisé	Les données sont issues des études ZOE-50 et ZOE-70 qui sont incluses dans la RS et MAR d'A. Tricco et al.	Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. Vaccine. 2019 Oct 8 ;37(43) :6262-6267
Blom, 2019	Etude rétrospective	Données incluses dans la RS et MA de JF Mbinta (Lancet)	Effectiveness of the herpes zoster vaccine Zostavax® in Stockholm County, Sweden. Vaccine. Volume 37, Issue 31, 18 July 2019, Pages 4401-4406
Rondaan, 2019	Revue Systématique	L'article ne concerne pas spécifiquement des vaccins contre le zona, ZVL ou RZV.	Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. RMD Open. 2019 Sep 9 ;5(2) :e001035
Henry, 2018	Essai clinique randomisé	La population ne correspond pas à la cible visée par ces recommandations.	One or two doses of live varicella virus-containing vaccines: Efficacy, persistence of immune responses, and safety six years after administration in healthy children during their second year of life. Vaccine. 2018 Jan 8 ;36(3) :381-387.
Fleischmann, 2017	Essai clinique randomisé	L'article ne présente pas d'information sur l'EV des vaccins ZVL ou RZV	Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. Lancet. 2017 Jul 29 ;390(10093) :457-468.
Diez-Domingo, 2017	Résumé de données (conférence)	Les données sont issues des études ZOE-50 et ZOE-70 qui sont incluses dans la RS et MAR d'A. Tricco et al. Doublon.	Efficacy and immunogenicity of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in older adults in Europe: Results from the ZOE-50 and ZOE-70 efficacy studies
McElhaney, 2016	Essai clinique randomisé.	Les données sont issues des études ZOE-50 et ZOE-70 qui sont incluses dans la RS et MAR d'A. Tricco et al.	Efficacy, immunogenicity and safety of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in adults aged 60 years and older: Results from the zoe-50 and zoe-70 efficacy studies. Open Forum Infectious Diseases, Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, 127
Cunningham, 2016	Essai clinique randomisé.	Les données sont issues des études ZOE-50 et ZOE-70 qui sont incluses dans la RS et MAR d'A. Tricco et al.	Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 2016 ; 375 :1019-1032
Hata, 2016	Essai clinique randomisé.	Données incluses dans la RS et MAR d'A. Tricco.	Efficacy and safety of live varicella zoster vaccine in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabet Med 2016 Aug ;33(8) :1094-101
Wang, 2016	Revue de la littérature	Données plus récentes disponibles.	Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. Ther Adv Vaccines. 2016 Jan ; 4(1-2) : 20-31.
Cook, 2015	Revue de la littérature	Données plus récentes disponibles (RS-MA JF Mbinta – Lancet)	Review of the Persistence of Herpes Zoster Vaccine Efficacy in Clinical Trials Clin Ther.. 2015 Nov 1 ;37(11) :2388-97
Lal, 2015	Essai clinique randomisé	Données incluses dans la RS et MAR d'A. Tricco.	Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015 May 28 ;372(22) :2087-96
Schmader, 2012	Essai clinique randomisé	Données plus récentes disponibles (RS-MA JF Mbinta – Lancet)	Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15 ;55(10) :1320-8.

Tableau 22 : Articles non retenus sur la tolérance et sécurité des vaccins et motif d'exclusion

1er auteur, année	Type d'étude	Motif d'exclusion	Titre, source
Ohfuji, 2019	Etude de cohorte	L'étude n'inclut ni Shingrix ni Zostavax.	Safety of live attenuated varicella-zoster vaccine in patients with underlying illnesses compared with healthy adults: a prospective cohort study. BMC Infect Dis 2019 Jan 28;19(1):95. doi: 10.1186/s12879-019-3719-7

1er auteur, année	Type d'étude	Motif d'exclusion	Titre, source
López-Fauqued, 2021	Revue de la littérature	Les résultats des études incluses sont analysés dans les RS avec MAR sélectionnées.	Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials. Drug Saf 2021; 44(7): 811–823. doi: 10.1007/s40264-021-01076-w
Mok, 2019	Essai Clinique randomisé contrôlé	Les résultats sur la tolérance sont inclus dans la RS MAR de Y. Xia et al.	Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis (2019) 78(12):1663–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215925
Oostvogels, 2019	Sous-étude des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70	Il s'agit d'une analyse des études ZOE-50 et 70 qui sont dans la RS MAR d'A. Tricco et al.	Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(12):2865-2872. doi: 10.1080/21645515.2019.1627818.
Vink, 2019	Essai clinique randomisé	Cet essai clinique est inclus dans la RS MAR de Y. Xia et al.	Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. Cancer. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312. doi:10.1002/cncr.31909
Benson, 2018	Essai clinique randomisé, double insu, contrôlé contre placebo.	Cet essai clinique est inclus dans la RS MAR de Y. Xia et al.	Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2018 Nov 13;67(11):1712-1719. doi: 10.1093/cid/ciy242.
Miller, 2018	Essai clinique randomisé de phase I.	Cet essai clinique est inclus dans la RS MAR de Y. Xia et al.	A randomized, placebo-controlled phase I trial of live, attenuated herpes zoster vaccine in subjects with end-stage renal disease immunized prior to renal transplantation. Transpl Infect Dis. 2018 Jun;20(3):e12874. doi: 10.1111/tid.12874.
Lal, 2018	Essai clinique phase III ouvert	Il s'agit d'un essai clinique évaluant un schéma à trois doses. Les études ZOE-50 et ZOE-70 (études plus robustes) évaluant le schéma à deux doses sont inclus dans la RS MAR en fournissant des informations plus actualisées chez les participants de 50 ans et plus.	Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. Vaccine. 2018 Jan 2;36(1):148-154. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.019
Chlibek, 2016	Essai clinique de phase II, ouvert et à un seul bras.	Une étude plus actualisée qui mesure la sécurité du vaccin RZV à long terme chez des participants ayant été vaccinés dans les essais cliniques ZOE-50 et 70. Ces résultats sont inclus dans la RS MAR d'A. Tricco	Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. Vaccine. 2016 Feb 3;34(6):863-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.073

Tableau 23 : Publications incluses sur l'immunogénicité du vaccin Zostavax

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
Levin, 2013 (90)	Allemagne, Belgique, Canada, États-Unis, Finlande	Essai clinique randomisé de phase III, en double aveugle. Octobre 2007 à janvier 2010	Adultes immunocompétents de 50 à 59 ans	ZVL : 1 136 Placebo : 1 133	Augmentation des GMFR (ZVL/placebo) à six semaines suivant la vaccination (> 1,4)	MGT ratio au VZV (ZVL versus placebo) : 660,0 versus 293,1, p < 0,001) MGT ratio au VZV (ZVL versus placebo) : 2,31 versus 1, p < 0,025	Des adultes de plus de 60 ans n'ont pas été inclus dans l'étude. Les résultats disponibles sont à six semaines post-vaccination. L'absence de données sur l'immunogénicité à médiation cellulaire. L'étude a été sponsorisée par le laboratoire Merck
Levin, 2008 (91)	États-Unis	Essai clinique randomisé de phase III, en double aveugle. Trois ans	Adultes immunocompétents de 60 ans et plus	ZVL : 691 Placebo : 704	Augmentation des réponses humorales et cellulaires à six semaines après la vaccination. Augmentation des titres d'anticorps cellulaires et humoraux à 1, 2 et 3 ans après la vaccination	MGT ratio à six semaines (INF-γ) : 471,3 versus 292,3 (ZVL versus placebo). Réduction des réponses cellulaires des personnes plus âgées (70 versus 60 ans) : p < 0,01	L'étude a été sponsorisée par le laboratoire Merck
Sutradhar, 2009 (92)	États-Unis	Essai clinique randomisé, en double aveugle. 28 jours de suivi (2005 – 2006)	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	50 à 59 ans : 387 ≥ 60 ans : 733	Non-infériorité du MGT ratio au VZV (50 à 59 ans/≥ 60 ans) 4 semaines après la vaccination	Le MGT ratio estimé (50 à 59 ans/≥ 60 ans) était de 1,13 (IC à 95 % : 1,02 ; 1,25)	Aucun groupe contrôle n'ayant pas reçu le vaccin. Il n'existe pas de données comparant la durée de protection du vaccin
Weinberg, 2019 (93)	États-Unis	Essai clinique multicentrique non randomisé. 42 jours post-vaccination (NCT01245751)	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus avec ou sans antécédent de vaccination	Groupe 1 (booster ≥ 70 ans) : 201 Groupe 2 (première ZVL ≥ 70 ans) : 199 Groupe 3 (première ZVL 60 à 69 ans) : 100 Groupe 4 (première ZVL 50 à 59 ans) : 100	Critère de corrélation des réponses immunitaires : p < 0,02	Pourcentage de CD8+PD1+Tcheck (au 7e jour) : p < 0,0001 L'âge était modérément associé à des taux prévacinaux plus élevés aux CD8+CD107a+ et CTL : p < 0,02	Aucun groupe de comparaison (groupe placebo) n'a été inclus dans l'étude. L'étude a été sponsorisée par les laboratoires Merck et GSK
Levin, 2016 (94)	États-Unis	Étude comparative non randomisée. 52e semaine post-vaccination	Idem	Groupe 1 (booster ≥ 70 ans) : 201 Groupe 2 (première ZVL ≥ 70 ans) : 100	Augmentation des MGT au VZV et MGT à l'INF-γ, l'IL-2 à 1, 6, 52 semaines post-vaccination (IC à 95 %)	MGT ratio au VZV à 52e semaine (avant/après) : ~1,1 (1,1 ; 1,2). MGT ratio médiation cellulaire (avant/après) à 52e semaine : Groupe 1 : 1,4 (1,2 ; 1,6). Groupe 2 : 1,3 (1,1 ; 1,4).	Les groupes n'ont pas été randomisés. Toutes les mesures n'ont pas été comparées. Aucun groupe contrôle n'a été inclus dans l'étude.

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
				Groupe 3 (première ZVL 60 à 70 ans) : 100 Groupe 4 (première ZVL 60 à 70 ans) : 100		Groupe 3 : 1,4 (1,2 ; 1,6). Groupe 4 : 1,11 (1,0 ; 1,3)	L'étude a été sponsorisée par le laboratoire. Aucune analyse de corrélation n'a été réalisée
Levin, 2018 (95)	États-Unis	Essai clinique randomisé, contre placebo, en double aveugle. 28 jours après la vaccination	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	Co-Ad : 440 Contrôle : 442	Non-infériorité du MGT ratio (Co-Ad versus Contrôle) : borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,67. Taux de séroconversion : augmentation de 4 fois les titres d'anticorps	MGT ratio (Co-Ad/Contrôle) : 0,87 [0,80 ; 0,95]. GMFR : 1,9 [1,76 ; 2,05]	L'étude a été sponsorisée par le laboratoire
Kerzner, 2007 (96)	Europe États-Unis	Essai clinique randomisé multicentrique, en double aveugle. 4e semaine post-vaccination	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	Co-Ad : 382 Contrôle : 380	Non-infériorité du MGT ratio (Co-Ad versus Contrôle) : borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,67. Taux de séroconversion du vaccin contre l'influenza	MGT ratio (Co-Ad/Contrôle) : 0,9 [0,8 ; 1]. MGT ratio (Co-Ad/Contrôle) influenza (AH1N1, AH3N2 et B) : 0,9 [0,8 ; 1,1] ; 1,1 [0,9 ; 1,3] et 0,9 [0,8 ; 1,1]	L'étude a été sponsorisée par le laboratoire
MacIntyre, 2010 (97)	Allemagne, Australie, Canada, Italie, Espagne, Royaume-Uni	Essai clinique randomisé multicentrique, en double aveugle. 28 jours après la vaccination	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	Co-Ad : 237 Contrôle : 236	Non-infériorité du MGT ratio (Co-Ad versus Contrôle) : borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,67. Taux de séroconversion du vaccin contre le pneumocoque	MGT ratio (Co-Ad/Contrôle) : 0,7 [0,61 ; 0,80]. MGT ratio chez les vaccinés (avant/après) : 1,9 [1,7 ; 2,1]	L'étude a été sponsorisée par le laboratoire Merck
Lelic, 2016 (98)	Canada	Étude multicentrique (ici/ailleurs). Janvier 2012 à février 2014	Adultes fragiles de 80 ans et plus	Fragile : 190 Témoin : 50	Réponses immunitaires à médiation cellulaire à 6 semaines post-vaccination. Marqueurs d'immunosénescence	CFT INF-γ (fragiles versus non fragiles) : 63 versus 102 ; p < 0,001. Aucune corrélation n'a été constatée entre l'augmentation d'anticorps et la fréquence de CD4 et CD8 après la vaccination	Étude non randomisée. Des données concernant les réponses humorales n'ont pas été mesurées. Il n'existe pas d'analyse concernant les niveaux de fragilité des personnes en EPHAD
Parrino, 2017 (99)	Canada, Espagne, Estonie, États-Unis, France, Israël, Italie, Puerto Rico, Suède, Thaïlande	Essai clinique multicentrique de phase I en ouvert, à bras unique. Un mois après la dernière dose	Adultes de 18 ans et plus ayant une HM	ZVL = 80	Réponses humorales et à médiation cellulaire à 28 jours après la quatrième dose du ZVL inactivé	GMFR spécifique à l'INF-γ à 28 jours : 4,34 (IC à 90 % : 3,01 ; 6,24), p < 0,001	Il n'existe aucun groupe de comparaison. Les données n'incluent que les réponses cellulaires à 28 jours. L'utilisation d'un IC à 90 % pourrait induire une marge d'incertitude légèrement plus élevée

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
Mullane, 2013 (100)	Sans information	Essai clinique multicentrique randomisée, en double insu et contrôle contre placebo. Novembre 2007 à janvier 2010	Patients de 18 ans et plus infectés par le VIH14	ZVL : 60 Placebo : 20	Réponses immunitaires cellulaires et humorales à 28 jours après l'administration du vaccin.	GMFR au VZV (avant et après) : 1,4 [1,1 ; 1,7], p = 0,017. GMFR à l'IFN-γ (avant et après) : 1,8 [1,2 ; 2,7], p = 0,026	La taille de l'échantillon du bras placebo n'est pas suffisant pour mettre en évidence une différence entre les deux groupes. Aucune évaluation des réponses immunitaires au-delà de 28 jours n'a été effectuée. Les patients ont un compte supérieur à 200.
Curtis, 2021 (101)	États-Unis	Essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo. Septembre 2018 à novembre 2021	Adultes de 50 ans et plus prenant un TNFis	ZVL : 310 Placebo : 307	Réponses immunitaires cellulaires et humorales à six semaines et à un an post-vaccination.	GMFR au VZV à six semaines (ZVL versus placebo) : 1,33 versus 1,02, p = 0,0015. GMFR à l'INF à six semaines (ZVL versus placebo) : 1,33 versus 1,02, p = 0,0015. Taux de vaccinés ayant enregistré des anticorps supérieurs un an suivant la vaccination aux niveaux prévacination : 75 % (INF-γ) et 59 % (VZV)	L'étude n'a pas inclus d'adultes âgés de 18 à 49 ans. Il n'existe pas d'analyse de corrélation entre les réponses immunitaires et la protection chez cette population
Winthrop, 2017 (102)	États-Unis	Essai clinique multicentrique de phase II, en double aveugle. Mai 2017 à avril 2018	Adultes de 50 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde	ZVL : 122 dont 55 prenant du tofacitinib	Augmentation des titres d'anticorps au VZV, à six semaines après vaccination	GMFR anti-VZV, six semaines post-vaccination : 2,11 (tofacitinib) et 1,74 (placebo). GMFR IFN-γ six semaines après vaccination : 1,50 (tofacitinib) et 1,30 (placebo)	Aucun groupe de comparaison, vaccinés versus non-vaccinés. Il s'agit notamment d'une étude comparant l'effet du tofacitinib chez les vaccinés avec ZVL. Aucune donnée n'a été évaluée quant à la durée de protection du vaccin
Wasan, 2016 (103)	États-Unis	Étude de cohorte. Novembre 2011 à juillet 2013	Adultes de 60 ans et plus atteints de la maladie inflammatoire de l'intestin	ZVL : 39	Réponses immunitaires cellulaires et humorales à deux semaines post-vaccination	Augmentation de TNF-α chez les patients du groupe B : p < 0,0001. Différence statistiquement significative des taux d'anticorps chez les patients sans traitement : p = 0,0002	Il s'agit d'une étude de cohorte. La taille de l'échantillon ne permet pas de mettre en évidence une différence entre les deux groupes d'intervention. Aucune donnée concernant la durée de protection n'a été relevée

¹⁴ Pour ce rapport, les données incluses dans l'analyse de la littérature correspondent à celles des patients infectés par le VIH, puisque l'étude de Boeckh est la continuation de l'essai clinique initié par Mullane. Les deux études sont issues du même protocole (V212 Protocol 011 Trial Group) et des mêmes essais cliniques enregistrés sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT01254630 et NCT01229267

Tableau 24 : Publications incluses sur l'immunogénicité du vaccin Shingrix

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
Lal, 2015 (48)	18 pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe, d'Asie	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (≥ 50 ans) 38 mois	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	ATP RZV = 1 070	TRV : augmentation de 4 fois le titre en anticorps anti-gE. Chez les séronégatifs : augmentation de 4 fois le taux seuil considéré pour la séropositivité (4 x 97mUI/mL). Augmentation médiane des titres d'anticorps CD4 [+2] entre le niveau en prévacination et les différents points d'analyse. TRV : augmentation de 2 fois le titre en lymphocytes T CD4 [+2]	Augmentation médiane au 38e mois (Q1 : Q3) : MGC anti-gE trois ans post-vaccination : 9,3 (4,9 ; 19,5). TRV anti-gE chez les 50 ans et plus au 3e mois (IC à 95 %) : 98,5 % [97,6 ; 99,1] et au 38e mois : 80,9 % [78,2 ; 83,3]. Augmentation médiane des CD4 [+2] au 38e mois (Q1 : Q3) : 7,9 (2,7 ; 31,6)	Des données concernant le TRV chez les adultes de 50 ans et plus ne sont pas décrites dans les résultats de l'immunogénicité à médiation cellulaire
Cunningham, 2016 (49)	18 pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe, d'Asie	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (≥ 70 ans) 38 mois	Adultes immunocompétents de 70 ans et plus	ATP RZV = 380	TRV : augmentation de 4 fois le titre en anticorps anti-gE. Chez les séronégatifs : augmentation de 4 fois le taux seuil considéré pour la séropositivité (4 x 97mUI/mL). Augmentation médiane des titres d'anticorps CD4 [+2] entre le niveau prévacination et les différents points d'analyse. TRV : augmentation de 2 fois le titre en lymphocytes T CD4 [+2]	Augmentation des médianes anti-gE au 38e mois (Q1 : Q3) : 7,2 (3,5 ; 14,5). TRV anti-gE chez les 70 ans et plus au 3e mois (IC à 95 %) : 85,9 % [93,4 ; 97,6] et au 38e mois : 66,1 % [60,6 ; 71,2].	La taille de l'échantillon ayant des réponses immunitaires à médiation cellulaire est de 52 participants
Strezova, 2022 (41)	18 pays (études ZOE-50 et ZOE-70)	Essai clinique randomisé, phase III (suivi). Estimations à 10 ans	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	RZV (ATP) : Immunogénicité humorale : 1 455. Immunogénicité cellulaire : 174	Modélisation des réponses immunitaires à 10 ans. Les participants sont ceux vaccinés durant les études ZOE-50 et ZOE-70	Les MGT anti-gE restent élevées à cinq ans (8 053,5 [7 239,3 ; 8 959,4]) avec une diminution observée à partir de la neuvième année. Les valeurs médianes des lymphocytes CD4 [+2] sont restées stables à partir de la sixième année (406,8 [Q1 : 376,2 ; Q3 : 1 310,3])	L'utilisation des estimations historiques de l'incidence du zona dans le groupe témoin. Les résultats de l'année 10 sont préliminaires.
Hastie, 2021 (42)	République tchèque, Allemagne, Suède	Étude d'extension de phase IIIB ouverte, à un seul bras (134 mois)	Adultes de 60 ans et plus. Durée de protection du vaccin et dose de rappel	APT : 68 TVC : 62	Augmentation des MGT anti-gE. Fréquence des lymphocytes CD4 [+2] : différence entre la fréquence des lymphocytes T CD4 [+2] après et post vaccination.	MGT anti-gE à M121 : 108 200 mUI/mL [87 154 ; 134 327]. Médianes CD4 [+2] à M121 post-vaccination : 2 564 [Q1 : 1 220 ; Q3 : 4 127]	Aucun groupe témoin ou comparateur. Les personnes immunodéprimées ont été exclues de l'étude. L'âge moyen des participants > 82 ans (immunosénescente). Trois modélisations utilisées, dont deux se sont basées sur

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
							des méthodes similaires pour calculer la protection. Ces résultats peuvent surestimer les résultats de protection du vaccin RZV
Godeaux, 2017 (50)	Canada Russie	Essai clinique ouvert de phase III, non randomisé (trois mois de suivi)	Adultes de 50 ans et plus avec des antécédents de zona	ATP = 82 50 à 59 : 29 60 à 69 : 28 ≥ 70 : 25	TRV à M3 ≥ 60 % (augmentation de 4 fois le titre en anticorps anti-gE) de la borne inférieure de l'IC à 95 %	TRV anti-gE un mois après les deux doses : 90,2 % [81,7 ; 95,7]. MGC à M3 : 19,9	La taille de l'échantillon de chaque groupe d'âge n'est pas suffisamment grande pour établir une différence statistiquement significative entre les groupes. Les analyses correspondaient à un mois après l'administration du vaccin. Il n'existe pas de données sur la réponse immunitaire à long terme ou au-delà d'un an chez cette population.
Dagneu, 2021 (51)	États-Unis	Étude ouverte multicentrique de phase III (12 mois)	Adultes de 65 ans et plus avec ou sans antécédent de vaccination avec ZVL	Groupe non vaccinés avec ZVL : 199. Groupe vaccinés avec ZVL : 198	Description des réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire. Corrélation des réponses immunitaires et des CD4 [+2]	Il n'y a pas de différence des réponses immunitaires chez les vaccinés auparavant contre le zona et ceux non vaccinés. Corrélation positive ($p < 0,005$)	Les intervalles de vaccination inférieurs à cinq ans n'ont pas été évalués dans l'étude
Gruppung, 2017 (52)	États-Unis	Étude multicentrique, ouverte	Adultes de 65 ans et plus ayant reçu ZVL 3 à 7 ans auparavant	Adultes vaccinés avec ZVL précédemment : 213. Adultes non vaccinés avec ZVL précédemment : 212	Non-infériorité des MGT ($< 1,5$ de la borne inférieure de l'IC à 95 %). Comparer les réponses à médiation cellulaire (CD4 [+2]) avant et un mois après la 2e dose	MGC ratio anti-gE : 1,04 [0,92 ; 1,17]. Aucune différence de CD4 [+2] dans les deux groupes (données non présentées)	Les résultats d'immunogénicité ne sont pas au-delà de trois mois. Aucun groupe comparateur. La taille de l'échantillon des sous-cohortes d'analyses n'est pas suffisamment grande ($n < 30$)
Min, 2022 (53)	Allemagne Canada Estonie	Essai clinique de phase IIIB, multicentrique, randomisé, ouvert (avril 2018 – mars 2020)	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin Prevenar (pneumococcique)	Co-Ad : 449 Contrôle : 463	TRV RZV ≥ 60 % Non-infériorité des réponses immunitaires humorales de RZV ($< 1,5$). Non-infériorité des réponses immunitaires humorales du vaccin co-administré	TRV anti-gE : 99,1 % [97,6 ; 99,7]. MGC ratio : 1,05 [0,9 ; 1,16]. GMFR (sérotypes pneumocoque) : 1,02 [0,86 ; 1,22] et 1,36 [1,07 ; 1,73]	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents. L'analyse d'immunogénicité n'inclut que le premier mois après l'administration de la 2e dose de RZV
Strezova, 2019 (56)	États-Unis	Essai clinique de phase III, randomisé, ouvert	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin dTca	Co-Ad : 830 Contrôle : 418	TRV RZV ≥ 60 % Non-infériorité des réponses immunitaires humorales de RZV ($< 1,5$).	TRV : 97,8 % [95,8 ; 99,1] MGC ratio anti-gE : 1,11 [1,02 ; 1,21]. Le critère de non-infériorité dTca inférieure à 10 (objectif atteint)	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents. L'analyse d'immunogénicité n'inclut que le premier mois après l'administration de la 2e dose de RZV

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
					Taux de différences de pourcentage de concentration antiT >10 %		
Maréchal, 2018 (54)	Canada Estonie États-Unis	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin VPP23	Co-Ad : 427 Contrôle : 426	TRV RZV ≥ 60 %. Non-infériorité des réponses immunitaires humorales de RZV (< 1,5). Non-infériorité des réponses immunitaires humorales du vaccin co-administré	TRV : 98,3 % [96,4 ; 99,3]. MGT ratio ajusté : 1,02 [0,93 ; 1,11] Les MGT ratios VPP23 varient entre 0,5 et 0,4	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents. L'analyse d'immunogénicité n'inclut que le premier mois après l'administration de la 2e dose de RZV
Schwarz, 2017 (55)	Allemagne Canada États-Unis	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin IIV4	Co-Ad : 407 Contrôle : 404	TRV RZV ≥ 60 %. Non-infériorité des réponses immunitaires humorales de RZV (< 1,5). Non-infériorité des réponses immunitaires humorales du vaccin co-administré. Non-infériorité de séroconversion du vaccin IIV4 pour chaque sérotype	TRV : 95,8 % [93,3 ; 97,6]. MGT ratio anti-gE : 1,08 [0,97 ; 1,2] Taux de MGT par sérotype < 10 % sauf pour le sérotype B/Victoria (5,65 [-1,24 ; 12,49])	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents. L'analyse d'immunogénicité n'inclut que le premier mois après l'administration de la 2e dose de RZV. Les objectifs de non-infériorité par sérotype d'IIV4 étaient descriptifs
Naficy, 2023 (57)	États-Unis	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert	Adultes immunocompétents recevant une dose de rappel du vaccin ARNm-1273	Co-Ad : 228 Contrôle : 230	MGT ratio anti-gE et anti-S un mois post 2e dose de RZV et un mois après ARNm-1273 TRV (analyses secondaires) à un IC à 90 %	MGT ratio (Contrôle versus Co-Ad) : 1,01 [0,89 ; 1,13] pour anti-gE (dose 2 de RZV) et 1,09 [0,90 ; 1,32] pour anti-S	Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte. L'étude n'inclut que le vaccin monovalent. Les TRV ont été évalués comme des analyses secondaires à un IC à 90 %
Lindemann, 2022 (59)	Allemagne	Étude observationnelle prospective (4 mois)	Adultes de 45 ans et plus	Réponses à médiation cellulaire : 29	Réponses immunitaires aux trois antigènes VZV : pool de peptides anti-gE, glycoprotéine native VZV et VZV complète. Corrélation de Spearman du TFG et les réponses cellulaires	Augmentation de réponses du pool de peptides anti-gE : 8 fois post-vaccination (p = 0,0006). Réponses immunitaires au VZV = 4,01 plus élevées post-vaccination (p = 0,003). Corrélation entre le TFG et les réponses aux peptides gE (r = 0,42, p = 0,02). Corrélation négative entre le moment de la greffe et la vaccination (r = 0,41, p = 0,03).	Il s'agit d'une étude observationnelle. La taille de l'échantillon est petite, ce qui limite la précision des analyses des réponses immunitaires cellulaires
Hirzel, 2021 (60)	Canada	Essai clinique non randomisé à un seul bras (4 mois)	Adultes de 50 ans et plus ayant reçu une greffe de poumon	RZV : 45	Concentration anti-gE pré et post-vaccination (DO). Avidité anti-gE (DO) pré et post-vaccination. Fréquences médianes de CD4 [+2] pré et post-vaccination	Concentration médiane anti-gE 2e dose : 3,63, p < 0,0001. Augmentation du taux d'avidité 2e dose : 84 %, p < 0,001 Fréquence médiane CD4 [2+] 2e dose : 361, p < 0,0001	Aucun groupe contrôle (témoin). Au Canada, le vaccin est recommandé pour toute personne de 50 ans et plus (conflit éthique des auteurs).

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
							Pas de comparaison relative des réponses immunitaires
Stadtmauer, 2021 (58)	28 pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe, d'Asie	Essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, simple aveugle (24 mois)	Adultes de 18 ans et plus ayant eu une greffe de CSH	Réponses humorales APT : RZV : 39 Placebo : 30 Réponses immunitaires ATP : RZV : 35 Placebo : 23	TRV (≥ 4 fois l'augmentation de MGT anti-gE postvaccination). TRV (≥ 2 fois l'augmentation de CD4 [+2]).	TRV anti-gE chez les adultes de 50 ans et plus : 71,4 % ; chez les 18 à 49 ans : 57,7 %. TRV anti-gE à 2 ans : 23,1 % et 56 %. TRV CD4 [+2] : chez les 50 ans et plus : 89,3 % ; chez les 18 à 49 ans : 100 %	Petite taille de l'échantillon pour chaque sous-groupe. Manque d'information sur le traitement, ainsi que la date de la greffe
Bastidas, 2019 (43)	28 pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe, d'Asie	Essai randomisé multicentrique de phase III, contrôlé par placebo	Adultes de 18 ans et plus ayant eu une greffe de CSH	RZV = 74 Placebo = 53	TRV (≥ 4 fois l'augmentation de MGT anti-gE post-vaccination).	TRV anti-gE à 1M : 67 % TRV anti-gE à 24M : 45 % Valeurs médianes de CD4 [+2] à 1M : 6 644,9 [1 ; 73 143,3].	La taille de l'échantillon n'était pas si robuste pour l'analyse de l'immunogénicité. Il s'agit d'analyses descriptives (objectifs secondaires)
Dagnew, 2019 (47)	28 pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe, d'Asie	Essai de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, en simple aveugle	Adultes de 18 ans et plus présentant une HM	RZV = 283 Placebo = 279	Description des réponses immunitaires : TRV anti-gE à 12M Valeurs médianes de CD4 [+2] à 12M	GMFR anti-gE : 29,75 [21,09 ; 41,96]. TRV anti-gE : à 1M 65,4 % ; à 24M : 52,1 %. TRV CD4 [+2] : à 1M 83,7 % ; à 12M : 66,7 %	La cohorte per-protocol pour l'analyse de l'immunogénicité a exclu environ 30 % de la cohorte totale. Il n'y a pas d'analyse de sous-groupe concernant le stade ou le traitement des patients. Il n'existe pas de mesures concernant les réponses immunitaires au-delà d'un an
Vink, 2019 (45)	Canada, Espagne, France, République tchèque, Royaume-Uni	Essai clinique multicentrique de phase III en simple aveugle (13 mois)	Adultes de 50 et plus présentant une tumeur solide	RZV préchimio = ~60 Placebo préchimio = ~40 RZV chimio = ~20 Placebo chimio = ~15	TRV à M3 ≥ 60 % (augmentation de 4 fois le titre en anticorps anti-gE) de la borne inférieure de l'IC à 95 % MGC ratio anti-gE (RZV versus placebo) à M2 > 3	TRV : 93,8 % [85 ; 98,3] dans le groupe RZV préchimio. A M2, le MGC ratio ajusté (RZV versus placebo) était de 23,2 [17,9 ; 30, p < 0,0001].	La taille de l'échantillon n'était pas suffisamment puissante pour mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes. Il n'existe pas d'analyses concernant la gravité de la maladie, les traitements, les différentes chimiothérapies, etc.
Vink, 2020 (46)	Belgique, Canada, République tchèque	Essai clinique multicentrique de phase III en simple aveugle (13 mois)	Adultes de 18 ans et plus ayant eu une greffe d'organe solide	RZV = 117 Placebo = 115	TRV anti-gE à M1 : borne inférieure de l'IC à 95 % ≥ 60 % (97 mIU/ml). MGC ratio anti-gE à M1 > 3. TRV à M1 : borne inférieure de l'IC à 95 % des CD4 [+2] ≥ 50 %.	TRV anti-gE à M1 : 80,2 % [71,9 ; 86,9]. MGC ratio anti-gE : 14 [10,9 ; 18, p > 0,0001] TRV CD4 [+2] à M2 : 71,4 % [51,3 ; 86,8].	L'étude n'a pas montré de corrélat de protection chez cette population. Les analyses en sous-groupes n'ont pas été effectuées en raison de la taille de l'échantillon.

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
					MGC ratio CD4 [+2] à M2 > 1	MGT CD4 [+2] à M2 : 5,92 ; 50,36, p < 0,0001	Des analyses sur les réponses immunitaires à long terme n'ont pas été évaluées
Berkowitz, 2015 (44)	Allemagne, États-Unis Royaume-Uni	Essai clinique de phase I/II contrôlé randomisé par placebo (4 mois)	Adultes de 18 ans et plus infectés par le VIH	CD4 élevées RZV : 56 CD4 élevées placebo : 38 CD4 faibles RZV : 9 CD4 faibles placebo : 5 ART naïve/CD4 élevées RZV : 9 ART naïve/CD4 élevées placebo : 6	Concentrations anti-gE : ≥ 4 fois (au seuil de 18 mIU/mL) chez les séronégatifs et ≥ 4 chez les séropositifs. Fréquence de CD4 [+2] : ≥ 2 post-vaccination	MGC ratio : 46,22 ; p < 0,0001. Augmentation de CD4 à M7 : p < 0,0001 Rapport moyen géométrique : 21,95 (p < 0,0001)	La taille de l'échantillon des participants infectés par le VIH ayant des comptes de CD4 faibles ne permet pas de mettre en évidence une différence significative. Aucun suivi sur les réponses immunitaires au-delà de 4 mois n'a été effectué
Johnson, 2022 (63)	États-Unis	Essai clinique randomisé, en simple aveugle (5 ans)	Adultes de 50 ans et plus ayant ou non reçu un vaccin (ZVL) auparavant	Groupe A (50 à 59 et 70 à 75 ans non vaccinés) ZVL + placebo : 22 Groupe B (50 à 59 et 70 à 85 ans vaccinés) RZV : 23 Groupe C (70 à 85 ans vaccinés) ZVL (une dose + placebo) : 35 Groupe D (70 à 85 ans vaccinés) RZV (deux doses) : 35	Réponses immunitaires Th1 anti-gE et anti-VZV : FDR < 0,05 Réponses (log10) – le pic de réponses maximales du RZV (3M) et du ZVL (1M), test Student FDR < 0,05. Différences du TRV (RZV versus ZVL) : FDR < 0,05	En particulier, les taux de déclin des réponses Th1 anti-gE ou anti-VZV : aucune différence (p > 0,005), sauf pour la gE-IL-2 (p value < 0,005), qui déclinait plus rapidement dans le groupe RZV que dans le groupe ZVL. Le rapport (RZV versus ZVL) d'augmentation de réponses immunitaires : 14,3, 15,6 et 13 (FDR < 0,05)	Les tailles des échantillons de certains sous-groupes d'analyses ne sont pas suffisamment puissantes pour mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes. Aucune stratification effectuée par l'âge n'a été effectuée. L'étude n'a inclus que des adultes immunocompétents
Schmid, 2021 (62)	États-Unis	Essai clinique randomisé en simple aveugle	Adultes de 50 ans et plus	Groupe A (non vaccinés) ZVL : 45 Groupe B (non vaccinés) RZV : 45 Groupe C (vaccinés) ZVL : 35 Groupe D (vaccinés) RZV : 35	DO après vaccination des vaccins RZV et ZVL à 1M post-vaccination. Avidité d'anticorps spécifiques anti-gE 1M post-vaccination. Analyses univariées comparant les niveaux d'avidité et les titres d'anticorps neutralisants	DO au VZV (RZV versus ZVL) : 1,6 ; 0,9 DO, p < 0,0001. DO anti-gE (RZV versus ZVL) : 2,0 ; 1,7, p = 0,0013. Avidité d'anticorps (RZV versus ZVL) : 47 versus 22, p < 0,0001. Avidité anti-gE 12M (RZV versus ZVL) : 81 % versus 18 %, p < 0,0001. RR : 4,5 [2,8 ; 7,3], p < 0,0001. Corrélation, niveaux d'avidité anti-gE et titres d'anticorps	Le rôle des niveaux élevés d'avidité gE IgG et les anticorps neutralisants n'ont pas été établis dans cette étude. Une évaluation au-delà d'un an n'a pas été effectuée

1er auteur, année, référence	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
						neutralisants : r = 0,50 ; p < 0,0001	

ATP : Accord-to-Protocol ; Co-Ad : Groupe ayant reçu RZV et un autre vaccin simultanément ; IICV4 : Vaccin contre l'influenza saisonnière quadrivalente ; PSV23 : vaccin contre le pneumocoque ; TVC : Total Vaccine Cohort for additional dose administration

Tableau 25 : Publications incluses sur l'efficacité vaccinale contre le zona

1er auteur, année	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
Mbinta, 2022 (64)	Publications des États-Unis, France, Canada et Suède	Revue systématique et MA	Adultes de 50 ans et plus	Adultes vaccinés avec RZV (deux doses) ou ZVL. Études incluses : Études observationnelles et des études comparant les vaccins versus placebo ou un autre vaccin	Incidence de zona, incidence des DPZ et des complications dues au zona (22 études) : 9 536 086 participants et 3,35 millions de personnes-année	EV (analyse groupée) : - ZVL zona : 45,9 % [42,2 ; 49,4]. - ZVL DPZ : 59,7 % [58,4 ; 89,7]. ZVL zona ophtalmique : 30 % [20,5 ; 38,4]. RZV zona : 79,2 % [57,6 ; 89,7].	- hétérogénéité des études incluses : I2 ≥ 75 %. - MA basée sur des informations de synthèse ajustées rapportées
Strezova, 2022 (41)	18 pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe et d'Asie	Essai (en cours) de phase III, ouvert (dix ans)	Adultes de 50 ans et plus immunocompétents	RZV (2 doses) : 7 222	Durée de protection du vaccin RZV en termes d'incidence du zona	EV globale (suivi médian 9,6 ans) : 81,6 % [75,2 ; 86,6]	- Étude sponsorisée par la firme. - Utilisation des estimations historiques de l'incidence du zona. - Résultats préliminaires pour la 10e année
Bastidas, 2019 (43)	28 pays (77 centres)	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (Suivi médian : 21 mois)	Adultes ≥ 18 ans ayant reçu une greffe autologue de CSH	RZV = 870 Placebo = 862	Incidence du zona	Incidence du zona : 30 pour 1 000 personnes-année chez les vaccinés versus 94 pour 1 000 personnes-année dans le groupe placebo	- L'étude n'était pas conçue pour comparer les incidences des complications liées au zona. - La protection à long terme au-delà de la 2e année n'a pas été évaluée. - Il n'existe aucune donnée sur la sérologie du VZV avant la transplantation. - Étude sponsorisée par la firme
Curran, 2019 (71)	28 pays (77 centres)	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (Suivi médian : 21 mois)	Adultes ≥ 18 ans ayant reçu une greffe autologue de cellules de CSH	mTVC ZPBI : RZV = 870 Placebo = 851	EV sur la qualité de vie (ZPBI, SF-36 et EQ-5D)	- EV sur le fardeau de la maladie : 82,5 % [73,6 ; 91,4]. - Score de douleur maximal ZPBI : 5,8 versus 7,1 dans le groupe RZV et le groupe placebo respectivement	- Les résultats étaient des objectifs exploratoires de l'étude de Bastidas et al. - L'étude n'était pas conçue pour montrer les différences spécifiques dans les paramètres quantitatifs entre les deux groupes. - L'étude n'a pas été stratifiée par tranche d'âge. - Étude sponsorisée par la firme
Khan, 2022 (70)	États-Unis	Étude de cohorte rétrospective (octobre 2017 — avril 2020)	Adultes ≥ 50 ans atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin	Chez les 50 ans et plus : RZV (deux doses) : 655 ; Non vaccinés : 5 995	Taux d'incidence HR	Taux d'incidence chez les âgés de 50 ans et plus : 0 versus 3,93 (vaccinés versus non vaccinés) pour 1 000 personnes-année.	- Taux faible de participants atteint d'une MIB et vaccinés avec RZV.

1er auteur, année	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
				Chez les 60 ans et plus : RZV (deux doses) : 4 220 ; Non vaccinés : 20 554		Taux d'incidence chez les âgés de 60 ans et plus : 4,57 versus 1,80 pour 1 000 personnes-année. HR chez les 50 ans et plus : 0 ($p < 0,0001$). HR chez les 60 ans et plus : 0,39 (0,19 ; 0,80, $p = 0,001$)	<ul style="list-style-type: none"> - Le suivi n'est pas suffisant pour évaluer la durée de protection du RZV. - Les taux d'incidence, ainsi que les taux d'incidence standardisés n'ont pas été calculés. - Il n'existe pas d'analyses par sous-groupes de population. La qualité des résultats présentés est faible. Il s'agit d'une de cohorte sans groupe comparateur. - 83 % des participants étaient de sexe masculin
Dagneu, 2019 (47)	22 pays d'Europe et d'Asie	Essai clinique randomisé, phase III, versus placebo (suivi : 11 mois [IQR : 10,3 ; 12,2])	Adultes ≥ 18 ans atteints d'HM	RZV = 283 Placebo = 279	Incidence du zona (objectif descriptif)	Analyse post-hoc (taux d'incidence) : - RZV : 8,5 pour 1 000 personnes-année. - Placebo : 66,2 pour 1 000 personnes-année. - EV zona : 87,2 % [44,3 ; 98,6, $p = 0,0021$)	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'EV. - Environ 30 à 35 % des participants ont été exclus pour l'évaluation des objectifs primaires (immunogénicité). - Il n'existe pas de stratification concernant la gravité de la maladie, le traitement ou d'autres caractéristiques qui peuvent impacter les résultats. - Le suivi de l'étude ne permet pas d'évaluer la protection au-delà de la première année post-vaccination. - Étude sponsorisée par la firme
Tricco, 2018 (40)	Publications d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie	Revue systématique et MAR (approche bayésienne)	Adultes de 50 ans et plus. Études incluses : Essais randomisés, contrôlés, quasi randomisés, contrôlés et essais non randomisés, contrôlés ; études quasi expérimentales (séries chronologiques interrompues, avant et après ;	ZVL versus RZV. 27 études fournissent des données sur 2 044 504 individus	EV zona EV DPZ EV zona ophtalmique.	EV zona RZV versus ZVL : 85 % [Icr : 31 ; 95] EV zona RZV versus placebo : 94 % [Icr : 79 ; 98]	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérogénéité des études incluses. - La réalisation par sous-groupes n'a pas été effectuée en raison des données insuffisantes ou limitées des études. - Asymétrie observée dans le funnel-plot due possiblement à la variation des caractéristiques des études

1er auteur, année	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
			études observationnelles (cohortes, cas-témoins)				

Tableau 26 : Publications incluses sur la tolérance et sécurité contre le zona

1er auteur, année	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
Tricco, 2018 (40)	Publications d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie.	Revue systématique et MAR (approche bayésienne)	Adultes de 50 ans et plus. Études incluses : Essais randomisés, contrôlés, quasi randomisés, contrôlés et essais non randomisés, contrôlés ; études quasi expérimentales (séries chronologiques interrompues, avant et après ; études observationnelles (cohortes, cas-témoins)	ZVL versus RZV. 27 études fournissent des données sur 2 044 504 individus	EI locaux EI systémiques EIG Arrêts prématurés Maladies à médiation immunitaire Décès	EI au site d'injection : RZV versus ZVL : RR indirect : 1,79 (1,05 ; 2,34) (0,57 ; 2,51). EI systémiques : RZV versus ZVL : RR indirect : 1,87 (0,88 ; 2,96) EIG : RZV versus ZVL : RR indirect : 0,90 (0,68 ; 1,17) Arrêts prématurés : RZV versus ZVL : RR indirect : 2,82 (0,10 ; 96,63). Maladies à médiation immunitaire potentielle : RZV versus placebo : RR direct : 0,86 (0,39 à 2,34). Décès : RZV versus ZVL : RR indirect : 0,97 (0,49 ; 2,10)	- Hétérogénéité des études incluses. - La réalisation par sous-groupes n'a pas été effectuée en raison des données insuffisantes ou limitées des études. - Asymétrie observée dans le funnel-plot due possiblement à la variation des caractéristiques des études
Parrino, 2017 (99)	Canada, Espagne, Estonie, États-Unis, France, Italie, Suède, Thaïlande	Essai clinique multicentrique de phase I ouvert, à bras unique. Un mois après la dernière dose	Adultes de 18 ans et plus ayant une HM	ZVL = 80	EIG EI locaux (au site d'injection) EI systémiques Eruptions cutanées (de type zostérien)	EI locaux : 85 % dont 43,3 % au site d'injection. EI systémiques : 73,8 %. EIG : 15 % dont 1,03 lié au vaccin. Décès : n = 1 Arrêt à cause d'EIG : n = 1	Il n'existe aucun groupe de comparaison. Le suivi est effectué 28 jours après l'administration de la quatrième dose
Gruppung, 2017 (52)	États-Unis	Étude multicentrique, ouverte	Adultes de 65 ans et plus ayant reçu ZVL 3 à 7 ans auparavant	Adultes vaccinés avec ZVL précédemment : 213 Adultes non vaccinés avec ZVL précédemment : 212	EI locaux EI sollicités EI systémiques EI non sollicités Maladies à médiation immunitaire EIG	Non Vac versus PreVac : EI locaux : 87,4 % versus 98,8 % EI non sollicités : 24,2 % versus 36,3 % EIG : 1,9 % versus 1,9 % Maladies à médiation immunitaire : 0 % versus 0 %	Les résultats d'immunogénicité ne sont pas au-delà de trois mois. Aucun groupe comparateur
Levin, 2018 (95)	États-Unis	Essai clinique randomisé, contre placebo, en double aveugle	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	Co-Ad : 440 Contrôle : 442	EI locaux EI systémiques EIG Arrêts prématurés Maladies à médiation immunitaire Décès	% de différence : EI au point d'injection : 1,8 (-1,43 ; 7,9). EI liés à la vaccination : 2,7 (-3,7 ; 9,0). EIG : 0,0 (-0,9 ; 0,9). Arrêt à cause d'un EIG : 0,0 (-0,9 ; 0,9)	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents

1er auteur, année	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
Min, 2022 (53)	Allemagne Canada Estonie	Essai clinique de phase IIIB, multicentrique, randomisé, ouvert (avril 2018 — mars 2020)	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin Prevenar (pneumococcique)	Co-Ad : 449 Contrôle : 463	EI locaux EI systémiques EIG Maladies à médiation immunitaire Décès	EI locaux : Co-Ad : 83,2 %, Contrôle : 84,1 % EIG : Co-Ad : 1,8 %, Contrôle : 2,9 % Maladie à médiation immunitaire : Co-Ad : 1 %, Contrôle : 1 %.	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents
Schwarz, 2017 (55)	Allemagne Canada États-Unis	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin IIV4	Co-Ad : 400 Contrôle : 396	EI locaux EIG EI non sollicités Maladies à médiation immunitaire Décès	EI locaux : Co-Ad : 79,3 %, IIV4 (Contrôle) : 30,6 % Réactogénéicité générale : Co-Ad : 60,9 %, IIV4 (contrôle) : 33,6 % EI non sollicités : Co-Ad : 26,6 %, Contrôle : 39 % EIG : Co-Ad : n = 63 ; Contrôle : n = 60 Maladie à médiation immunitaire : Co-Ad : 4 ; Contrôle : 2 Décès : Co-Ad : n = 3 ; Contrôle : 5	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents
Naficy, 2023 (57)	États-Unis	Essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, ouvert	Adultes immunocompétents recevant une dose de rappel du vaccin ARNm-1273	Co-Ad : 228 Contrôle : 230	EI locaux EI systémiques EIG Décès	Douleur au point d'injection (Co-Ad versus Contrôle) : 70,8 % versus 63,7 % Myalgie (Co-Ad versus Contrôle) : 64 % versus 57,7 % Fièvre (Co-Ad versus Contrôle) : 10,1 % versus 5,1 (tableaux des annexes) EIG : 6 et 5 EI des groupes Co-Ad et Contrôle	Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte. L'étude n'inclut que le vaccin monovalent
Strezova, 2019 (56)	États-Unis	Essai clinique de phase III, randomisé, ouvert	Adultes de 50 ans et plus recevant le vaccin RZV et le vaccin dTca	Co-Ad : 412 Contrôle : 418	EI locaux EI systémiques EIG Arrêts prématurés Maladies à médiation immunitaire Décès	30 jours suivant la vaccination : EI non sollicités : Co-Ad : 25,5 % ; Contrôle : 28,2 % EI grade III : Co-Ad : 2,4 % ; contrôle : 3,6 % EIG : Co-Ad : n = 21 ; Contrôle : n = 31 Décès : Co-Ad : n = 4 ; Contrôle : n = 4	Inclusion uniquement des adultes immunocompétents
Xia, 2022 (72)	Publications d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie	Revue systématique et MAR (approche fréquentiste)	Adultes immunodéprimés de 18 ans et plus (population)	36 études/publications sélectionnées. Six études indiquant des données sur la	EI locaux (réaction au site d'injection) EI systémiques EIG Décès	EI locaux (RR RZV versus placebo) : Rougeur au site d'injection : 35,69 (19,41 ; 66,57). EI systémiques :	- Hétérogénéité des études incluses. - La réalisation par sous-groupe n'a pas été effectuée en raison des données

1er auteur, année	Pays	Type d'étude (durée de suivi)	Caractéristiques de la population	Interventions (N participants)	Critères d'évaluation	Résultats principaux	Limitations/sources potentielles de biais
			sélectionnée pour le rapport). Essais cliniques randomisés. Études de cohorte	tolérance chez les adultes immunodéprimés vaccinés avec RZV		Fatigue : 2,29 (1,60 ; 3,29). Myalgie : 3,39 (2,17 ; 5,28). EIG : 0,97 (0,92 ; 1,03) Décès : 0,93 (0,83 ; 1,03)	insuffisantes ou limitées des études. - Asymétrie observée dans le funnel-plot due possiblement à la variation des caractéristiques des études. - Il n'y a pas de comparaison entre RZV et ZVL
Nelson, 2023 (73)	États-Unis	Étude observationnelle prospective	Dossiers médicaux. Adultes de 50 ans et plus	Doses administrées de RZV : 647 307 Doses de la cohorte historique de ZVL : 732 152	EI locaux, systémiques, EIG SGB Paralysie de Bell	RR de SGB (RZV 1ère dose versus ZVL) : 5,25 (p = 0,02). Paralysie de Bell (RZV versus ZVL) : 1,51, p = 0,03 Goutte : RR : 1,08 EI systémiques : RR : 1,17 EI locaux : RR : 2,75	Il s'agit d'une étude basée sur des données de soins ou issues des dossiers médicaux qui n'ont pas été collectées à des fins de recherche. Hétérogénéité des CIM-10 des dossiers médicaux, manque de données concernant le statut vaccinal
Goud, 2021 (74)	États-Unis	Étude observationnelle	Dossiers médicaux. Adultes de 50 ans et plus	RZV : 1 318 004 (n = 849 397) ZVL : 17 099 (n = 1 817 099)	SGB	RR (RZV versus ZVL) : 1,22 [1,01 ; 5,41], p = 0,047). VPP : 5,08 [1,04 ; 9,11, p = 0,01)	Il n'existe pas d'ajustement par facteurs de risque (facteurs de confusion). Étude observationnelle basée sur des dossiers médicaux. Une sous-estimation de l'administration peut être observée en raison des demandes de remboursement
Janusz, 2022 (75)	États-Unis	Estimations de cas basées sur des modèles mathématiques (ACIP)	Données issues de cohortes Adultes de 50 ans et plus	Taux d'actualisation de 1,5 % par an. L'horizon de 20 ans correspond à la durée estimée pour l'étude, ou jusqu'au décès	Projection des cas de SGB	Cas supplémentaires de SGB (par rapport à l'absence de vaccination) : 2,5 et 5,9 cas par million de personnes vaccinées	Peu de données disponibles pour définir les risques sous-jacents et attribuables avec ou sans vaccination

Annexe 2. Données complémentaires des études réalisées dans le cadre du développement des vaccins contre le zona

Données complémentaires du vaccin Zostavax

Un essai clinique en phase III randomisé effectué par Vesikeri et al. en 2013 (104) a évalué les réponses immunitaires humorales à une dose et deux doses de ZVL (administrées au jour 0 et après un mois, et au jour 0 et après trois mois). Au total, 759 adultes immunocompétents de 70 ans et plus ont été inclus dans l'étude (dont 253 ont reçu une dose de ZVL et 506 ont reçu deux doses du vaccin). Les participants ayant reçu deux doses et une dose de ZVL n'ont pas présenté de différences statistiquement significatives : GMFR (0,78 [1,73 ; 0,85], $p > 0,99$). En outre, les GMFR, 12 mois après la vaccination, étaient similaires entre les deux groupes (1,06 [0,96 ; 1,17] et 1,08 [0,98 ; 1,19]). Les MGT étaient également semblables dans les deux groupes, douze mois après la vaccination (256,3 versus 265,2).

Tableau 27 : MGT et MGT ratio chez les adultes ayant reçu une dose par rapport à ceux ayant reçu deux doses de ZVL d'après Vesikari et al., 2013 (104)

Critères d'évaluation	Unique dose ZVL	Deux doses (un mois d'intervalle)	Deux doses (à trois mois d'intervalle)
MGT pré vaccination (IC à 95 %)	233 (207,1 ; 163,7)	210,2 (185,7 ; 238)	228,4 (199,2 ; 261,8)
MGT un mois post-vaccination (IC à 95 %)	550 (489,2 ; 618,4)	498,8 (438,9 ; 566,9)	523,3 (458,7 ; 597,1)
GMFR pré versus post-vaccination) (IC à 95 %)	2,35 (2,11 ; 2,62)	2,37 (2,11 ; 2,66)	2,29 (2,05 ; 2,57)
MGT post 2e dose (IC à 95 %)		555,3 (496,8 ; 620,7)	410,5 (363,3 ; 463,9)
GMFR 2e dose (IC à 95 %)		2,64 (2,37 ; 2,95)	1,80 (1,63 ; 1,98)
GMFR (post-dose 2/post-dose 1)		1,11 (1,02 ; 1,22)	0,78 (0,73 ; 0,85)
Supériorité (IC à 97,5 %)		(1 ; 1,24)	
P value supériorité		0,948	> 0,999

La supériorité est atteinte si la borne inférieure de l'IC est > 1,2

Données complémentaires du vaccin Shingrix

Tableau 28 : Caractéristiques des études ZOE-50 et ZOE-70 d'après le Tableau 2 du dossier Shingrix GSK

Caractéristique	Étude Zoster-006 (ZOE-50)	Étude Zoster-022 (ZOE-70)
Objectif principal	Évaluer l'EV du vaccin Shingrix (RZV) sur la prévention de la survenue d'épisodes de zona par rapport à un placebo chez des adultes âgés de 50 ans ou plus, mesurés par la réduction du risque de survenue de zona	Évaluer l'EV du vaccin Shingrix (RZV) sur la prévention de la survenue d'épisodes de zona par rapport à un placebo chez des adultes âgés de 70 ans ou plus, mesurés par la réduction du risque de survenue de zona. Évaluer l'EV chez les sujets de 70 ans ou plus sur : l'incidence des DPZ et la prévention du risque de zona
Type d'étude	Phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo (1 : 1), stratifiée par âge : 50 à 59 ans, 60 à 69 ans, 70 à 79 ans et plus de 80 ans. Les strates 70 à 79 ans et plus de 80 ans ont été combinées pour l'analyse principale	Phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo (1 : 1)
Date et durée de l'étude	2 août 2010 – 27 juillet 2015 Étude réalisée dans 219 centres dans 18 pays (dont 16 centres en France ayant inclus 624 sujets)	2 août 2010 – 24 juillet 2015 Étude réalisée dans 219 centres dans 18 pays (dont 16 centres en France ayant inclus 575 sujets)
Critères d'inclusion	Adultes de 50 ans et plus	Adultes de 70 ans et plus
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédent de zona – Vaccination contre la varicelle ou le zona (avec un autre vaccin que le RZV) Condition d'immunosuppression ou d'immunodéficience confirmée ou suspectée résultant d'une maladie (ex. : maladie cancéreuse, infection par le VIH) ou d'un traitement immunosuppresseur/cytotoxique (ex. : traitement des pathologies cancéreuses, prévention du rejet de greffe d'organe ou traitement des maladies auto-immunes) 	

Caractéristique	Étude Zoster-006 (ZOE-50)	Étude Zoster-022 (ZOE-70)
Critères de sortie de l'étude ou d'arrêt du traitement	<p>Des conditions de contre-indication à une administration de dose supplémentaire de vaccin étaient définies au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Choc anaphylactique suite à l'administration d'un vaccin – Grossesse – Événement indésirable grave (EIG) considéré comme relié au vaccin par l'investigateur – Développement d'une maladie entraînant une immunosuppression ou une immunodépression confirmée ou suspectée ou prise de traitement cytotoxique ou immunosuppresseur. <p>Un report de l'injection d'une dose de vaccin pouvait être considéré dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fièvre ou maladie intercurrente aiguë (en cas de pathologie bénigne sans fièvre comme une diarrhée aiguë ou une infection légère des voies respiratoires hautes ne constituait pas une contre-indication à l'administration du vaccin). <p>Les sujets ayant présenté un épisode de zona suspecté diagnostiqué cliniquement entre la visite 1 et la visite 2 étaient inéligibles à la seconde dose de vaccin</p>	
Schéma de l'étude	<p>Les sujets recevaient 2 doses de vaccin ou de placebo à deux mois d'intervalle puis avaient des visites de suivi aux mois 3, 14, 26 et 38.</p> <p>La durée prévue pour chaque sujet était d'au moins 30 mois après la seconde administration de vaccin.</p> <p>Les sujets ayant eu un épisode de zona devaient être suivis pendant au minimum 90 jours après l'arrêt des douleurs (4 semaines sans douleur associée au zona) et la résolution clinique du rash cutané</p>	
Intervention	<p>Groupe vaccin : une dose du RZV administrée par voie IM dans le muscle deltoïde du bras non dominant lors des visites 1 (J0) et 2 (M2), suivies d'une période d'observation de 30 minutes.</p> <p>Groupe placebo : une dose de solution de NaCl administré par voie IM</p>	
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> – Pourcentage de sujets ayant eu un épisode de zona confirmé au cours de l'étude. <p>Analyse groupée des études Zoster-006 et Zoster-022 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Incidence des DPZ chez les sujets de 70 ans et plus. – Pourcentage de sujets ayant eu un épisode de zona confirmé chez les sujets de 70 ans et plus 	
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Incidence des DPZ. – Durée de ressenti de la pire douleur associée au zona, mesurée à l'aide du questionnaire ZBPI. – Mortalité globale et mortalité liée au zona. – Incidence de complications liées au zona. – Incidence globale des hospitalisations. – Durée d'utilisation de médicaments anti-douleur (Zoster-022) chez les sujets avec un épisode confirmé de zona (Zoster-006). <p>Analyse groupée des études Zoster-006 et 022</p> <ul style="list-style-type: none"> – Incidence des DPZ chez les sujets de 50 ans et plus sans et avec un épisode confirmé de zona. – Durée de ressenti de la pire douleur associée au zona, mesurée à l'aide du ZBPI chez les adultes de 70 ans et plus. <p>Critères exploratoires des études Zoster-006 et 022</p> <ul style="list-style-type: none"> – Variation de la qualité de vie des adultes (ZPBI) – Immunogénicité en termes de réponse humorale, et de réponse cellulaire 	
Taille de l'échantillon	~ 15 980	~14 512
Analyse de résultats	<ul style="list-style-type: none"> – Le risque de survenue de zona a été évalué dans la population modifiée total vaccinated cohort (mTVC) à l'aide d'une estimation de la réduction du risque de survenue de zona dans le groupe RZV par rapport au groupe placebo (RR, stratifié par zone géographique et par tranche d'âge). – L'EV était démontrée sur la survenue de zona si la borne inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à 25 % pour l'étude Zoster-006. Pour l'étude Zoster-022 et pour les tranches d'âge de 50 à 59 ans et 60 à 69 ans de l'étude Zoster-006, l'EV était démontrée si la borne inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à 10 %. <p>Analyse groupée des études Zoster-006 et 022</p> <p>Le co-critère principal d'EV DPZ était démontré chez les sujets de 70 ans et plus dans les populations groupées des études Zoster-006 et 022, si la borne inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à 0 %.</p> <p>Qualité de vie : celle-ci a été évaluée à l'aide du ZPBI. Une douleur cliniquement significative était définie comme un score de douleur ≥ 3 sur l'échelle allant de 0 à 10. La disparition des douleurs était définie comme la diminution du score de douleur à 0, 1 ou 2. Le délai pour la disparition des douleurs a été analysé selon la méthode de Kaplan-Meier</p>	
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> – Total vaccinated cohort (TVC) : tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo – mTVC : tous les sujets ayant reçu les deux doses de RZV ou de placebo et n'ayant pas eu d'épisode de zona dans les 30 jours suivant la 2e dose. Cette population correspond à celle prise pour l'évaluation de l'EV. - According to Protocol : tous les sujets de la cohorte TVC ayant reçu deux doses de vaccin ou de placebo, n'ayant pas eu d'épisode de zona dans les 30 jours suivant la 2e dose, et n'ayant pas eu de déviation au protocole 	

Analyses de sous-groupes issus des études ZOE-50 et ZOE-70

- Chez les participants atteints d'une maladie

Oostvogels et al. (38), en 2019, ont évalué l'efficacité du RZV chez les participants atteints d'une maladie à l'inclusion dans l'étude ZOE 50/70 (voir ci-dessus). Parmi les 30 977 participants des

études ZOE-50/70, 13 881 ayant reçu le vaccin RZV et 14 035 ayant reçu un placebo ont été inclus dans la cohorte vaccinée totale modifiée (mTVC). Au total, 82 % des participants présentaient au moins un des quinze troubles médicaux.

Les conditions médicales les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle, l'arthrose et les troubles vertébraux, ainsi que la dyslipidémie. La dépression et l'asthme étaient les affections signalées qui augmentaient le plus le risque de zona.

L'efficacité du vaccin contre le zona variait de 84,5 % (IC à 95 % : 46,4 ; 97,1 %), chez les participants atteints de maladies respiratoires, à 97 % (IC à 95 % : 82,3 ; 99 %) chez ceux qui avaient une coronaropathie (cf. Tableau 29). L'EV n'était pas concluante chez les patients atteints de troubles rénaux (EV : 86,6 % [4,5 ; 99,7 %]).

Tableau 29 : Efficacité vaccinale contre le zona dans les sous-groupes des études ZOE-50/70 en fonction de la condition médicale et le nombre de conditions (cohorte totale modifiée) d'après Oostvogels et al., 2019 (38)

	RZV				Placebo				EV	IC à 95 %
	N	n	Suivi cumulé p-a	Incidence (1 000 p-a)	N	n	Suivi cumulé p-a	Incidence (1 000 p-a)		
Conditions médicales										
Hypertension	7206	21	27 202,9	0,8	7226	254	26 752,4	9,5	91,9	87,3 ; 95,1
Arthrose et/ou trouble vertébral	4951	16	18 732,8	0,9	5032	178	18 604,4	9,6	91,1	85,1 ; 95
Dyslipidémie	4628	15	17 578	0,9	4707	169	17 507,2	9,7	91,2	85,1 ; 95,2
Diabète	2350	7	8723,8	0,8	2372	80	8652,7	9,2	91,2	81,1 ; 96,6
Ostéoporose/Ostéopénie	1481	5	5551,7	0,9	1528	72	552,1	13	92,9	82,7 ; 97,8
Reflux gastro-œsophagien	1334	6	5009,7	1,2	1313	44	4816,2	9,1	86,9	69 ; 95,4
Troubles du sommeil	1304	4	4899,3	0,8	1309	56	4803,3	11,7	93,1	81,4 ; 98,2
Maladies prostatiques	1244	2	4648,4	0,4	1285	50	4667	10,7	96,1	85,1 ; 99,5
Hypothyroïdisme	1167	4	4387	0,9	1147	28	4241	6,6	86,2	60,4 ; 96,5
Dépression	1017	2	3767,1	0,5	987	29	3567,5	8,1	93,4	74,1 ; 99,2
Coronaropathie	1003	1	3773,8	0,3	1055	35	3912,8	8,9	97	82,3 ; 99,9
Cataracte	782	4	2964,7	1,3	800	41	2931	14	90,4	73,4 ; 97,5
Asthme	646	3	2420,9	1,2	689	28	2575,8	10,9	88,8	63,6 ; 97,8
Troubles respiratoires	614	3	220,5	1,4	560	17	1944,4	8,7	84,5	46,4 ; 97,1
Troubles rénaux	308	1	1064,8	0,9	300	7	1001,5	7	86,6	-4,5 ; 99,7
Nombre de conditions médicales										
Un	3159	5	12 269,2	0,4	3211	109	12 213,4	8,9	95,4	89 ; 98,5
Deux	3080	7	11 797,1	0,6	3117	97	11 746,4	8,3	92,8	84,7 ; 97,2
Trois	2316	8	8803,7	0,9	2455	88	9162,6	9,6	90,5	80,5 ; 96
Au moins trois	5188	19	19 417	1	5280	199	19 338,4	10,3	90,5	84,8 ; 94,4
Au moins quatre	2872	11	10 613,3	1	2825	111	10 175,8	10,9	90,6	82,4 ; 95,4
Au moins cinq	1406	5	5132,5	1	1350	52	4742,4	11	91,2	78 ; 97,3
Au moins six	569	2	2039,2	1	551	20	1910,1	10,5	90,9	62,5 ; 99

N = nombre de participants ; n = nombre d'événements de zona confirmés ; p-a : personnes-année. La période de suivi a été censurée lors de la première occurrence d'un épisode de zona confirmé

– Chez les patients atteints d'une maladie à médiation immunitaire

En 2021, Dagneu et al. (39) ont effectué une analyse post-hoc des données collectées auprès des personnes âgées de plus de 50 ans ayant participé aux essais ZOE 50/70, et présentant un diagnostic confirmé d'une maladie à médiation immunitaire. Au total, 983 participants du groupe vaccinés et

960 participants du groupe placebo ont déclaré au moins une condition auto-immune. L'âge moyen des participants était de 68 ans.

Les maladies les plus fréquemment signalées étaient le psoriasis, la spondylarthropathie, l'arthrite et la maladie cœliaque. L'utilisation de prednisone/prednisolone (avec des doses moyennes de 13 et 9 mg/jour respectivement) a été rapportée par 75 % (27/36) et 62,2 % (23/37) des patients atteints de polymyalgie rhumatismale dans les deux groupes d'intervention

L'EV chez les patients ayant au moins une condition auto-immune était de 90,5 % (IC à 95 % : 73,5 % ; 97,5 %) (cf. Tableau 30). Cependant, l'étude n'a pas permis de tirer de conclusions fiables sur l'efficacité du vaccin chez les personnes de plus de 80 ans (EV : 86,2 [IC à 95 % : -13,5 ; 99,7]).

Tableau 30 : Efficacité vaccinale de RZV chez les patients immunodéprimés d'après Dagneu et al., 2021 (39)

Âge	RZV				Placebo				EV	IC à 95 %
	n	Nombre de cas confirmés	Totales années de suivi	Incidence 1 000 p-a	n	Nombre de cas confirmés	Totales années de suivi	Incidence 1 000 p-a		
Globale	936	4	3 611,7	1,1	923	38	3 408,8	11,1	90,5	73,5 ; 97,5
50 à 59	222	1	885,6	1,1	201	11	775,6	14,2	92,8	50,5 ; 99,8
60 à 69	159	0	638,3	0	151	8	588,8	13,6	100	54,9 ; 100
70 à 79	427	2	1 623	1,2	450	13	1 647,3	7,9	84,4	30,8 ; 98,3
> 80	128	1	464,8	2,2	121	6	397	15,1	86,2	-13,5 ; 99,7

Annexe 3. Données complémentaires concernant l'immunogénicité des vaccins contre le zona

Immunogénicité du vaccin Zostavax (ZVL)

Environ 20 articles sur l'immunogénicité humorale et cellulaire du vaccin ZVL ont été retenus (cf. Annexe 1, Tableau 23). La plupart des études incluses ont mesuré les réponses immunitaires humorales à l'aide d'un test ELISA (anticorps IgG spécifiques au VZV) et les réponses à médiation cellulaire à l'aide du test ELISPOT INF- γ . De nombreuses études ont évalué les réponses immunitaires à un mois, deux et trois mois après l'administration du vaccin ZVL.

Sont décrites en premier lieu les données sur l'immunogénicité chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, et les réponses immunitaires induites après l'administration d'une dose de rappel dix ans après l'administration de la première dose (90-93). Ensuite, des données d'immunogénicité suite à l'administration concomitante du vaccin ZVL avec des vaccins contre le pneumocoque et un vaccin contre le virus influenza (95-97).

Immunogénicité chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus.

Levin et al. en 2013 (90) ont évalué les titres d'anticorps contre le VZV au début de l'étude et six semaines après la vaccination chez 2 269 adultes de 50 à 59 ans (dont 1 136 ont reçu le vaccin ZVL et 1 133 ont reçu une dose de placebo). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double insu. L'augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (GMFR [geometric mean fold rise ratio]) anti-VZV (mesurant la glycoprotéine gp) était de 2,3 (IC à 95 % : 2,20 ; 2,4, $p < 0,001$) dans le groupe des personnes vaccinées, alors que les titres d'anticorps restaient similaires dans le groupe placebo, six semaines après la vaccination.

En 2008, Levin et al. (91) ont effectué une étude portant sur 1 395 adultes de 60 ans et plus (ZVL = 691, placebo = 704), qui visait à évaluer à la fois l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale jusqu'à trois ans. Un déclin des réponses immunitaires à médiation cellulaire contre le VZV en fonction de l'âge a été confirmé par une analyse de régression ($p < 0,001$). De plus, les titres d'anticorps prévacinaux anti-VZV étaient plus faibles chez les sujets de 70 ans et plus par rapport à ceux de 60 à 69 ans ($p < 0,001$). Les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire anti-VZV post vaccinales étaient plus élevées chez les personnes vaccinées par rapport au groupe placebo et ce, jusqu'à trois ans post vaccination. La hausse des réponses cellulaires apportées au vaccin a persisté pendant les trois années de suivi, bien que ces réponses aient diminué avec le temps. La baisse la plus importante a été constatée entre la sixième semaine et un an après la vaccination. De la sixième semaine à un an après la vaccination, les réponses induites par le vaccin sont passées de 85 % à 42 % selon le test FCR, et de 120 % à 60 % selon l'ELISPOT, puis elles sont restées relativement constantes. En outre, les anticorps anti-VZV ont diminué de 78 % à 20 % (par rapport aux réponses observées dans le groupe placebo) dans les six semaines qui ont suivi la vaccination et ont diminué de 7 % à 15 % par an par la suite.

En 2009, Sutradhar et al. (92) ont mené un essai randomisé en double aveugle afin d'évaluer les écarts dans la réponse humorale entre les personnes de 50 à 59 ans ($n = 389$) par rapport aux personnes de 60 ans et plus ($n = 731$). Les anticorps contre le VZV ont été mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et après quatre semaines. Les GMFR avant/après la vaccination étaient calculés dans les deux groupes d'âge et ensuite le ratio des GMFR entre le groupe de 50 à 59 ans par rapport au groupe de 60 ans et plus. La non-infériorité était atteinte si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMFR (pré-vaccination versus post-vaccination) était supérieure à 0,67.

Les ratios GMFR (avant/4 semaines après la vaccination) étaient de 2,6 (IC à 95 % : 2,4 ; 2,9) chez les sujets âgés de 50 à 59 ans, et de 2,3 chez les sujets de 60 ans et plus. Le ratio GMFR estimé (50 à 59 ans versus 60 ans et plus) était de 1,13 (IC à 95 % : 1,02 ; 1,25).

- **Immunogénicité du vaccin ZVL en tant que dose de rappel chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus**

En 2016, Levin et al. (94) ont mené une étude comparative non randomisée chez 600 adultes de 50 ans et plus pour évaluer les réponses cellulaires d'une dose de rappel avec ZVL. Quatre groupes comparatifs ont été constitués : des participants de 70 ans et plus ayant une dose préalable de ZVL (groupe 1 = 201), des adultes de 70 ans et plus sans aucune dose préalable de ZVL (groupe 2 = 199), des adultes de 60 à 70 ans sans vaccination préalable de ZVL (groupe 3 = 100) et des adultes de 50 à 60 ans sans antécédent de vaccination (groupe 4 = 100). Les réponses immunitaires à médiation cellulaire ont été mesurées à l'aide du test ELISPOT (CFT, IFN- γ et IL-2). Les réponses humorales ont été mesurées à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et aux semaines 1, 6 et 52.

En général, les groupes de personnes plus jeunes ont présenté une réponse d'anticorps plus importante. Les GMFR entre les taux de mesures avant et six semaines après la vaccination étaient de 1,9 (IC à 95 % : 1,7 ; 2,1) chez les adultes de 60 à 70 ans sans antécédent de vaccination et de 1,5 (IC à 95 % : 1,3 ; 1,6) chez les adultes de 70 ans et plus vaccinés auparavant avec ZVL. En outre, des augmentations de titres d'anticorps étaient similaires chez les sujets de 70 ans et plus quel que soit l'antécédent d'immunisation (GMFR adultes ayant été vaccinés précédemment : 1,5 [1,4 ; 1,6], GMFR adultes sans antécédent de vaccination : 1,5 [1,4 ; 1,6]). Les titres d'anticorps ont diminué à la semaine 52 dans tous les groupes (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Les titres d'anticorps ont augmenté à la sixième semaine post-vaccination, notamment chez les adultes de 70 ans et plus sans antécédent de vaccination (GMFR : 2,1 [1,9 ; 2,4]) et chez les 60 à 70 ans sans aucune dose préalable du ZVL (GMFR : 2 [1,7 ; 2,4]). A la 52e semaine, l'augmentation des titres d'anticorps n'était pas statistiquement significative chez les adultes de 60 à 70 ans sans aucune dose de ZVL préalable (GMFR : 1 [0,8 ; 1,2]), ni chez les adultes de 70 ans et plus non vaccinés auparavant avec ZVL (GMFR : 1,1 [0,9 ; 1,3] (cf. Annexe 3, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)). Les adultes de 70 ans et plus ayant reçu une dose de rappel, dix ans après la première dose, présentaient encore une élévation des titres d'anticorps à la semaine 52 suivant la vaccination (GMFR : 1,4 [1,2 ; 1,6]).

Une analyse de corrélation entre les réponses humorales (gpELISA) et les réponses à médiation cellulaire (FluoroSPOT Dual-color IFN- γ et IL-2) a été effectuée. A la semaine six, chez les adultes sans vaccination précédente, les titres d'anticorps spécifiques au VZV (gpELISA) présentaient une corrélation significative avec les cellules effectrices totales et les cellules mémoires totales, ainsi qu'avec les sous-ensembles de cellules mémoires centrales sécrétant de l'IL-2 (le coefficient de corrélation varie de 0,12 à 0,29, p entre < 0,001 et 0,03). La production lymphocytaire d'INF- γ et d'IL-2 chez les adultes de 70 ans et plus étaient significativement plus élevée avant et après la vaccination dans le groupe ayant reçu la dose de rappel par rapport au groupe sans antécédent de vaccination.

Administration concomitante du vaccin ZVL avec d'autres vaccins

Deux études ont évalué l'immunogénicité de l'administration concomitante du vaccin ZVL et du vaccin contre la grippe et une étude a évalué l'administration du vaccin ZVL avec un vaccin contre le pneumocoque. Les études portaient sur des adultes immunocompétents de 60 ans et plus.

- **Co-administration du vaccin ZVL avec un vaccin contre la grippe**

Levin et al. (95), ont mené un essai clinique multicentrique randomisé, contrôlé contre placebo ayant pour but d'évaluer l'immunogénicité du vaccin ZVL administré de manière concomitante avec un vaccin inactivé quadrivalent contre la grippe. Au total, 882 participants de 50 ans et plus ont été randomisés

dans les deux bras d'intervention, dont 440 dans le groupe Co-Ad (administration concomitante des deux vaccins le même jour) et 442 dans le groupe Contrôle (administration séquentielle). Les participants de ce dernier groupe ont reçu le vaccin contre l'influenza le jour 1, et le vaccin ZVL à la semaine 4. La non-infériorité était atteinte si la borne inférieure de l'IC à 95 % du ratio des moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT ratio Co-Ad/Contrôle) était supérieure à 0,67. De plus, la non-infériorité était également atteinte si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMFR (pré versus post-vaccination) était supérieure à 1,4. Le taux de séroconversion pour chaque sérotype du vaccin contre la grippe était défini comme l'augmentation de 4 fois les titres d'anticorps (après la vaccination). Pour ce critère, les titres d'anticorps ont été mesurés à l'aide du test d'hémagglutination (HAI).

Les deux critères de non-infériorité ont été atteints, le MGT ratio (Co-Ad versus Contrôle) était de 0,87 (IC à 95 % : 0,80 ; 0,95), et le GMFR (pré versus post-vaccination) était de 1,9 (IC à 95 % : 1,76 ; 2,05). Les taux de séroconversion du vaccin contre la grippe étaient comparables entre les deux groupes.

Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle (96), 762 adultes de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une dose de ZVL administrée de façon concomitante avec un vaccin inactivé contre la grippe (Co-Ad = 382) ou non (Contrôle = 380). Le GMT ratio était de 0,9 (IC à 95 % : 0,8 ; 1), ce qui indique une non-infériorité ($p < 0,001$, avec un critère de non-infériorité de $> 0,67$). En outre, le groupe ayant reçu les deux vaccins de façon concomitante a enregistré une non-infériorité de l'augmentation des titres d'anticorps spécifiques au VZV (GMFR : 2,1 [2,0 ; 2,3]).

Les MGT ratio (Co-Ad versus Contrôle) pour les sérotypes grippaux AH1N1, AH3N2 et B étaient respectivement de 0,9 (IC à 95 % : 0,8 ; 1,1), 1,1 (IC à 95 % : 0,9 ; 1,9) et 0,9 (IC à 95 % : 0,8 ; 1,1). Les taux de séroconversion pour les souches du vaccin antigrippal étaient comparables dans les deux groupes, avec plus de 85 % obtenant des titres de 1 : 40 ou plus, répondant aux critères de non-infériorité.

– Co-administration du vaccin ZVL avec un vaccin contre le pneumocoque

Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle (97), 473 adultes de 60 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une dose de ZVL administrée de façon concomitante (Co-Ad = 237) ou non concomitante (Contrôle = 236) avec un vaccin pneumococcique polysidique comportant 23 valences. Quatre valences du vaccin antipneumococcique ont été évaluées (Sérotype 3, 14, 19A et 22F). Le MGT ratio spécifique au VZV (Co-Ad versus Contrôle), quatre semaines après la vaccination, était de 0,70 (IC à 95 % : 0,61 ; 0,80). La borne inférieure était de 0,61, donc au-dessous du critère de non-infériorité établi dans les hypothèses d'immunogénicité ($> 0,67$), ce qui suggère une réponse plus faible à l'administration concomitante. En outre, le taux d'augmentation des titres d'anticorps (GMFR), quatre semaines après la vaccination dans le groupe Co-Ad, était de 1,9 (IC à 95 % : 1,7 ; 2,1), ce qui atteint le critère de non-infériorité (critère d'acceptabilité de non-infériorité, borne inférieure de l'IC à 95 % $\geq 1,4$).

Réponses immunitaires du vaccin ZVL chez les adultes présentant des maladies chroniques.

Au total six études ont mesuré les réponses immunitaires chez les adultes présentant une pathologie chronique. Les études ont généralement évalué l'immunité humorale (à partir des niveaux d'anticorps anti-VZV), et ont également évalué l'immunité à médiation cellulaire (à l'aide de la technique ELISPOT en quantifiant les CFT INF- γ). Les résultats principaux sur l'immunogénicité induite par le vaccin ZVL sont présentés ci-dessous et à l'Annexe 3, la description des études est présentée.

- En 2016, Hata et al. (105) ont réalisé un essai clinique contrôlé contre placebo chez des adultes âgés de 60 à 70 ans atteints de diabète afin d'évaluer les réponses à la médiation cellulaire, trois mois après l'administration du vaccin ZVL avec un autre vaccin contre le pneumocoque

(PPSV23). La comparaison des deux groupes (vaccinés avec ZVL et PPV23 versus contrôle) n'a pas montré de différence statistiquement significative trois mois après l'administration du vaccin (GMFR : 1,2 [p = 0,989]).

- Lelic et al. (98) ont mené une étude ici/ailleurs afin de comparer les réponses immunitaires chez les adultes résidant en EHPAD (fragiles) par rapport à ceux non fragiles (vivant à domicile) ayant reçu le vaccin ZVL. Aucune différence des GMFR (avant et après la vaccination) n'a été constatée entre les deux groupes.
- Une sous-étude a évalué les réponses immunitaires cellulaires (ELISPOT) et humorales, six semaines et un an après la vaccination par ZVL chez des adultes de 50 ans et plus présentant une dépression majeure (106). Les patients souffrant d'une dépression majeure sans traitement ne semblent pas présenter une augmentation des réponses humorales ou cellulaires après l'administration du vaccin par rapport aux adultes sans dépression ou aux patients qui prennent un traitement antidépresseur.
- Un essai multicentrique randomisé contrôlé de phase II en double aveugle (102) a évalué les réponses immunitaires induites par le vaccin ZVL chez des patients de 50 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate (MTX)¹⁵. Les titres d'anticorps et la réponse ELISPOT INF- γ n'ont pas montré de différences significatives dans les deux groupes d'intervention (MTX et tofacitinib) au cours de la sixième semaine post-vaccination.
- Une étude de cohorte publiée en 2016 (103), visait à évaluer les réponses immunitaires du vaccin ZVL chez les patients de 60 ans et plus souffrant d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les patients qui prenaient un traitement par 5-ASA ou sans traitement ont montré une réponse immunitaire anti-VZV plus importante que les participants recevant de faibles doses d'immunomodulateurs (thiopurine ou MTX). Aucune différence significative n'a été observée entre les niveaux d'IgG au VZV.
- Les réponses immunitaires ont été évaluées dans un essai clinique randomisé de phase I chez des patients de 18 ans et plus présentant une insuffisance rénale terminale et ayant été immunisés avant la transplantation rénale (107). Cet essai clinique de phase I a montré une augmentation significative des titres d'anticorps spécifiques au VZV chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, cinq semaines après la vaccination (GMFR : 2,10, p < 0,001). Six mois après, cette hausse n'était plus significative (GMFR : 1,28, p = 0,13).

Données complémentaires concernant l'immunogénicité du vaccin Shingrix (RZV)

Tableau 31 : Étude ZOE-LFTU (Zoster-049). Suivi à long terme des sujets inclus dans les études Zoster-006 et Zoster 002 d'après le dossier Shingrix GSK

Caractéristique	Étude : GSK-201190 (ZOSTER-049 EXT :006-022 / ZOE-LFTU)
Clinicaltrials.gov	NCT02723773
EudraCT	2015-001778-17
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin RZV sur la prévention de la survenue d'épisodes de zona chez des adultes de 50 ans ou plus mesurée par la réduction du risque de survenue de zona
Type de l'étude	Étude clinique de suivi à long terme de phase IIIb en ouvert, multicentrique, d'extension des études Zoster-006 et Zoster-022
Date et durée de l'étude	Dates de l'étude (1er sujet inclu – dernière visite) : 16 avril 2016 - étude en cours (data lock point : 30 juillet 2019) Date du rapport de l'étude : 8 juin 2020 (rapport intermédiaire) Étude réalisée dans 166 centres dans 18 pays (dont 15 centres en France ayant inclus 259 sujets)

¹⁵ Les patients recevaient une dose de 15 à 25 mg par semaine pendant au moins quatre mois. Selon le RCP de Zostavax, le vaccin est contre-indiqué chez les personnes qui prennent des doses élevées de corticoïdes. Cependant, il est envisageable d'administrer le ZVL chez les personnes ayant des doses faibles de corticoïdes. La dose de MTX indiqué dans l'étude correspond à une dose faible de corticoïdes (\leq 25 mg/semaine) .

Caractéristique	Étude : GSK-201190 (ZOSTER-049 EXT :006-022 / ZOE-LFTU)
Principaux critères d'inclusion	Sujet adulte de 50 ans ou plus ayant participé à l'étude Zoster-006 ou Zoster-022 et ayant reçu au moins 1 dose de vaccin RZV
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pathologie entraînant une immunosuppression ou une immunodéficience confirmée ou suspectée (ex. : pathologie cancéreuse, infection par le VIH) ou prise de traitement cytotoxique et/ou immunosuppresseur (ex. : traitement des pathologies cancéreuses, prévention du rejet de greffe d'organe ou traitement des maladies auto-immunes) - Vaccination contre la varicelle ou le zona avec un autre vaccin que le RZV - Pathologie aiguë active ou fièvre à l'inclusion - Administration d'immunoglobulines et/ou de n'importe quel produit dérivé du sang dans les 90 jours précédant l'inclusion dans l'étude - Administration de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur de façon chronique (> 14 jours consécutifs) dans les 6 mois précédant l'inclusion (corticoïdes systémiques : équivalent 20 mg ou moins de prednisonne par jour autorisés, corticoïdes inhalés ou topiques : autorisés) - Administration prolongée (> 14 jours consécutifs) de traitements antiviraux par voie générale actifs contre le VZV (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, etc.) prévue au cours de l'étude sauf pour traiter un épisode suspecté ou confirmé de zona ou une complication liée au zona
Schéma de l'étude	<p>Les sujets avaient des visites de suivi mensuelles durant la première année de suivi puis des visites annuelles (mois, 12, 24, 36, 48, 60 et 72). L'étude se terminait après la visite de l'année 6 (mois 72). En cas de zona suspecté, un suivi rapproché avec 7 visites de suivi sur 3 mois post-apparition des symptômes était organisé.</p> <p>Les sujets étaient répartis en 4 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « suivi à long terme » (N ≤ 14 405), pour être suivis pour l'efficacité vaccinale et la tolérance 240 sujets étaient randomisés (1:1:2) pour être inclus dans trois groupes supplémentaires : - « dose supplémentaire » (N = 60), pour recevoir une dose supplémentaire de vaccin - « revaccination » (N = 60), pour recevoir 2 nouvelles doses de vaccin selon un schéma 0-2 mois - « contrôle » (N = 120), pour servir de groupe contrôle aux groupes « dose supplémentaire » et « revaccination » <p>Conditions de déclenchement des analyses d'efficacité</p> <p>Une première analyse intermédiaire était prévue après 3 mois de suivi des sujets et la deuxième analyse intermédiaire présentée ici était prévue après 2 ans de suivi des sujets</p> <p>Fin de l'étude</p> <p>L'étude se terminera lorsque tous les sujets inclus auront un suivi de 6 ans. Les sujets ayant eu un épisode de zona devaient être suivis pendant au minimum 90 jours après l'arrêt des douleurs (4 semaines sans douleur associée au zona) et la résolution clinique du rash cutané</p>
Traitements étudiés	Les sujets inclus dans les études Zoster-006 et Zoster-022 et ayant été inclus dans l'étude Zoster-049 ont reçu une ou deux doses de vaccin RZV dans les études initiales. Ils étaient suivis au sein des groupes « suivi à long terme » et « contrôle »
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence des épisodes de zona confirmés depuis 1 mois post-deuxième dose dans les études Zoster-006/Zoster-022 - Incidence des névralgies post-zostériennes (NPZ) depuis 1 mois post-deuxième dose dans les études Zoster-006/Zoster-022 - Incidence des complications liées au zona (hors DPZ) depuis 1 mois post-deuxième dose dans les études Zoster-006/Zoster-022 - Immunogénicité humorale anti-gE aux différentes visites, mesurée par la concentration en anticorps dirigés contre l'antigène gE - Immunogénicité cellulaire aux différentes visites, mesurée par la concentration en cellules T CD4 [+2], c'est-à-dire le nombre de cellules T CD4 dirigées contre l'antigène gE avec au moins 2 marqueurs d'activation, par million de cellules T CD4
Taille de l'échantillon	Considérant le nombre de sujets inclus dans la population mTVC des études Zoster-006 et Zoster-022 dans le groupe HZ/su, considérant aussi que la moitié environ ne souhaiterait pas participer à l'étude Zoster-049, une estimation de 6 406 sujets éligibles était prévue pour l'étude Zoster-049
Méthode d'analyse des résultats	<p>Critère principal d'efficacité</p> <p>L'efficacité vaccinale sur la réduction du risque de survenue de zona a été calculée en utilisant un contrôle historique.</p> <p>Les analyses des critères secondaires sont exploratoires.</p> <p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population Total Vaccinated Cohort (TVC) : tous les sujets inclus dans l'étude Zoster-049. - Population modified Total Vaccinated Cohort (mTVC) : tous les sujets ayant reçu les 2 doses de vaccin et n'ayant pas eu d'épisode de zona dans les 30 jours suivant la 2e dose de vaccin ou de placebo dans les études Zoster-006 et Zoster-022. - Population According To Protocol (ATP) : tous les sujets de la cohorte TVC ayant reçu 2 doses de vaccin ou de placebo, n'ayant pas eu d'épisode de zona dans les 30 jours suivant la 2e dose de vaccin ou de placebo, et n'ayant pas eu de déviations au protocole.

Durée de protection du vaccin RZV

Dans le groupe de suivi à long terme, une partie de la population était évaluable aux différents points d'analyse pour l'immunogénicité avec des mesures des anticorps spécifiques anti-gE réalisées par technique ELISA.

– Séropositivité et MGT

La réponse humorale a persisté à des niveaux environ 6 fois supérieurs à ceux avant la vaccination, jusqu'à la fin de la période de suivi, soit environ 8 ans après la 2e dose dans les études Zoster-006/022. Les titres d'anticorps anti-gE se sont maintenus entre 8 053,5 mUI/mL et 8 538,1 mUI/mL durant les années 5 à 8 post-vaccination pour la population totale, tendance qui était retrouvée parmi toutes les tranches d'âge.

Tableau 32 : Taux de séropositivité et MGT pour les anticorps anti-gE pour les sujets ayant eu une primo-vaccination dans les études Zoster-006/022, groupes de suivi à long terme évaluable pour la réponse humorale d'après le dossier Shingrix GSK

Anticorps	Groupe	Point d'analyse	N	≥ 97 mUI/mL		IC à 95 %		MGT	IC à 95 %	
				n	%	LI	LS	Valeur	LI	LS
Titres d'anticorps anti-VZV-gE	Suivi à long terme	Année 5	216	216	100	98,3	100	8053,5	7239,3	8959,4
		Année 6	806	806	100	99,5	100	8508,7	8094,1	8944,6
		Année 7	770	770	100	99,5	100	8388,9	7958,9	8842,1
		Année 8	543	543	100	99,3	100	8538,1	8008,7	9102,5

MGT : moyenne géométrique des titres en anticorps calculée sur tous les sujets ; IC à 95 % : intervalle de confiance bilatéral à 95 % ; LI : limite inférieure ; LS : limite supérieure ; N = nombre de sujets avec un résultat disponible ; n/ % = nombre/pourcentage de sujets avec un titre d'anticorps anti-gE égal ou supérieur au seuil de séropositivité défini (97 mUI/mL)

– Réponse vaccinale

La réponse vaccinale persistait entre 62,0 % et 69,8 % entre les années 5 à 8 post-vaccination.

Tableau 33 : Réponse vaccinale humorale pour les sujets ayant eu une primo-vaccination dans les études Zoster-006/022, groupe de suivi à long terme évaluable pour la réponse humorale d'après le dossier Shingrix GSK

Anticorps	Groupe	Point d'analyse	N	≥ 97 mUI/mL		IC 95 %	
				n	%	LI	LS
Anticorps anti-VZV-gE	Suivi à long terme	Année 5	216	134	62,0	55,2	68,5
		Année 6	806	547	67,9	64,5	71,1
		Année 7	770	527	68,4	65,0	71,7
		Année 8	543	379	69,8	65,7	73,6

Tableau 34 : Corrélation de Spearman des concentrations anti-gE et des fréquences des cellules CD4 [+2] d'après Dagnew et al., 2021 (51)

Mois de suivi	Prévaccinées			Non-vaccinés		
	N	Coefficient de Spearman	P-value	N	Coefficient de Spearman	P-value
Un mois après la 1re dose	177	0,271 7	0,003	170	0,269 6	0,000 4
Un mois après la 2e dose	170	0,399 8	<0,000 1	177	0,317 2	<0,000 1
12 mois après la 2e dose	103	0,280 3	0,004 3	148	0,298 1	0,000 2

Tableau 35 : Objectifs et paramètres d'évaluation de la co-administration du vaccin RZV avec des vaccins contre le pneumocoque, l'influenza, dTp et ARNm-1273

Critère	Etude clinique				
	Min et al., 2022 (53)	Maréchal et al., 2018 (54)	Schwarz et al., 2017 (55)	Strezova et al., 2019 (56)	Naficy et al., 2023 (57)
	Co-Ad (RZV + VPC13) n = 426	Co-Ad (PSSV23 + RZV) = 23	Co-Ad (IIIV4 + RZV) = 388	Co-Ad (RZV + dTp) = 369	Co-Ad (RZV + ARNm-1273) = 247
	Contrôle n = 435	Contrôle = 419	Contrôle = 382	Contrôle = 378	Contrôle = 247
Critères principaux					
TRV RZV	La borne inférieure de l'IC à 95 % dans le groupe Co-Ad est ≥ 60 %, un mois post-vaccination RZV				
Non-infériorité des réponses immunitaires	La borne supérieure de l'IC à 95 % de MGC ratio anti-gE (contrôle versus Co-Ad) est < 1,5 un mois post-vaccination				

Critère	Etude clinique				
	Min et al., 2022 (53)	Maréchal et al., 2018 (54)	Schwarz et al., 2017 (55)	Strezova et al., 2019 (56)	Naficy et al., 2023 (57)
	Co-Ad (RZV + VPC13) n = 426	Co-Ad (PSSV23 + RZV) = 23	Co-Ad (IIV4 + RZV) = 388	Co-Ad (RZV + dTp) = 369	Co-Ad (RZV + ARNm-1273) = 247
Contrôle n = 435	Contrôle = 419	Contrôle = 382	Contrôle = 378	Contrôle = 247	
humorales de RZV					
Non-infériorité des réponses immunitaires humorales du vaccin co-administré	La borne supérieure de l'IC à 95 % des MGT spécifiques (pour chaque sérotype) est < 2		La borne supérieure de l'IC à 95 % des MGC ratio d'anticorps spécifiques (pour chaque sérotype) est < 1,5	La borne supérieure de l'IC à 95 % de MGC ratio anti-S (Contrôle versus Co-Ad) est < 1,5 un mois post-vaccination	
			La borne supérieure de l'IC à 95 % du taux de différence de pourcentage (Contrôle versus Co-Ad) des concentrations Anti-PT, Anti-D et Anti-T (≥ 10 mIU/mL) est < 10 %		
Objectifs secondaires					
Non-infériorité en termes de réponses de séroconversion du vaccin IIV4 pour chaque sérotype			La borne supérieure de l'IC à 95 % de la différence de taux de MGT à 21 j est < 10 %	TRV RZV	
TRV RZV : les participants qui ont présenté au moins : i) une augmentation de 4 fois la concentration d'anticorps anti-gE après la deuxième dose par rapport à la limite (97 mIU/mL) chez les sujets séronégatifs ; ou ii) une augmentation de 4 fois après la deuxième dose par rapport à la concentration d'anticorps anti-gE prévacinaux chez les sujets séropositifs au départ					

Tableau 36 : Résultats d'immunogénicité selon les objectifs primaires et secondaires (RZV et influenza) d'après Schwarz et al., 2017 (55)

Objectif	Contrôle	Co-Ad	Analyse de non-infériorité
	Valeur	Valeur	
Objectifs principaux	N = 388	N = 382	
Taux de réponse vaccinale (RZV) ¹⁶	97,9 (96 ; 99,1)	95,8 (93,3 ; 97,6)	ND
MGC anti-gE	56 848 (53 598 ; 60 295)	52 861 (48 386 ; 57 749)	ND
MGC anti-gE ajustée	56 247 (52 177 ; 60 635)	52 152 (48 356 ; 56 245)	1,08 (0,97 ; 1,2)
Titres moyens d'anticorps par sérotypes de IIV4	N = 394	N = 384	
A/ H1N1	193,2 (170,2 ; 219,4)	219,4 (196,2 ; 172,2)	ND
A/ H3N2	66,8 (60,4 ; 74)	74 (65,4 ; 59)	ND
B/ Victoria	185,2 (168 ; 204,1)	204,1 (177,2 ; 1616)	ND
B/ Yamagata	423,3 (388 ; 461,8)	461,8 (433,7 ; 401,3)	ND

¹⁶ Le taux de réponse vaccinal a été défini comme une concentration d'anticorps anti-gE post-vaccination quatre fois la valeur seuil (97 mIU/mL) chez les sujets séronégatifs ou quatre fois la concentration d'anticorps par rapport à la concentration prévacinal, un mois après la deuxième dose.

Objectif	Contrôle	Co-Ad	Analyse de non-infériorité
	Valeur	Valeur	
Titres moyens d'anticorps ajustés par sérotype de IIV417			
A/ H1N1	194,3 (173 ; 218,1)	218,1 (187,5 ; 166,7)	1,04 (0,88 ; 1,22)
A/ H3N2	65,9 (60,3 ; 72)	72 (63,7 ; 58,3)	1,03 (0,91 ; 1,17)
B/ Victoria	181,6 (166,7 ; 197,8)	197,8 (170,2 ; 156,1)	1,07 (0,95 ; 1,2)
B/ Yamagata	413,9 (383,4 ; 446,8)	446,8 (423,5 ; 392)	0,98 (0,88 ; 1,09)
Objectifs secondaires			
Non-infériorité des réponses de séroconversion par sérotype de IIV418	N = 394	N = 384	
A/ H1N1	60,9 (55,9 ; 65,8)	65,8 (60,4 ; 55,3)	0,5 (-6,36 ; 7,35)
A/ H3N2	35,3 (30,6 ; 40,2)	40,2 (35,4 ; 30,6)	-0,14 (-6,85 ; 6,57)
B/ Victoria	42,9 (37,9 ; 47,9)	47,9 (37,2 ; 32,4)	5,65 (-1,24 ; 12,49)
B/ Yamagata	37,6 (32,8 ; 42,6)	42,6 (40,1 ; 35,2)	-2,54 (-9,37 ; 4,31)

Tableau 37 : Résultats d'immunogénicité selon les objectifs primaires et secondaires (RZV et dTca) d'après Schwarz et al., 2017 (55)

Paramètre d'évaluation	Co-Ad		Co-Ad		MGC ratio ajusté	IC à 95 %
	N	Valeur (IC à 95 %)	N	Valeur (IC à 95 %)		
Réponse immunitaire RZV et dTca (un mois après la 2e dose de RZV)						
Réponse immunitaire (%)	369	97,8 (95,8 ; 99,1)	378	97,9 (95,9 ; 99,1)		
MGC anti-gE (mIU/mL)	369	51 178,8 (48 003 ; 54 564,7)	378	56 824,8 (53 336,1 ; 60 541,6)	1,11	1,02 ; 1,21
Réponse immunitaire dTca (un mois après l'administration du vaccin dTca) - MGC IU/ML (IC à 95 %)						
Anti-FHA	373	315,3 (283,4 ; 350,8)	391	392,2 (353,3 ; 435,3)	1,24	1,07 ; 1,44
Anti-PT	371	43,6 (39 ; 48,8)	389	50,9 (45,6 ; 56,7)	1,17	1 ; 1,36
Anti-PRN	363	221,6 (189,7 ; 258,8)	387	281,7 (242,4 ; 327,4)	1,27	1,02 ; 1,58
Réponse immunitaire contre les antigènes du tétanos et de la diphtérie (% de participants ayant des concentrations d'anticorps > 1 IU/mL)						
Anti-D	374	73,8	389	75,3	1,52	-4,66 ; 7,72
Anti-T	374	96,5	394	95,7	-0,84	-3,73 ; 2,02

FHA : hémagglutinine filamenteuse ; PT : Toxine pertussis ; PRN : pertactine ; D : diphtérie ; T : tétanos

Tableau 38 : Eléments de méthode de l'étude de Bastidas et al. chez les adultes ayant reçu une greffe de CSH d'après le dossier Shingrix GSK

Référence	Étude ZOSTER-002
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin sur la prévention de la survenue d'épisodes de zona par rapport à un placebo chez des adultes âgés de 18 ans ou plus ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, mesurée par la réduction du risque de survenue de zona
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, stratifiée sur l'âge (18-49 ans et ≥ 50 ans), la pathologie sous-jacente, le traitement antinéoplasique, la durée prévue de prophylaxie antivirale post-greffe, le centre investigateur et le sexe des sujets
Date et durée de l'étude	Dates de l'étude : 13 juillet 2012 – 1er février 2017 Étude réalisée dans 179 centres dans 28 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 88 sujets)
Principaux critères d'inclusion	Sujet adulte âgé de 18 ans ou plus Greffe autologue de CSH prévue dans les 50 à 70 jours précédant la 1ère dose de vaccin à l'étude. Seuls les protocoles avec greffe unique étaient autorisés.
Principaux critères de non-inclusion	Antécédent de zona ou de varicelle dans les 12 mois précédant l'administration de la 1ère dose de vaccin à l'étude

¹⁷ Les IC à 95 % des MGC ratio anti-gE et les titres de concentration moyenne ont été obtenus à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA). Les MGC ratio et les titres d'anticorps moyens étaient obtenus à travers la transformation exponentielle.

¹⁸ La séroconversion a été définie comme un titre d'anticorps d'inhibition de l'hémagglutination après la vaccination ≥ 40 1/dilution chez les sujets séronégatifs, ou quatre fois le titre d'anticorps prévacinaux chez les sujets séropositifs.

Référence	Étude ZOSTER-002
	<p>Vaccination contre la varicelle ou le zona dans les 12 mois précédant l'administration de la 1ère dose de vaccin à l'étude</p> <p>Traitement prophylactique antiviral ayant une activité sur le VZV prévu pour être mis en place sur plus de 6 mois post-greffe</p> <p>Administration de vaccins entre la greffe et jusqu'à 30 jours post-administration de la 1ère dose de vaccin à l'étude</p>
Critères de sortie de l'étude/d'arrêt du traitement	<p>Des conditions de contre-indication à une administration de dose supplémentaire de vaccin étaient définies au protocole :</p> <p>Choc anaphylactique suite à l'administration d'un vaccin</p> <p>Grossesse</p> <p>Événement indésirable grave (EIG) considéré comme relié au vaccin par l'investigateur</p> <p>Un report de l'injection d'une dose de vaccin pouvait être considéré dans les situations suivantes :</p> <p>Fièvre ou pathologie intercurrente aiguë (en cas de pathologie bénigne sans fièvre comme une diarrhée aiguë ou une infection légère des voies respiratoires hautes ne constituait pas une contre-indication à l'administration du vaccin)</p> <p>Thrombocytopénie contre-indiquée avec l'administration du vaccin à l'étude en injection intramusculaire</p> <p>Les sujets étaient inéligibles à la 2e dose de vaccin à l'étude dans les situations suivantes :</p> <p>Épisode de zona suspecté diagnostiqué cliniquement entre la visite 1 et la visite 2</p> <p>Rechute de la pathologie tumorale entre la visite 1 et la visite 2</p>
Schéma de l'étude	<p>Les sujets recevaient 2 doses de vaccin ou de placebo à 1 à 2 mois d'intervalle (visites 1 et 2) puis avaient des visites de suivi aux mois 2 ou 3, 13 ou 14 et 25 ou 26.</p> <p>Durée de l'étude</p> <p>La durée d'étude prévue pour chaque sujet était d'au moins 12 mois après la seconde administration de vaccin (visite 4). Tous les sujets devaient continuer de participer à l'étude au moins jusqu'à la date limite pour l'analyse finale d'efficacité, prévue après la survenue de 125 cas de zona. Les sujets ayant eu un épisode de zona devaient être suivis pendant au minimum 90 jours pour évaluer correctement les névralgies post-zostériennes. La durée maximale pour chaque sujet devait être d'environ quatre ans</p>
Traitements étudiés	<p>Les sujets inclus ont été randomisés (1 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe vaccin : une dose de RZV administrée par voie intramusculaire (IM) dans le muscle deltoïde du bras non dominant lors des visites 1 (J0) et 2 (M1 à M2), suivi d'une période d'observation de 30 minutes.</p> <p>Groupe placebo : une dose de solution de NaCl administrée par voie intramusculaire (IM) dans le muscle deltoïde du bras non dominant lors des visites 1 (J0) et 2 (M1 à M2), suivi d'une période d'observation de 30 minutes</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de sujets ayant eu un épisode de zona confirmé au cours de l'étude. Analyse dans la population mTVC (modified Total Vaccinated Cohort)</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires :</p> <p>Durée de ressenti de la pire douleur associée au zona, mesurée à l'aide du questionnaire ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory), chez les sujets avec un épisode confirmé de zona</p> <p>Incidence des complications (autres que les DPZ) liées au zona</p> <p>Incidence des DPZ</p> <p>Concentrations en anticorps spécifiques anti-gE</p> <p>Tolérance (EI locaux et généraux sollicités, EI de cas spontanés, EIG, EI d'intérêt particulier)</p> <p>Critères exploratoires :</p> <p>Incidence du zona chez les sujets durant l'année post-greffe ;</p> <p>Incidence des névralgies post-zostériennes chez les sujets ayant eu un zona ;</p> <p>Variation de la qualité de vie des sujets, mesurée à l'aide du questionnaire ZBPI ;</p> <p>Incidence de la mortalité générale, de la mortalité liée au zona, des hospitalisations générales et des hospitalisations liées au zona</p>
Taille de l'échantillon	<p>L'objectif était d'inclure assez de sujets pour avoir un suivi de 3 150 personnes-année. L'analyse de l'efficacité était réalisée après que 125 sujets ont développé un zona</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal</p> <p>Le risque de survenue de zona a été évalué dans la population modified Total Vaccinated Cohort (mTVC) à l'aide d'une estimation de la réduction du risque de survenue de zona dans le groupe vaccin HZ/su par rapport au groupe placebo (« exact inference » du risque relatif), stratifié par zone géographique et par tranche d'âge).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été conduites par sexe et par zone géographique</p> <p>Qualité de vie</p> <p>Des analyses descriptives étaient réalisées sur les résultats des questionnaires ZBPI</p> <p>Populations d'analyse :</p> <p>Population Total Vaccinated Cohort (TVC) : tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo.</p> <p>Population modified Total Vaccinated Cohort (mTVC) : tous les sujets ayant reçu les 2 doses de vaccin ou de placebo et n'ayant pas eu d'épisode de zona dans les 30 jours suivant la 2e dose de vaccin ou de placebo. Cette population a été utilisée pour évaluer l'efficacité.</p> <p>Population According To Protocol (ATP) : tous les sujets de la cohorte TVC ayant reçu 2 doses de vaccin ou de placebo, n'ayant pas eu d'épisode de zona dans les 30 jours suivant la 2e dose de vaccin ou de placebo, et n'ayant pas eu de déviations au protocole</p>

Tableau 39 : Réponses humérales chez les participants avec ou sans épisode de zona (cohorte pour l'évaluation de la corrélation des réponses humérales et la protection contre le zona) d'après Dagneu et al., 2019 (47)

Point d'analyse	Épisode de zona				Sans épisode de zona			
	N	Vaccin	N	Placebo	N	Vaccin	N	Placebo
Taux de séropositivité (IC à 95 %)								
M0	2	50 % (1,3 ; 98,7)	12	100 % (73,5 ; 100)	257	96,5 (93,5 ; 98,4)	240	95,8 (92,5 ; 98)
M2	2	50 % (1,3 ; 98,7)	12	100 % (73,5 ; 100)	253	98,4 (96 ; 99,6)	234	94,9 (91,2 ; 97,3)
GMC anti-gE (IC à 95 %)								
M0	2	115,9 (0 ; 7 406 196)	12	984,5 (500,7 ; 1935,7)	257	973,6 (835,6 ; 1134,4)	240	866,3 (745,5 ; 1006,6)
M2	2	184 (0 ; 418 780 000)	12	960,5 (454,2 ; 2031,1)	253	12 517,4 (9662 ; 16 216,6)	324	802,9 (686,7 ; 938,9)
Augmentation moyenne géométrique (M2/M0)								
	2	1,6 (0 ; 565,5)	12	(0,8 ; 1,2)	253	13,1 (9,9 ; 17,2)	233	0,9 (0,9 ; 1)

Tableau 40 : Réponses immunitaires à médiation cellulaire (fréquences médianes de cellules CD4 [+2]) en fonction de la maladie d'après Dagneu et al., 2019 (47)

Point d'analyse	Tous*		Lymphome non hodgkinien à cellules B		Leucémies lymphoïdes chroniques.	
	N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)	N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)	N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)
Vaccinés						
M0	23	64 (1 ; 203,1)	21	117,1 (21,4 ; 160,5)	8	14 (1 ; 172,4)
M1	28	506 (254,2 ; 1182,3)	21	556,5 (243,1 ; 856,6)	9	293,3 (65,2 ; 3 305,7)
M2	25	3 109,2 (1 876 ; 6 009)	20	2 642,4 (1 698,5 ; 8 155)	8	5 714 (681 ; 9 049,9)
M13	18	1 334,8 (409,2 ; 5 558,4)	21	957,9 (490,8 ; 2 288,8)	5	176,3 (1 ; 4 233,8)
Placebo						
M0	24	106,9 (46 ; 222,9)	15	49,9 (1 ; 144,8)	10	120,9 (1 ; 193,7)
M1	26	133,1 (45,6 ; 287,3)	17	104,4 (1 ; 277,6)	8	25,4 (1 ; 144,7)
M2	24	131,2 (1 ; 292,7)	17	94,8 (1 ; 199,6)	9	1 (1 ; 191,9)
M13	15	65,4 (1 ; 174,9)	13	64,1 (1 ; 171,5)	8	86,8 (1 ; 136,3)

Tableau 41 : Taux de réponse vaccinale (CD4 [+2]) en fonction de la maladie d'après Dagneu et al., 2019 (47)

Point d'analyse	Tous*		Lymphome non hodgkinien à cellules B		Leucémies lymphoïdes chroniques.	
	N	TRV (IC à 95 %)	N	TRV (IC à 95 %)	N	TRV (IC à 95 %)
Vaccinés						
M0	-	-	-	-	-	-
M1	21	28 (11,3 ; 52,2)	19	47,4 (24,4 ; 71,1)	8	37,5 (8,5 ; 75,5)
M2	19	73,7 (48,8 ; 90,9)	17	100 (80,5 ; 100)	7	71,4 (29 ; 96,3)
M13	13	53,8 (25,1 ; 80,8)	18	72,2 (46,5 ; 90,3)	2	100 (15,8 ; 100)
Placebo						
M0	-	-	-	-	-	-
M1	24	0 (0 ; 14,2)	15	6,7 (0,2 ; 31,9)	8	0 (0 ; 36,9)
M2	22	4,5 (0,1 ; 22,8)	14	7,1 (0,2 ; 33,9)	8	12,5 (0,3 ; 52,7)
M13	14	7,01 (0,2 ; 33,9)	11	9,1 (0,2 ; 41,3)	6	0 (0 ; 45,9)

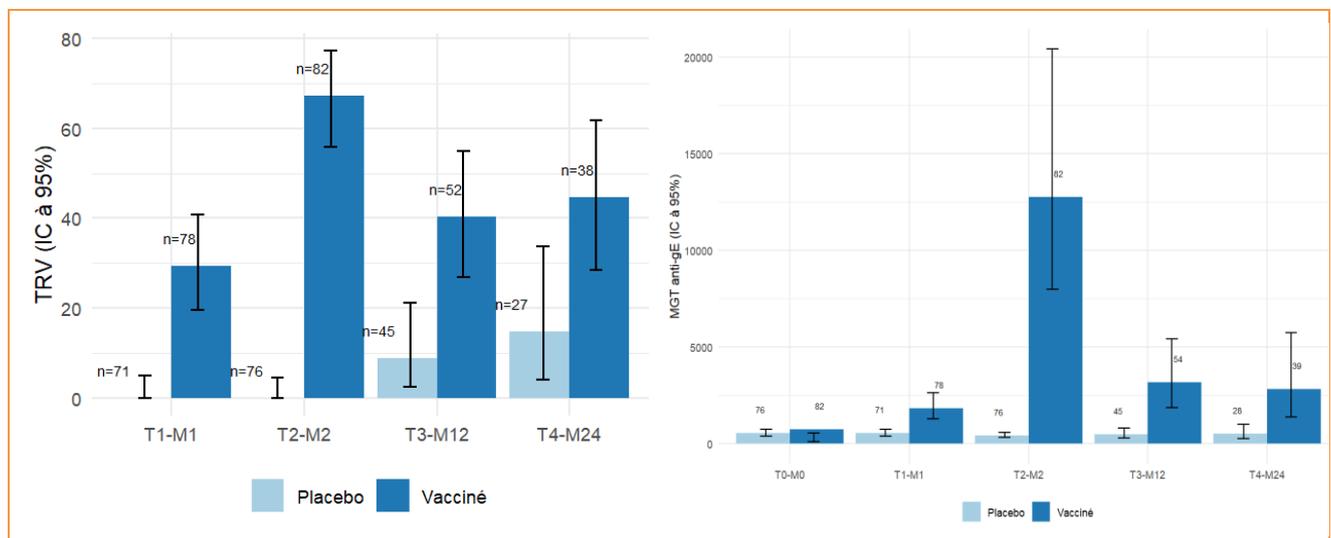


Figure 30 : TRV anti-gE chez les participants ayant reçu une greffe de CSH

Figure 31 : MGT anti-gE chez les participants ayant reçu une greffe de CSH

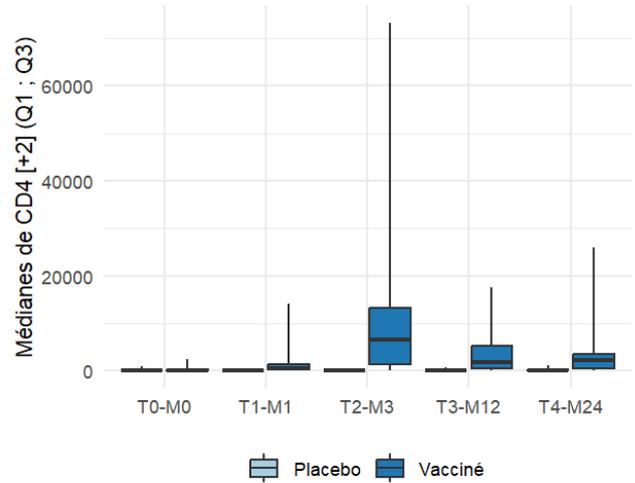
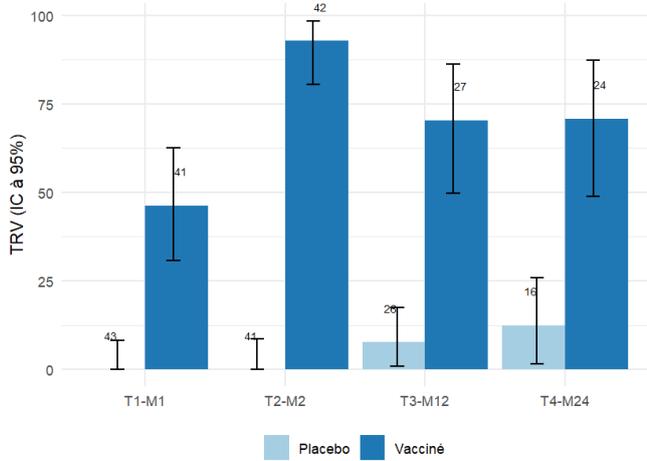


Figure 32 : TRV CD4 [+2] chez les participants ayant reçu une greffe de CSH

Figure 33 : MGT anti-gE chez les participants ayant reçu une greffe de CSH

Source : Dossier Shingrix GSK

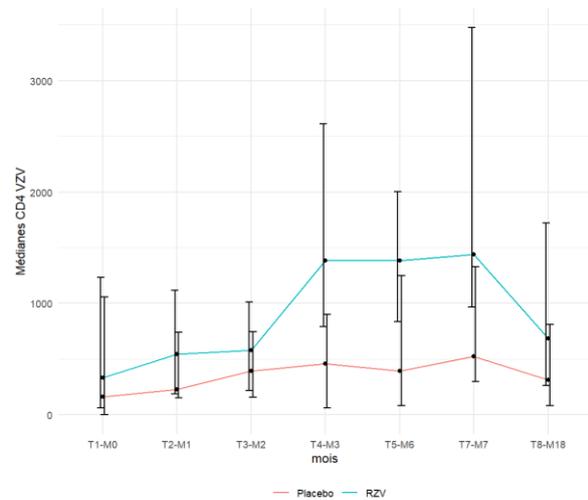
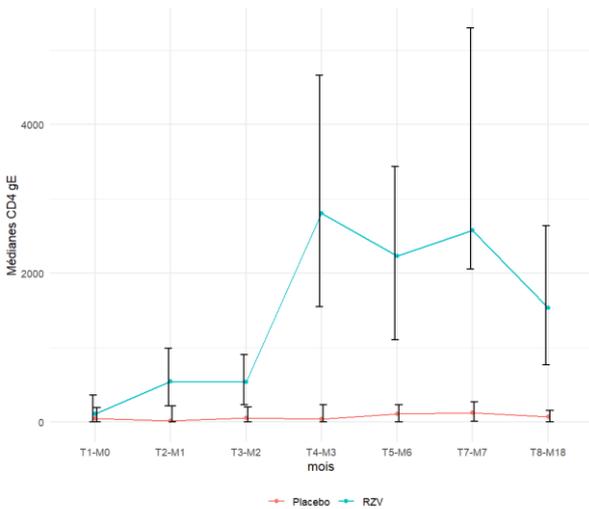


Figure 34 : Médiane de fréquences CD4 [+2] chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).

Figure 35 : Médiane de CD4 [+2] chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).

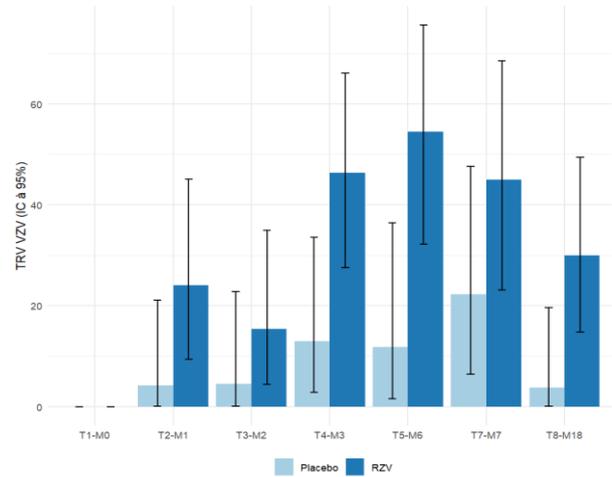
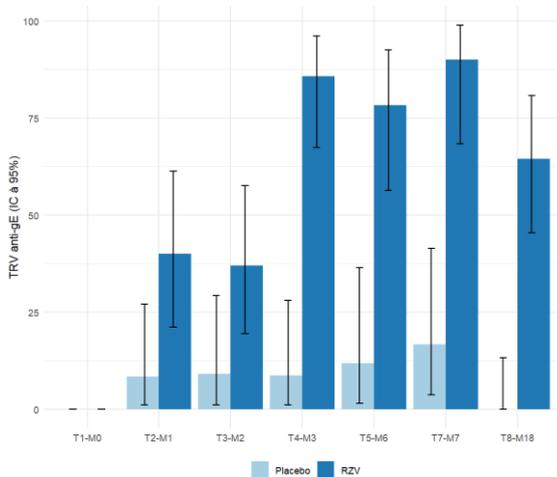


Figure 36 : Taux de réponse vaccinale anti-gE chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).

Figure 37 : Taux de réponse vaccinale anti-VZV chez les PVVIH vaccinés (RZV) et les non-vaccinés (Placebo).

Source : Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis 2015;211(8):1279-87. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu606> (44)

Tableau 42 : Analyse multivariée des réponses spécifiques contre VZV (ELISpot) et les paramètres cliniques chez les patients ayant présenté une greffe rénale d'après Lindemann et al., 2022 (59)

Point de suivi	TFG	Intervalle d'administration*	Sexe	Diabète	Tacrolimus	Mycophénolate
Glycoprotéine peptide E						
Pré vaccination	< 0,0001	0,002		< 0,000 1		< 0,000 1
Après 1ère dose						
M1 après 2e dose						< 0,000 1
M4 après 2e dose		< 0,000 1				
Glycoprotéine native						
Pré vaccination		0,01	< 0,000 1			0,02
Après 1ère dose		0,046				
M1 après 2e dose	< 0,0001		< 0,000 1			
M4 après 2e dose	< 0,0001	< 0,000 1	0,001	0,006		< 0,000 1
Antigène VZV Total						
Pré vaccination	0,01	0,02				0,001
Après 1ère dose		< 0,000 1		< 0,000 1		
M1 après 2e dose	< 0,0001	< 0,000 1	< 0,000 1	< 0,000 1	< 0,000 1	0,01
M4 après 2e dose		0,04	< 0,000 1	< 0,000 1		

Figure 38 : Corrélation de l'immunité spécifique au VZV en fonction des divers antigènes et de différents points de mesure.

	gE 0	gE 1	gE 2	gE 3	Glyc 0	Glyc 1	Glyc 2	Glyc 3	VZV global 0	VZV global 1	VZV global 2	VZV global 3
gE 0		0,57	0,51	0,45	0,44	0,43	0,48	0,35	0,51	0,51	0,48	0,53
gE 1	0,57		0,77	0,75	0,38	0,31	0,61	0,5	0,46	0,82	0,65	0,82
gE 2	0,51	0,77		0,74	0,34	0,26	0,69	0,54	0,37	0,66	0,75	0,68
gE 3	0,45	0,75	0,74		0,29	0,22	0,51	0,58	0,42	0,66	0,56	0,82
Glyc 0	0,44	0,38	0,34	0,29		0,39	0,68	0,48	0,54	0,54	0,38	0,43
Glyc 1	0,43	0,31	0,26	0,22	0,39		0,44	0,36	0,49	0,47	0,46	0,49
Glyc 2	0,48	0,61	0,69	0,51	0,68	0,44		0,58	0,5	0,69	0,61	0,56
Glyc 3	0,35	0,5	0,54	0,58	0,48	0,36	0,58		0,29	0,56	0,53	0,66
VZV global 0	0,51	0,46	0,37	0,42	0,54	0,49	0,5	0,29		0,63	0,53	0,6
VZV global 1	0,51	0,82	0,66	0,66	0,54	0,47	0,69	0,56	0,63		0,76	0,82
VZV global 2	0,48	0,65	0,75	0,56	0,38	0,46	0,61	0,53	0,53	0,76		0,73
VZV global 3	0,53	0,82	0,68	0,82	0,43	0,49	0,56	0,66	0,6	0,82	0,73	

p<0,05
p<0,01
p<0,001

Corrélation de Spearman des réponses ELISpot et la glycoprotéine gE (gE), glycoprotéine native (Glyc) et le VZV global. Quatre prélèvements ont été effectués : avant la vaccination (0), après la première dose du vaccin RZV (1), un mois après la seconde dose (2), quatre mois après la seconde dose (3). Une corrélation positive est celle qui varie de 0,22 à 0,82.

Source : Lindemann M, Baumann C, Wilde B, Gäckler A, Meller L, Horn PA, et al. Prospective, longitudinal study on specific cellular immune responses after vaccination with an adjuvanted, recombinant zoster vaccine in kidney transplant recipients. Vaccines 2022;10(6):844. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10060844> (59)

Tableau 43 : Comparaison des réponses immunitaires des vaccins RZV et ZVL durant cinq ans d'après Johnson et al., 2022 (63)

Antigène	Marqueur	Mois	RZV moyenne (ET)	ZVL moyenne (ET)	Rapport (RZV/ZVL)	P	FDR	Signif
gE	IL-2	0	0.98 (0,61)	1.05 (0,63)				
gE	IL-2	1	1.98 (0,38)	1.25 (0,62)	5,76	1.87E-19	6.06E-19	*
gE	IL-2	12	2.26 (0,54)	0.97 (0,62)	20,2	2.16E-30	3.03E-29	*
gE	IL-2	24	2.14 (0,49)	1.01 (0,61)	14,3	9.20E-27	7.73E-26	*
gE	IL-2	3	2.56 (0,37)	1.11 (0,65)	29,8	2.84E-41	1.19E-39	*
gE	IL-2	48	2.08 (0,39)	0.91 (0,69)	15,6	1.02E-14	2.85E-14	*
gE	IL-2	60	2.08 (0,44)	0.99 (0,56)	13,1	9.11E-24	5.46E-23	*
gE	IL-2	Peak	2.56 (0,37)	1.25 (0,62)	21.6	1.26E-38	2.64E-37	*
gE	IFN-γ	0	1.01 (0,45)	1.05 (0,54)				
gE	IFN-γ	1	1.57 (0,47)	1.29 (0,55)	1.99	1.65E-05	2.77E-05	*
gE	IFN-γ	12	1.98 (0,51)	1.12 (0,52)	7.52	8.82E-22	4.12E-21	*
gE	IFN-γ	24	1.96 (0,43)	1.25 (0,44)	5.31	2.57E-22	1.35E-21	*
gE	IFN-γ	3	2.25 (0,48)	1.22 (0,48)	11	1.28E-32	2.68E-31	*
gE	IFN-γ	48	1.79 (0,48)	0.98 (0,57)	6.79	1.65E-10	4.07E-10	*
gE	IFN-γ	60	1.75 (0,61)	0.80 (0,51)	9.3	2.08E-17	6.25E-17	*
gE	IFN-γ	Peak	1.57 (0,47)	1.29 (0,55)	1.99	1.65E-05	2.77E-05	*
gE	DP	0	0.85 (0,46)	0.86 (0,53)				
gE	DP	1	1.43 (0,45)	1.10 (0,53)	2.15	9.62E-07	1.84E-06	*
gE	DP	12	1.87 (0,50)	0.95 (0,46)	8.34	2.21E-25	1.55E-24	*
gE	DP	24	1.75 (0,55)	0.95 (0,43)	6.3	1.08E-19	4.54E-19	*
gE	DP	3	2.06 (0,50)	1.03 (0,51)	10.9	3.10E-29	3.25E-28	*
gE	DP	48	1.67 (0,52)	0.83 (0,56)	7.2	7.38E-11	1.94E-10	*
gE	DP	60	1.69 (0,54)	0.71 (0,52)	9.63	1.27E-19	4.86E-19	*
gE	DP	Peak	1.43 (0,45)	1.10 (0,53)	2.15	9.62E-07	1.84E-06	*
VZV	IL-2	0	2.03 (0,46)	2.05 (0,46)				
VZV	IL-2	1	2.19 (0,45)	2.41 (0,33)	0.626	1.98E-05	3.19E-05	*
VZV	IL-2	12	2.28 (0,46)	2.15 (0,44)	1.39	0.0192	0.0279	*
VZV	IL-2	24	2.18 (0,47)	2.06 (0,42)	1.36	0.0259	0.0351	*
VZV	IL-2	3	2.53 (0,33)	2.26 (0,32)	1.88	5.43E-09	1.20E-08	*
VZV	IL-2	48	2.24 (0,32)	2.16 (0,37)	1.35	0.0225	0.0315	*
VZV	IL-2	60	2.15 (0,36)	2.06 (0,36)	1.32	0.0363	0.0477	*
VZV	IL-2	Peak	2.53 (0,33)	2.41 (0,33)	1.34	0.00734	0.011	*
VZV	IFN-γ	0	1.88 (0,52)	1.89 (0,50)				
VZV	IFN-γ	1	1.99 (0,49)	2.27 (0,42)	0.537	2.34E-09	5.46E-09	*
VZV	IFN-γ	12	2.06 (0,52)	2.01 (0,46)	1.14	0.299	0.336	
VZV	IFN-γ	24	1.95 (0,50)	1.95 (0,48)	1.04	0.773	0.773	
VZV	IFN-γ	3	2.32 (0,39)	2.11 (0,39)	1.63	5.51E-06	1.01E-05	*
VZV	IFN-γ	48	1.99 (0,37)	1.97 (0,47)	1.2	0.189	0.227	
VZV	IFN-γ	60	1.89 (0,45)	1.89 (0,43)	1.11	0.465	0.501	
VZV	IFN-γ	Peak	2.32 (0,39)	2.27 (0,42)	1.12	0.304	0.336	
VZV	DP	0	1.81 (0,52)	1.84 (0,52)				
VZV	DP	1	1.90 (0,53)	2.18 (0,40)	0.555	4.92E-08	1.03E-07	*
VZV	DP	12	2.02 (0,46)	1.96 (0,44)	1.19	0.141	0.174	
VZV	DP	24	1.87 (0,49)	1.87 (0,41)	1,04	0,766	0,773	
VZV	DP	3	2.20 (0,40)	2.03 (0,39)	1,5	0.000334	0.000519	*
VZV	DP	48	1.94 (0,37)	1.92 (0,49)	1,24	0,123	0,157	
VZV	DP	60	1.87 (0,39)	1.84 (0,43)	1,17	0,24	0,281	
VZV	DP	Peak	2.20 (0,40)	2.18 (0,40)	1.08	0.518	0.543	

Tableau 44 : Taux de réponse Th1 pendant cinq ans des participants vaccinés avec RZV et ZVL d'après Johnson et al., 2022 (63)

Antigène	Marqueur	Δ cinq ans - Pic				Δ cinq ans – un an			
		RZV	ZVL	P-Value	FDR	RZV	ZVL	P-Value	FDR
gE	IL-2	-0,50 (0,32)	-0,23 (0,66)	0.0043*	0,026	-0,24 (0,20)	0.03 (0,71)	0.0044*	0,026
gE	IFN-γ	-0,51 (0,47)	-0,49 (0,67)	0.84	0,98	-0,27 (0,35)	-0,34 (0,59)	0.45	0.75

gE	DP	-0,39 (0,42)	-0,39 (0,62)	0,98	0,98	-0,20 (0,27)	-0,23 (0,54)	0,75	0,75
VZV	IL-2	-0,37 (0,30)	-0,38 (0,31)	0,92	0,98	-0,16 (0,24)	-0,09 (0,33)	0,22	0,67
VZV	IFN- γ	-0,41 (0,36)	-0,42 (0,33)	0,84	0,98	-0,19 (0,31)	-0,15 (0,27)	0,50	0,75
VZV	DP	-0,31 (0,33)	-0,37 (0,32)	0,30	0,91	-0,16 (0,24)	-0,14 (0,26)	0,73	0,75

Annexe 4. Données sur l'efficacité vaccinale des vaccins contre le zona

Études incluses dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022 (64)

Tableau 45 : Études de cohorte incluses dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022 (64)

Auteur	Pays	Contexte — durée de l'étude	Caractéristiques des participants	Groupes d'étude	Critères évalués	Description des principaux résultats
Lagan et al. (2013) ¹⁹	États-Unis	.	Adultes immunocompétents de 65 ans et plus	N = 766 300 ZVL = 29 785 (3,9 %) Contrôle = 736 525	Incidence du zona et des DPZ	EV zona = 48 % [39 ; 56] EV DPZ = 59 % [21 ; 79]
Zhang et al. (2011) ²⁰	États-Unis	Population états-unienne (janvier 2005 — août 2009)	Adultes âgés de 50 ans atteints d'arthrite rhumatoïde, de psoriasis, d'arthrite psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de maladie inflammatoire de l'intestin	N = 44 115 ZVL = 551 (1,2 %) Contrôle = 43 564	Incidence du zona	Taux d'incidence = 0,99 [0,29 ; 3,43]
Klein et al. (2019) ²¹	États-Unis	Population états-unienne (janvier 2007 — décembre 2016)	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus.	N = 1 454 842 ZVL = 480 413 (33 %) Contrôle = 974 428	Incidence des DPZ	EV DPZ = 64,8 % [61,3 ; 68]
Zhang et al. (2012) ²²	États-Unis	Population états-unienne (janvier 2006 — décembre 2009)	Adultes de 60 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde, de psoriasis, d'arthrite psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de maladie inflammatoire de l'intestin.	N = 463 541 ZVL = 18 683 (4 %) Contrôle = 444 858	Incidence du zona	Hazard Ratio = 0,61 [0,52 ; 0,71]
Langan et al. (2016) ²³	États-Unis	Habitants des États-Unis (janvier 2007 — décembre 2009)	Adultes de 65 ans et plus atteints des maladies rénales chroniques	N = 183 762 ZVL = 4 468 Contrôle = 179 294	Incidence du zona	EV zona = 49 [36 ; 65]
McDonald et al. (2017) ²⁴	Canada	Population de la ville d'Alberta (novembre 2009 — novembre 2015)	Adultes immunocompétents de 50 ans et plus	N = 1 094 236 ZVL = 85 439 (7,8 %) Contrôle = 1 008 797	Incidence du zona	EV zona : 1re année = 50,02 % [44,71 ; 54,83] 2e année = 34,50 % [27,26 ; 41,02] 3e année = 31,45 % [21,80 ; 39,91] 4e année = 30,46 % [13,86 ; 44,32] 5e année = 14 % [20,99 ; 38,88]
Blom et al. (2019) ²⁵	Suède	Habitants de Stockholm (septembre 2013 — novembre 2014)	Adultes de 50 ans immunocompétents	N = 99 189 ZVL = 9 046 (9,1 %) Contrôle = 90 143	Incidence du zona	EV zona = 34 % HR zona = 0,66 [0,55 ; 0,78]

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585738/>

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22024532/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301920/>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760290/#:~:text=Conclusions%3A%20Receipt%20of%20HZ%20vaccine,2%20years%20of%20follow%20Dup.>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769683/>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128385/>

²⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19307698>

Auteur	Pays	Contexte — durée de l'étude	Caractéristiques des participants	Groupes d'étude	Critères évalués	Description des principaux résultats
Izurieta et al. (2017) ²⁶	États-Unis	Population états-unienne (janvier 2007 — juillet 2014)	Adultes de 65 ans et plus présentant des comorbidités (diabète, maladie rénale, cardiopathies, hépatopathies, maladies du poumon).	N = 1 891 984 ZVL = 945 992 Contrôle = 945 992	Incidence du zona, des DPZ et de zona ophtalmique	EV (ambulatoire, hospitalisation) EV zona (ambulatoire) = 33 % [32 ; 35] EV zona (hospitalisation) = 74 % [67 ; 79] EV DPZ (hospitalisation) = 57 % [52 ; 61]
Khan et al. (2019) ²⁷	États-Unis	Population états-unienne (janvier 2000 — juin 2016)	Adultes de 65 ans atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin.	N = 39 983 ZVL = 7 171 (17,9 %) Contrôle = 32 813	Incidence du zona	HR zona = 0,54 [0,44 ; 0,68]
Bollaerts et al. (2019) ²⁸	Royaume-Uni	Population anglaise (janvier 2013 — décembre 2016)	Adultes immunocompétents de 60 ans et plus	N = 111 376 ZVL = 79 274 Rattrapage = 48 193	Incidence du zona	EV zona = 66,8 % [62,2 ; 71]
Yun et al. (2019) ²⁹	États-Unis	Bénéficiaires de Medicare (2006 – 2013)	Patients atteints de maladies auto-immunes, y compris la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie intestinale inflammatoire, le psoriasis et l'arthrite psoriasique.	N = 178 881 ZVL = 59 627 Contrôle = 119 254	Incidence du zona	RR zona : 1re année = 0,56 [0,49 ; 0,63] 2e année = 0,72 [0,63 ; 0,83] 3e année = 0,74 [0,62 ; 0,87] 4e année = 0,76 [0,62 ; 0,93] 5e année = 0,77 [0,77 ; 0,97]
Baxter et al. (2017) ³⁰	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 — décembre 2014)	Adultes immunocompétents de 60 ans et plus	N = 1 355 720 ZVL = 392 677 (29 %) Contrôle = 720 354	Incidence du zona	EV zona : EV globale = 49,1 % [47,5 – 50,6] 1re année = 67,5 % [65,4 ; 69,5] 2e année = 47,2 % [44,1 ; 50,1] 8e année = 31,8 % [15,1 ; 45,2]
Matthews et al. (2018) ³¹	Royaume-Uni	Données de registres de bénéficiaires de soins primaires (septembre 2013 — août 2016)	Adultes âgés de 70 à 79 ans en fonction de leur statut vaccinal	N = 295 135 ZVL = 70 867 (24 %) Contrôle = 224 268	Incidence du zona et des DPZ	EV zona = 65,3 % [60,3 ; 69,6] EV DPZ = 72 % [50 ; 83,9]
Walker et al. (2018) ³²	Royaume-Uni	Données de registres de soins	Adultes âgés de 70 ans et plus	N = 516 547 ZVL = 108 474 Contrôle = 406 073	Incidence du zona et des DPZ	EV zona = 64 % [60 ; 68] EV DPZ = 81 % [61 ; 91]
Amirthalingam et al (2017) ³³	Royaume-Uni	Données de registres du Collège de généraliste de soins primaires (octobre 2005 — septembre 2016)	Adultes âgés de 60 à 89 ans	3,35 millions années-personnes	Incidence du zona et des DPZ	EV zona : 70 à 71 ans : 62 % [50 ; 71] 78 à 80 ans : 62 % [48 ; 72] EV DPZ : 70 à 71 ans : 88 % [59 ; 100] 78 à 80 ans : 70 % [39 ; 93]

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362955/>

²⁷ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356518311376#:~:text=Vaccination%20was%20associated%20with%20a,patients%20with%20IBD%2C%20but%20underused.>

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384729/>

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724562/>

³⁰ <https://academic.oup.com/aje/article/187/1/161/3883627>

³¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195489/>

³² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899761/>

³³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276017/>

Auteur	Pays	Contexte — durée de l'étude	Caractéristiques des participants	Groupes d'étude	Critères évalués	Description des principaux résultats
Tseng et al., (2015) ³⁴	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 — décembre 2013)	Patients de 60 ans atteints de néphropathie en phase terminale	N = 2 492 ZVL = 582 Contrôle = 2 910	Incidence du zona	HR zona = 0,49 [0,29 ; 0,85]
Tseng et al., (2014) ³⁵	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 — décembre 2012)	Adultes de 60 ans et plus ayant reçu une chimiothérapie avec des myélosuppresseurs.	N = 21 476 ZVL = 4 710 Contrôle = 16 766	Incidence du zona	HR zona = 0,56 [0,46 ; 0,73]
Tseng et al., (2016) ³⁶	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 — décembre 2014)	Adultes de 60 ans et plus	N = 704 312 ZVL = 176 078 Contrôle = 528 234	Incidence du zona	EV zona : 1re année = 68,7 % [66,3 ; 70,9] 2e année = 49,5 % [45,7 ; 53,1] 3e année = 39,1 % [33,8 ; 43,9] 4e année = 32 % [28,3 ; 41,4] 5e année = 37,1 % [29,1 ; 44,2] 6e année = 32,9 % [23,1 ; 41,5] 7e année = 16,5 % [1,4 ; 29,3] 8e année = 4,2 % [-24 ; 25,9]
Tseng et al., (2012) ³⁷	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 — décembre 2010)	Patients immunodéprimés de 60 ans et plus présentant un antécédent récent de zona.	N = 6 216 ZVL = 1 036 Contrôle = 5 180	Incidence du zona récurrente	HR zona récurrent : <70 ans = 0,39 [0,05 ; 4,45] 70 ans et plus = 1,05 [0,30 ; 0,61]
Tseng et al., (2011) ³⁸	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 — décembre 2009)	Adultes immunocompétents de 60 ans et plus	N = 303 044 ZVL = 75 761 Contrôle = 227 283	Incidence du zona et du zona ophtalmique	HR zona = 0,45 [0,42 ; 0,48] HR zona ophtalmique = 0,37 [0,23 ; 0,61]
Tseng et al., (2015) ³⁹	États-Unis	Bénéficiaires de Kaiser permanent (janvier 2007 —)	Adultes immunocompétents de 60 ans et plus ayant un antécédent du zona	N = 2 310 ZVL = 1 155 Contrôle = 1 155	Incidence des DPZ	RR = 0,59 [0,41 ; 0,85]

³⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671505/#:~:text=Conclusions%3A%20Among%20ESRD%20patients%20age,dialysis%20may%20provide%20greater%20protection.>

³⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097079/#:~:text=Conclusions%3A%20Zoster%20vaccine%20continues%20to,adults%20while%20they%20are%20immunocompetent.>

³⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908728/>

³⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22669900/#:~:text=On%20the%20basis%20of%20clinically,vaccinated%20and%20unvaccinated%20cohorts%2C%20respectively.>

³⁸ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/645044#:~:text=Such%20a%20bias%20would%20result,and%20presence%20of%20chronic%20diseases.>

³⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038400/>

Tableau 46 : Études cas-témoins dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022 (64)

Auteur	Pays	Contexte — durée de l'étude	Caractéristiques des participants	Groupes d'étude	Exposition/mesure d'évaluation	Description des principaux résultats
Marin et al. (2015) ⁴⁰	États-Unis	Population états-unienne.	Adultes de 60 ans et plus présentant des comorbidités : insuffisance cardiaque congestive, diabète, antécédents d'infarctus du myocarde, maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme, maladie rénale, arthrites.	Groupe A : Cas identifiés entre janvier 2010 et octobre 2011 (N=266). Groupe B : patients ayant les mêmes caractéristiques que ceux du groupe A ayant demandé de soins médicaux non liés au zona (N= 362)	Statut de vaccination (ZVL)	EV HZ = 54 % [32 ; 69] EV DPZ = 55,2 % [0 ; 91,6]

Tableau 47 : Études issues de la recherche prospective des citations dans la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022 (64)

Auteur	Pays	Contexte — durée de l'étude	Caractéristiques des participants	Groupes d'étude	Critères évalués	Description des principaux résultats
Izurieta et al. (2021) ⁴¹	États-Unis	Étude populationnelle	Bénéficiaires de Medicare de 65 ans et plus	RZV = 10 355 683 RZV : – Une dose : 463 805 (4,5 %) – Deux doses : 978 348	Taux d'incidence de zona, des DPZ et de zona ophtalmique	EV zona : – Deux doses = 70,1 % [68,6 ; 71,5] – Une dose = 56,9 % [55 ; 58 ;8] EV zona ophtalmique : – Deux doses = 66,8 % [60,7 ; 72] – Une dose = 44,7 [36 ; 52,3] EV DPZ : – Deux doses = 76 % [68,4 ; 81,8] – Une dose = 51,4 % [42 ; 59,2]
Lin et al. (2021) ⁴²	Australie	Étude populationnelle (janvier 2017 — décembre 2018)	Adultes de 70 à 79 ans	RZV = 82 010	Taux d'incidence de zona	EV globale : – 1re année = 63,5 % [47,5 ; 74,6] – 2e année = 48,2 % [30 ; 61,7] EV (cohorte 2017) = 63,5 % [47,5 ; 74,6] EV (cohorte 2018) = 48,2 % [30 ; 61,7]
Sun et al. (2021) ⁴³	États-Unis	Étude populationnelle	Adultes de 50 ans et plus	N = 4 769 819 RZV : Deux doses : 173 745 (3,6 %= Une dose : Non rapporté Contrôle = 4 596 074	Taux d'incidence de zona	EV globale = 85,5 % [83,5 ; 87,3]

⁴⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806911/>

⁴¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580242/>

⁴² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581921/>

⁴³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580245/>

Tableau 48 : Évaluation de la qualité des résultats des études incluses dans la revue systématique avec méta-analyse de Mbinta et al., 2022 (64)

Résultat	Qualité de la méthode							Résumé des résultats	
	Type d'étude	Risque de biais a	Incohérence b	Caractère indirect c	Imprécision d	Biais de publication e	Effet relatif (IC à 95 %)	Qualité des résultats	Importance des résultats
Protection du ZVL, suivi de 15 à 120 mois									
Incidence du zona chez les immunocompétents (5)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,55 [0,49 ; 0,61]	Faible	Essentiel
Incidence du zona chez les immunodéprimés (2)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,54 [0,43 ; 0,69]	Faible	Essentiel
Incidence du zona, adultes atteints du diabète (3)	Cohorte	Important	Important	Important	Non important	Fortement suspecté	HR : 0,50 [0,46 ; 0,55]	Faible	Important
Incidence du zona, patients atteints d'une maladie rénale (4)	Cohorte	Important	Important	Important	Non important	Fortement suspecté	HR : 0,46 [0,41 ; 0,51]	Faible	Important
Incidence du zona, patients atteints d'une maladie hépatique (2)	Cohorte	Important	Important	Important	Non important	Fortement suspecté	HR : 0,47 [0,38 ; 0,58]	Faible	Important
Incidence du zona, patients atteints d'une cardiopathie (2)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,78 [0,41 ; 0,55]	Faible	Important
Incidence du zona, patients atteints d'une maladie du poumon (2)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,51 [0,34 ; 0,77]	Faible	Important
Zona ophtalmique, adultes (2)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,70 [0,61 ; 0,79]	Faible	Essentiel
DPZ, adultes (3)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,40 [0,31 ; 0,52]	Faible	Essentiel
Protection RZV									
Incidence du zona, immunocompétents	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,20 [0,10 ; 0,46]	Faible	Essentiel
RZV chez les vaccinés avec ZVL (5 ans auparavant)	Cohorte	Important	Important	Important	Important	Fortement suspecté	HR : 0,24 [0,10 ; 0,59]	Faible	Important
<p>La confusion et le biais sont des préoccupations majeures pour les revues systématiques des études de cohortes</p> <p>Variation des définitions des résultats (base de données électroniques, dossiers médicaux...)</p> <p>Comparaison incluant des vaccins versus non-vaccins. La conservation et l'administration des vaccins peuvent être impactées par l'activité médicale habituelle</p> <p>Hétérogénéité entre les études</p> <p>Un funnel plot n'a pas été utilisé pour évaluer le biais de publication. L'existence de données manquantes n'a possiblement pas été vérifiée</p>									

Données complémentaires de la revue systématique et méta-analyse de Mbinta et al., 2022 (64)

Tableau 49 : Durée de protection du vaccin vivant atténué

Étude	Effet du traitement	Poids	HR	IC à 95 %
1 an post-vaccination				
Baxter et al., 2018	-0,39	38,8 %	0,68	0,66 ; 0,71
Izurieta et al., 2017	-0,97	22,5 %	0,38	0,15 ; 0,95
Tseng et al., 2016	-1,17	38,7%	0,31	0,29 ; 0,34
Total		100 %	0,44	0,22 ; 0,86
Hétérogénéité : $t_2 = 0,3050$; $X_2 = 308,78$, $df = 2$ ($p < 0,01$), $I_2 = 99$ %				
2 ans post-vaccination				
Baxter et al., 2018	-0,76	51,8 %	0,47	0,44 ; 0,50
Izurieta et al., 2017	-0,73	0,8 %	0,48	0,23 ; 1
Tseng et al., 2016	-0,67	47,4 %	0,51	0,48 ; 0,55
Total		100 %	0,49	0,46 ; 0,52
Hétérogénéité : $t_2 = 0,3050$; $X_2 = 308,78$, $df = 2$ ($p < 0,01$), $I_2 = 31$ %				
3 ans post-vaccination				
Baxter et al., 201	-0,94	38,7 %	0,39	0,36 ; 0,43
Izurieta et al., 2017	-0,82	22 %	0,44	0,26 ; 0,76
Tseng et al., 2016	-0,49	39,3 %	0,61	0,59 ; 0,63
Total		100 %	0,48	0,33 ; 0,70
Hétérogénéité : $t_2 = 0,096$; $X_2 = 82,22$, $df = 2$ ($p < 0,01$), $I_2 = 98$ %				
4 ans post-vaccination				
Baxter et al., 201	-0,89	35,5 %	0,41	0,37 ; 0,46
Izurieta et al., 2017	-0,33	28,8 %	0,72	0,52 ; 0,99
Tseng et al., 2016	-0,43	35,7 %	0,65	0,59 ; 0,72
Total		100 %	0,57	0,39 ; 0,82
Hétérogénéité : $t_2 = 0,096$; $X_2 = 82,22$, $df = 2$ ($p < 0,01$), $I_2 = 98$ %				
5 ans post-vaccination				
Baxter et al., 201	-0,99	37,3 %	0,37	0,32 ; 0,42
Izurieta et al., 2017	-0,39	25,2 %	0,68	0,41 ; 1,13
Tseng et al., 2016	-0,46	37,5 %	0,63	0,56 ; 0,71
Total			0,53	0,34 ; 0,81
Hétérogénéité : $t_2 = 0,1279$; $X_2 = 35,84$, $df = 2$ ($p < 0,01$), $I_2 = 94$ %				
6 ans post-vaccination				
Baxter et al., 201	-1,11	38,7 %	0,33	0,27 ; 0,40
Izurieta et al., 2017	-0,56	21,6 %	0,57	0,57 ; 1,35
Tseng et al., 2016	-0,40	39,6%	0,67	0,59 ; 0,77
Total			0,49	0,27 ; 0,89
Hétérogénéité : $t_2 = 0,1279$; $X_2 = 35,84$, $df = 2$ ($p < 0,01$), $I_2 = 94$ %				

Données complémentaires des études sur l'efficacité vaccinale de Shingrix (RZV)

Tableau 50 : Distribution des scores de la « pire douleur ressentie » et de la « douleur moyenne ressentie » chez les participants ayant présenté un épisode de zona confirmé lors des études ZOE-50 et ZOE-70 d'après Curran et al., 2019 (69)

ZBPI	ZOE-50			Analyse groupée ZOE-70		
	RZV (N = 8)	Placebo (N = 241)	p Value	RZV (N = 23)	Placebo (N = 263)	p Value
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Score de la pire douleur ressentie						
≥3	7 (87,5)	211 (87,6)	0,113	19 (82,6)	239 (90,9)	0,032
0	1 (12,5)	13 (5,4)	-	1 (4,3)	18 (6,8)	-
1	0	10 (4,1)	-	1 (4,3)	2 (0,8)	-
2	0	7 (2,9)	-	2 (8,7)	4 (1,5)	-
3	0	9 (3,7)	-	1 (4,3)	21 (8,0)	-
4	2 (25,0)	13 (5,4)	-	4 (17,4)	14 (5,3)	-
5	0	19 (7,9)	-	2 (8,7)	16 (6,1)	-
6	1 (12,5)	13 (5,4)	-	2 (8,7)	8 (3,0)	-

ZBPI	ZOE-50			Analyse groupée ZOE-70		
	RZV (N = 8)	Placebo (N = 241)	p Value	RZV (N = 23)	Placebo (N = 263)	p Value
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
7	2 (25,0)	33 (13,7)	-	1 (4,3)	23 (8,7)	-
8	2 (25,0)	38 (15,8)	-	3 (13,0)	50 (19,0)	-
9	0	48 (19,9)	-	5 (21,7)	43 (16,3)	-
10	0	38 (15,8)	-	1 (4,3)	64 (24,3)	-
Moyenne	5,5	6,7	-	5,7	7	-
Écart-type	2,73	2,94	-	2,96	3,02	-
Score de douleur moyenne ressentie						
0	1 (12,5)	14 (5,8)	0,049	1 (4,3)	19 (7,2)	0,043
1	0	13 (5,4)	-	2 (8,7)	8 (3,0)	-
2	0	15 (6,2)	-	2 (8,7)	18 (6,8)	-
3	2 (25,0)	13 (5,4)	-	4 (17,4)	18 (6,8)	-
4	1 (12,5)	25 (10,4)	-	2 (8,7)	21 (8,0)	-
5	3 (37,5)	23 (9,5)	-	3 (13,0)	26 (9,9)	-
6	1 (12,5)	40 (16,6)	-	4 (17,4)	35 (13,3)	-
7	0	30 (12,4)	-	3 (13,0)	46 (17,5)	-
8	0	38 (15,8)	-	1 (4,3)	32 (12,2)	-
9	0	17 (7,1)	-	0	21 (8,0)	-
10	0	13 (5,4)	-	1 (4,3)	19 (7,2)	-
Moyenne	3,9	5,5	-	4,5	5,6	-
Écart-type	1,89	2,74	-	2,5	2,81	-

Tableau 51 : Scores ZPBI chez les patients ayant confirmé un épisode de zona d'après Curran et al., 2019 (69)

Score ZPBI	Douleur la plus sévère		Activité quotidienne	
	RZV (n = 44)	Placebo (n = 125)	RZV (n = 44)	Placebo (n = 125)
≥ 3	36 (81,8)	34 (92)	34 (77,3)	109 (87,2)
≥ 7	21 (47,7)	10 (68,8)	10 (22,7)	55 (44)
0	4 (9,1)	4 (2,4)	4 (9,1)	3 (2,4)
1	1 (2,3)	2 (1,6)	2 (4,5)	7 (5,6)
2	3 (6,8)	4 (4)	4 (9,1)	6 (4,8)
3	2 (4,5)	4 (4,8)	4 (9,1)	9 (7,2)
4	4 (9,1)	6 (2,4)	6 (13,6)	9 (7,2)
5	5 (11,4)	7 (7,2)	7 (15,9)	17 (13,6)
6	4 (9,1)	7 (8,8)	7 (15,9)	19 (15,2)
Pvalue	0,011 1		0,018 3	
Moyenne	5,8	7,1	4,7	5,7
Écart-type	3,06	2,54	2,7	2,44

Le P value est établi à partir du test de Wilcoxon

Les participants n'ayant reçu qu'une dose du vaccin RZV ont été exclus de l'analyse

Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Tableau 52 : Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Auteurs, Année	Numéro d'enregistrement de l'étude	Source de financement	Type d'étude	Multicentrique	Pays	Nombre de centres	Période d'étude	Durée de l'étude (mois)	Résultats présentés
Beals, (2016) ⁴⁴	NCT01385566	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	États-Unis	4	2011 — 2013	23	Tolérance, incidence de zona
Berger, (1998) ⁴⁵	Non présenté	Industrie	Essai clinique randomisé	Non	Suisse	-	-	-	Tolérance, incidence de zona
Chlibek, (2013) ⁴⁶	NCT0080246 EudraCT2008-005120-86	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	République tchèque, Espagne, États-Unis	12	2009 — 2010	18	Tolérance, incidence de zona
Chlibek, (2014) ⁴⁷	NCT00434577	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	République tchèque, Allemagne, Suède, Pays-Bas	11	2007 — 2011	48	Tolérance
Cunningham (2016) ^{48 49}	NCT01165177 NCT01165229	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Non présenté	215	2010 — 2015	60	Tolérance, incidence du zona, de zona ophtalmique et de DPZ
Diez-Domingo (2015) ⁵⁰	NCT01391546	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Allemagne, Espagne	10	2011 — 2013	25	Tolérance, incidence de zona
Gilderman, (2008) ⁵¹	Non présenté	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	États-Unis	Non présenté	2005	3	Tolérance, incidence de zona
GlaxoSmithKline, (2016) ⁵²	NCT01751165	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Estonie, États-Unis	4	2013 — 2015	25	Tolérance
Hata, (2016) ⁵³	UMIN000004771	Publique	Essai clinique randomisé	Non	Japon	1	2011 — 2014	34	Tolérance, incidence de zona
Kerzner, (2007) ⁵⁴	Non présenté	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	États-Unis, Allemagne,	20	2005 — 2006	6	Tolérance, incidence de zona

⁴⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061887/>

⁴⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9852985/>

⁴⁶ <https://academic.oup.com/jid/article/208/12/1953/2192556>

⁴⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508036/>

⁴⁸ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603800>

⁴⁹ <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01868512/full>

⁵⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555381/>

⁵¹ <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CVI.00310-07>

⁵² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767467>

⁵³ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13038>

⁵⁴ <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2007.01397.x>

Auteurs, Année	Numéro d'enregistrement de l'étude	Source de financement	Type d'étude	Multicentrique	Pays	Nombre de centres	Période d'étude	Durée de l'étude (mois)	Résultats présentés
					Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas				
Lal, (2015) ⁵⁵	NCT01165177	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Non présenté	213	2010 — 2014	45	Tolérance, incidence de zona
Langan, (2013) ⁵⁶ ⁵⁷	Non présenté	Public	Cohorte	Non	États-Unis	-	2007 — 2009	36	Incidence de zona et de DPZ
Leroux-Roels (2012) ⁵⁸	NCT00492648	Industrie	Essai clinique randomisé	Non	Belgique	1	2004 — 2008	42	Tolérance, Incidence de zona
Levin, (2016) ⁵⁹	NCT01245751	Industrie	Essai clinique non randomisé	-	États-Unis	-	2011— 2015	49	Tolérance
MacIntyre, (2010) ⁶⁰	NCT00535730	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Australie, Canada, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni	18	2007 — 2008	8	Tolérance, Incidence de zona
Marin, (2015) ⁶¹	Non présenté	Publique	Cas-témoin	Oui	États-Unis	2	2010 — 2011	21	Incidence de zona et de DPZ
Merck & Co, (2015) ⁶²	NCT00886613	Industrie	Essai clinique randomisé	-	États-Unis	-	2009	9	Tolérance
Murray, (2011) ⁶³	NCT00550745	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Canada, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, États-Unis	46	2007 — 2009	16	Tolérance

⁵⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501184>

⁵⁶ <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001420>

⁵⁷ <https://academic.oup.com/ndt/article/31/12/2095/2661684>

⁵⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872734/>

⁵⁹ <https://academic.oup.com/jid/article/213/1/14/2459341>

⁶⁰ <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/hv.6.11.12852>

⁶¹ <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1016681>

⁶² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886613>

⁶³ <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.7.11.17982>

Auteurs, Année	Numéro d'enregistrement de l'étude	Source de financement	Type d'étude	Multicentrique	Pays	Nombre de centres	Période d'étude	Durée de l'étude (mois)	Résultats présentés
Oxman (2005) ⁶⁴ <small>65 66 67 68 69</small>	NCT00007501	Industrie et Public	Essai clinique randomisé	Oui	États-Unis	22	1998 — 2004	65	Tolérance, Incidence de zona et de DPZ
Russel, (2015) ⁷⁰	NCT00546819	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	-	56	2007 — 2010	34	Tolérance, Incidence de zona et de zona ophtalmique
Schmader (2012) ^{71 72}	NCT00534248	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	-	105	2007 — 2010	27	Tolérance, incidence de zona
Tseng, (2016) ⁷³ <small>74 75 76 77</small>	Non présenté	Public	Cohorte	Oui	États-Unis	-	2007 — 2015	102	Incidence de zona et de zona ophtalmique
Tyring, (2007) ⁷⁸	Non présenté	Non présenté	Essai clinique randomisé	Oui	États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Allemagne, Belgique	18	2003 — 2004	8	Tolérance, Incidence de zona
Vermeulen, (2012) ⁷⁹	NCT00109122	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	États-Unis, Pays-Bas	6	2001 — 2003	15	Tolérance, Incidence de zona
Vesikari, (2013) ⁸⁰ <small>81</small>	NCT00561080 EudraCT 2007-000744-28	Industrie	Essai clinique randomisé	Oui	Finlande, Allemagne, Italie, Espagne, Pays-Bas	32	2007 — 2009	23	Tolérance, Incidence de zona

⁶⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa051016>

⁶⁵ <https://academic.oup.com/cid/article/55/10/1320/321462>

⁶⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439572/>

⁶⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419402/>

⁶⁸ <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2010.03021.x>

⁶⁹ <https://academic.oup.com/jid/article/197/6/825/919622>

⁷⁰ https://www.researchgate.net/publication/275287601_Dose-Ranging_Safety_and_Immunogenicity_Study_of_Live_Attenuated_Varicella-Zoster_Virus_Vaccine_OkaMerck_Administered_to_Adults_60_Years_of_Age_or_Older

⁷¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291101/>

⁷² <https://academic.oup.com/jid/article/208/9/1386/2192803>

⁷³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908728/>

⁷⁴ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/645044>

⁷⁵ <https://academic.oup.com/jid/article/206/2/190/2192549>

⁷⁶ <https://academic.oup.com/cid/article/59/7/913/2895720>

⁷⁷ <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/462/2462800>

⁷⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227688/>

⁷⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154769/>

⁸⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936344/>

⁸¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319176/>

Auteurs, Année	Numéro d'enregistrement de l'étude	Source de financement	Type d'étude	Multicentrique	Pays	Nombre de centres	Période d'étude	Durée de l'étude (mois)	Résultats présentés
Vink (2017) ⁸²	NCT01777321	Industrie	Essai clinique randomisé	-	Japon	1	2013 — 2014	17	Tolérance, Incidence de zona
Zhang (2012) ⁸³ ⁸⁴	Non présenté	Public	Cohorte	Oui	États-Unis	Non présenté	2006 - 2009	48	Incidence de zona

⁸² <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1232787>

⁸³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760290/>

⁸⁴ <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3497>

Tableau 53 : Caractéristiques des interventions et des patients d'après l'annexe 8 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Auteur, Année	Antécédent de zona	Antécédent de varicelle	Participants	N	% femmes	Âge (ans)	Bras d'intervention
Beals, (2016) ⁸⁵	Non	Oui	Immunocomp étents	223	56	Moyen : 60 (ET : 7,9)	ZVL dose complète SC ZVL 1/3 dose SC ZVL dose complète ID ZVL 1/10 doses ID ZVL 1/27 dose ID
Berger, (1998) ⁸⁶	Non	Oui	Immunocomp étents	200	41	Tranche : 55 à 88	ZVL 3200 PFU 1 dose ZVL 8500 PFU 1 dose ZVL 41650 PFU 1 dose
Chlibek, (2013) ⁸⁷	Non	Oui	Immunocomp étents	188	56,6	Non présenté.	RZV 50 µg (deux doses) Placebo (deux doses)
Chlibek, (2014) ^{88 89}	Non	Oui	Immunocomp étents	660	52,9	Non présenté.	RZV 25 µg (deux doses) RZV 50 µg (deux doses) RZV 100 µg (une dose).
Cunningham, (2016) ^{90 91}	Non	Non présenté.	Immunocomp étents	14 816	54,9	Moyen : 62,6 (ET : 8,4)	RZV 50 µg (deux doses) Placebo (deux doses)
Diez-Domingo, (2015) ⁹²	Non	Oui	Immunocomp étents	354	55,1	Moyen : 62,6 (ET : 8,4)	ZVL ≥ 19 400 PFU 1 dose IM ZVL ≥ 19 400 PFU 1 dose SC
Gilderman, (2008) ⁹³	Non	Oui	Immunocomp étents	367	55	Non présenté.	ZVL 50 000 PFU (réfrigéré) 1 dose ZVL 50 000 PFU (congelé) 1 dose.
GSK (2016) ⁹⁴	Non	Oui	Immunocomp étents	354	69,5	Moyen : 64,2 (ET : 8,9)	RZV (2 doses à 2 mois d'intervalle) RZV (2 doses à 6 mois d'intervalle) RZV (2 doses à 12 mois d'intervalle)
Hata, (2016) ⁹⁵	Non	Non présenté	Immunocomp étents	54	44,4	Moyen : 66,2 (ET : 4,)	ZVL50 000PFU (1dose) Placebo (1 dose)
Kerzner, (2007) ⁹⁶	Non	Non présenté	Immunocomp étents	762	56	Non présenté.	ZVL 58 000PFU Placebo
Lal, (2015) ⁹⁷	Non	Non présenté	Immunocomp étents	15 411	61,2	62,3 (ET : 9)	RZV (50µ) : 2 doses Placebo : 2 doses
Langan, (2013) ⁹⁸	Non	Non présenté	Immunocomp étents et immunodéprimés.	766 330	67,7	Non présenté	ZVL Non vaccinés.
Leroux-Roels, (2012) ⁹⁹	Non	Non	Immunocomp étents.	135	68,2	Non présenté	RZV (50µ) (2 doses) Varilrix (2 doses) RZV + Varilrix (2 doses)

⁸⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147330991600133X>

⁸⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9852985/>

⁸⁷ <https://academic.oup.com/jid/article/208/12/1953/2192556>

⁸⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508036/>

⁸⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00434577>

⁹⁰ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603800>

⁹¹ <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01868512/full>

⁹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555381/>

⁹³ <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CVI.00310-07>

⁹⁴ GlaxoSmithKline Biologicals. A phase III, randomised, open-label, multicentre, clinical trial to assess the safety and immunogenicity of GSK Biologicals' HZ/su vaccine when administered intramuscularly according to a 0,2-month schedule, a 0,6- month schedule or a 0,12-month schedule in adults aged 50 years or older. EU Clinical Trials, 2016

⁹⁵ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13038>

⁹⁶ <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2007.01397.x>

⁹⁷ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501184>

⁹⁸ <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001420>

⁹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872734/>

Auteur, Année	Antécédent de zona	Antécédent de varicelle	Participants	N	% femmes	Âge (ans)	Bras d'intervention
Levin, (2016) ¹⁰⁰	Non	Oui	Immunocomp étents.	600	57,2	Moyen : 71,1	Dose de rappel ZVL Une dose de ZVL
MacIntyre, (2010) ¹⁰¹	Non	Oui	Immunocomp étents.	473	57,7	Moyen : 66,2 (ET : 5,6)	ZVL + Pneumovax 23 : 1 dose Placebo PPV23 : 1 dose
Marin, (2015) ²⁴	Non	Oui	Immunocomp étents.	628	61,5	Non présenté.	ZVL Non vaccinés.
Merck & Co, (2015) ¹⁰²	Non	Oui	Immunocomp étents.	79	61,7	Non présenté.	ZVL : deux doses Placebo : deux doses
Murray, (2011) ¹⁰³	Non présenté.	Non présenté.	Immunocomp étents.	11 9999	41	Non présenté.	ZVL : 1 dose Placebo : 1 dose
Oxman, (2005) ¹⁰⁴ ^{105 106 107 108 109}	Non présenté.	Oui	Immunocomp étents.	38 54 6	41	Médiane : 69	ZVL 18 700PFU 60 000PFU : 1 dose Placebo : 1 dose
Russell, (2015) ¹¹⁰	Non	Oui	Immunodépri més.	309	41	Non présenté.	ZVL : 1 dose Placebo : 1 dose
Schmader, (2012) ^{111 112}	Non	Oui	Immunocomp étents.	22 43 9	61,9	Non présenté.	ZVL : 1 dose Placebo : 1 dose
Tseng, (2016) ¹¹³ ^{114 115 116 117}	Non	Oui	Immunocomp étents.	704 3 12	53,6	Moyen : 68,7 (ET : 7,7)	ZVL Non vaccinés.
Tyring, (2007) ¹¹⁸	Non	Oui	Immunocomp étents.	698	59,9	Non présenté.	ZVL 207 000 PFU : 1 dose. ZVL 58 000 PFU : 1 dose
Vermeulen (2012) ¹¹⁹	Non	Oui	Immunocomp étents.	210	63,2	Non présenté.	ZVL 23 000 PFU : 1 dose. Placebo : dose
Vesikari, (2013) ¹²⁰ ¹²¹	Non	Oui	Immunocomp étents.	759	55,5	Moyen : 76,1	ZVL : 1 dose ZVL : 2 doses (1 d'intervalle). ZVL : 2 doses (3 mois d'intervalle).
Vink, (2017) ¹²²	Non	Oui	Immunocomp étents.	60	50	Moyen : 61,9 (ET : 7,7)	RZV : deux doses SC RZV : deux doses IM

¹⁰⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452397/>

¹⁰¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980796/>

¹⁰² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886613>

¹⁰³ [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323493/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323493/)

¹⁰⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa051016>

¹⁰⁵ <https://academic.oup.com/cid/article/55/10/1320/321462>

¹⁰⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439572/>

¹⁰⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419402/>

¹⁰⁸ <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2010.03021.x>

¹⁰⁹ <https://academic.oup.com/jid/article/197/6/825/919622>

¹¹⁰ https://www.researchgate.net/publication/275287601_Dose-Ranging_Safety_and_Immunogenicity_Study_of_Live_Atenuated_Varicella-Zoster_Virus_Vaccine_OkaMerck_Administered_to_Adults_60_Years_of_Age_or_Older

¹¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291101/>

¹¹² <https://academic.oup.com/jid/article/208/9/1386/2192803>

¹¹³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908728/>

¹¹⁴ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/645044>

¹¹⁵ <https://academic.oup.com/jid/article/206/2/190/2192549>

¹¹⁶ <https://academic.oup.com/cid/article/59/7/913/2895720>

¹¹⁷ <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/462/2462800>

¹¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227688/>

¹¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154769/>

¹²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936344/>

¹²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319176/>

¹²² <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1232787>

Auteur, Année	Antécédent de zona	Antécédent de varicelle	Participants	N	% femmes	Âge (ans)	Bras d'intervention
Zhang, (2012) ¹²³ <small>124</small>	Non	Non présenté	Immunodéprimés.	463 541	72,3	Moyen : 74 (ET : 8)	ZVL Non vaccinés

ID : intradermique ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée

Données complémentaires de la revue systématique avec méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Tableau 54 : Définition de cas de zona, cas suspectés de zona, zona ophtalmique, DPZ et qualité de vie d'après l'annexe 1 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Événement	Définition
Infection confirmée de zona	Diagnostic clinique d'infection par le zona confirmé par laboratoire (p. ex., essai de polymérase en chaîne, culture de virus) ou par un médecin.
Cas suspectés de zona	Des sujets présentant des éruptions non herpétiques semblables à des celles du zona ou de la varicelle, ou des éruptions vésiculaires ou des éruptions cutanées unilatérales.
Zona ophtalmique	Des sujets présentant une infection confirmée du zona dans la région oculaire.
Qualité de vie	La qualité de vie a été mesurée par EurQol (EQ5D), Health Utilities Index Mark (HUI2), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) ou par Short Form 6 Dimensions (SF6D).

Tableau 55 : Liste des conditions immunodéficientes d'après l'annexe 4 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Condition	CIM-10
Immunodéficience congénitale (primaire)	
Immunodéficience congénitale (primaire)	D80 : Déficit immunitaire avec déficit prédominant de la production d'anticorps. D81 : Déficiences immunitaires combinées.
Déficiences immunitaires cellulaires : Cellules T, cellules T tueuses naturelles, anomalies cellulaires et anticorps mixtes, déficit immunitaire combiné sévère.	D82 : Déficit immunitaire associé à d'autres anomalies majeures D83 : Déficit immunitaire commun variable. D84 : Autres déficiences immunitaires
Immunodéficience acquise	
Troubles hématologiques malins : Dyscrasie sanguine, leucémie, lymphome, ou d'autres néoplasmes malins affectant la moelle épinière ou le système lymphatique	C81 : Lymphome de Hodgkin. C82 : Lymphome folliculaire. C83 : Lymphome non folliculaire. C84 : Lymphomes à cellules T/NK matures. C85 : Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés. C86 : Autres types précisés de lymphomes à cellules T/NK. C90 : Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes C91 : Leucémie lymphoïde C92 : Leucémie myéloïde C93 : Leucémie monocyttaire C94 : Autres leucémies à cellules précisées C95 : Leucémie à cellules non précisées C96 : Tumeurs malignes des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et apparentés, autres et non précisées D759 : Maladie du sang et des organes hématopoïétiques, sans précision
Infection du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	B20 : Immunodéficience humaine virale (VIH), à l'origine de maladies infectieuses et parasitaires B21 : Immunodéficience humaine virale (VIH), à l'origine de tumeurs malignes B22 : Immunodéficience humaine virale (VIH), à l'origine d'autres affections précisées B23 : Immunodéficience humaine virale (VIH), à l'origine d'autres maladies B24 : Immunodéficience humaine virale (VIH), sans précision
Organes solides après transplantation	Z94 : Greffe d'organe et de tissu
Transplantation de cellules souches post-hématopoïétiques	Z948 : Autres greffes d'organes et de tissus
Traitement immunosuppresseur à long terme	Corticoïdes : Cette thérapie n'inclut pas : des corticoïdes inhalés, topiques, injectés localement ; traitement substitutif pour insuffisance surrénale, à court terme (< 14 jours), faible dose (<2 mg/kg/jour chez les enfants ou <20 mg/jour de

¹²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760290/>

¹²⁴ <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3497>

Condition	CIM-10
	<p>prednisolone chez les adultes) ; à long terme d'une journée sur deux avec des préparations agissantes courtement.</p> <p>Chimiothérapie anticancéreuse (jusqu'à trois mois après la thérapie).</p> <p>Ce traitement n'inclut pas : tamoxifène, hydroxyurée, inhibiteurs de la libération de gonadotrophine.</p> <p>Radiothérapie.</p> <p>Anticorps monoclonaux : Rituximab, infliximab, adalimumab. Les anti-TNFs (l'alemtuzumab et le basiliximab) devraient être examinés au cas par cas.</p> <p>D'autres immunosuppresseurs :</p> <p>6-mercaptopurine >1,5 mg/kg/jour, globuline antithymocyte, azathioprine >3 mg/kg/jour, cyclophosphamide, cyclosporine, leflunomide, méthotrexate >0,4 mg/kg/jour, mitoxantrone, mycophénolate mofetil, sirolimus, tacrolimus</p>

Auteur et année	Randomisation	Assignment secrète	Recrutement en aveugle (Simple ou double aveugle)	Mise en aveugle des résultats	Données de résultats non complètes	Rapports sélectifs	D'autres biais
Beals 2416	●	●	●	●	●	●	●
Berger 1998	●	●	●	●	●	●	●
Chilbek 2413	●	●	●	●	●	●	●
Chilbek 2414	●	●	●	●	●	●	●
Cunningham 2416	●	●	●	●	●	●	●
Diez-Domingo 2415	●	●	●	●	●	●	●
Gilderman 2448	●	●	●	●	●	●	●
GlaxoSmithKline 2416	●	●	●	●	●	●	●
Hata 2416	●	●	●	●	●	●	●
Kerzner 2447	●	●	●	●	●	●	●
Lal 2415	●	●	●	●	●	●	●
Leroux-Roels 2412	●	●	●	●	●	●	●
Murray 2411	●	●	●	●	●	●	●
Oxman 2445	●	●	●	●	●	●	●
Russell 2415	●	●	●	●	●	●	●
Schmader 2412	●	●	●	●	●	●	●
Tyring 2447	●	●	●	●	●	●	●
Vermeluen 2412	●	●	●	●	●	●	●
Vesikari 2413	●	●	●	●	●	●	●
Vink 2416	●	●	●	●	●	●	●
MacIntyre 2414	●	●	●	●	●	●	●
Merck et Co 2415	●	●	●	●	●	●	●
Marin 2415	●	●	●	●	●	●	●
Langan 2413	●	●	●	●	●	●	●
Tseng 2416	●	●	●	●	●	●	●
Zhang 2412	●	●	●	●	●	●	●

Faible risque : verte ; risque modéré : jaune ; haut risque : rouge ; risque incertain : gris

Figure 39 : Analyse des risques des essais cliniques d'après l'annexe 9 de la revue systématique et méta-analyse en réseau Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2018;363:k4029. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029> (40)

Tableau 56 : Analyses de sensibilité de l'efficacité vaccinale contre l'incidence du zona (à partir des estimations par paires) d'après l'annexe 15 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (nombre de patients)	OR comparaison directe et indirecte		RR MA comparaison directe		RR comparaison directe		EV (%)	
		OR	ICr 95 %*	RR	ICr 95 %	RR	ICr 95 %	EV	ICr 95 %
RZV versus ZVL	-	0,16	0,03 ; 0,90	-	-	0,16	0,03 ; 0,90	84	10 ; 97§
RVZ versus placebo	2 (29 311)	0,06	0,02 ; 0,21§	0,06	0,02 ; 0,21§	-	-	94	78 ; 84§
ZVL versus placebo	2 (60 985)	0,39	0,11 ; 1,29	0,40	0,12 ; 1,25	-	-	60	-28 ; 88
Variance commune au sein du réseau entre les études				0,35	0,02 ; 3,08	0,37	0,02 ; 3,12		

* Seulement pour des comparaisons directes ; § statistiquement significatives p <0,05 ; ICr : Intervalle de crédibilité

Tableau 57 : Analyses de sensibilité de l'efficacité vaccinale contre l'incidence du zona (à partir des estimations par paires) portant sur quatre essais cliniques de faible risque de génération de séquence aléatoire d'après l'annexe 15 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (nombre de patients)	OR comparaison directe et indirecte		RR comparaison directe		MA RR comparaison directe		EV (%)	
		OR	ICr 95%*	RR	ICr95 %	RR	ICr95 %	EV	ICr95 %
RZV versus ZVL	-	0,16	0,01 ; 1,24	-	-	0,16	0,01 ; 1,24	84	-24 ; 99
RVZ versus placebo	2 (29 311)	0,06	0,01 ; 0,28§	0,06	0,01 ; 0,29§	-	-	94	72 ; 99
ZVL versus placebo	2 (22 748)	0,39	0,08 ; 4,60	0,39	0,08 ; 4,32	-	-	61	-334 ; 92
Variance commune au sein du réseau entre les études				0,61	0,02 ; 4,50	0,60	0,02 ; 4,52		

* Seulement pour des comparaisons directes ; § statiquement significatives $p < 0,05$; ICr : Intervalle de crédibilité

Tableau 58 : Analyses de sensibilité de l'efficacité vaccinale contre l'incidence du zona (à partir des estimations par paires) chez les personnes sans antécédent d'infection de zona d'après l'annexe 15 de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Intervention versus comparateur	Nombre d'études (nombre de patients)	OR comparaison directe et indirecte		RR comparaison directe		MA RR comparaison directe		EV (%)	
		OR	ICr 95 %*	RR	ICr 95 %	RR	ICr 95 %	EV	ICr 95 %
RZV versus ZVL	-	0,16	0,01 ; 1,27	-	-	0,16	0,01 ; 1,27	84	-27 ; 99
RVZ versus placebo	2 (29 311)	0,06	0,01 ; 0,08§	0,06	0,01 ; 0,08§	-	-	94	72 ; 99
ZVL versus placebo	2 (22 748)	0,39	0,08 ; 4,61	0,39	0,08 ; 4,34	-	-	61	-334 ; 92
Variance commune au sein du réseau entre les études				0,59	0,02 ; 4,53	0,60	0,02 ; 4,54		

* Seulement pour des comparaisons directes ; § statiquement significatives $p < 0,05$; ICr : Intervalle de crédibilité

Annexe 5. Données complémentaires sur la sécurité et la tolérance des vaccins contre le zona

Tableau 59 : Résultats complémentaires concernant les EI locaux au site d'injection d'après la revue systématique et méta-analyse en réseau de Tricco et al., 2018 (40)

Intervention	Nombre d'études (nombre de participants)	OR direct et indirect (ICr à 95 %)	RR MAR (ICr 95 %)	RR comparaison indirecte (Ic à 95 %)
Chez des participants sans antécédent d'une infection précédente au zona (10 essais cliniques randomisés, 53 885 participants).				
RZV versus ZVL	-	3,30 (0,96 ; 13,62) (0,30 ; 36,82)	-	1,68 (0,98 ; 2,17) (0,53 ; 2,30).
RZV versus placebo	3 (29 499)	14,33 (5,08 ; 45,45)*	5,39 (3,37 ; 6,96)*	-
ZVL versus placebo	7 (24 386)	4,31 (1,99 ; 8,83)*	3,05 (1,77 ; 4,47)*	-
Variance commune			0,65 (0,20 ; 2,24)	0,65 (0,20 ; 2,26)
Durée de suivi (11 essais cliniques randomisés, 92 431 participants)				
RZV versus ZVL	-	3,57 (0,98 ; 15,96) (0,42 ; 38,40)	-	1,81 (0,99 ; 2,41) (0,54 ; 2,55)
RZV versus placebo	3 (29 499)	15,04 (3,75 ; 72,20) (1,60 ; 161,68)*	-	5,73 (2,85 ; 7,82) (1,50 ; 8,25)*
ZVL versus placebo	8 (62 932)	4,20 (1,84 ; 9,24) (0,57 ; 28,84)	-	3,07 (1,68 ; 4,73) (0,60 ; 6,83)*
Variance commune				0 (-0,06 ; 0,05)
Coefficient de régression				1,89 (1,23 ; 9,18)
Analyse de sensibilité issue des essais cliniques randomisés de faible risque de biais sur la génération de séquences aléatoires (6 essais cliniques randomisés, 52 383 patients).				
RZV versus ZVL	-	2,13 (0,40 ; 15,55) (0,16 ; 38,43)	-	2,6 (0,62 ; 2,55) (0,23 ; 2,72)
RZV versus placebo	2 (29 311)	9,78 (2,22 ; 42,52)*	5,42 (2 ; 8,85)*	-
ZVL versus placebo	4 (23 072)	4,50 (1,27 ; 12,51)*	3,41 (1,24 ; 6,09)*	-
Variance commune			0,73 (0,13 ; 3,52)	0,73 (0,13 ; 3,41)
Analyse de sensibilité issue des essais cliniques randomisés avec un faible risque d'assignation secrète (5 essais cliniques, 36 851 participants)				
RZV versus ZVL	-	2,95 (0,36 ; 46,95) (0,14 ; 144,53)	-	1,66 (0,48 ; 2,44) (0,21 ; 2,49)
RZV versus placebo	2 (14 088)	16,45 (2,85 ; 124,16)*	6,94 (2,45 ; 10,41)*	-
ZVL versus placebo	3 (22 763)	5,64 (1 ; 21,92)	4 (1 ; 7,68)	-
Variance commune			1,10 (0,12 ; 4,87)	1,10 (0,12 ; 4,93)
Analyse de sensibilité issue des essais cliniques randomisés chez des adultes immunocompétentes et potentiellement immunodéprimés (10 essais cliniques randomisés, 92 122 participants).				
RZV versus ZVL	-	3,13 (1 ; 12,02) (0,42 ; 28,05)	-	1,69 (1 ; 2,22) (0,55 ; 2,37)
RZV versus placebo	3 (29 499)	14,15 (5,21 ; 43 08)*	5,62 (3,50 ; 7,35)*	-
ZVL versus placebo	7 (62 623)	4,55 (2,18 ; 8,84)*	3,23 (1,92 ; 4,64)*	-
Variance commune			0,58 (0,18 ; 2,12)	0,57 (0,18 ; 2,11)
Analyse de sensibilité issue des essais cliniques randomisés chez des adultes immunocompétents (6 essais cliniques randomisés, 90 620 patients)				
RZV versus ZVL	-	1,94 (0,39 ; 11,91) (0,17 ; 27,69)	-	1,49 (0,49 ; 2,66) (0,23 ; 2,91)
RZV versus placebo	2 (29 311)	9,79 (2,46 ; 38,01)*	5,85 (2,21 ; 9,90)*	-
ZVL versus placebo	4 (61 309)	4,99 (1,54 ; 12,24)*	3,82 (1,48 ; 6,57)*	-
Variance commune			0,59 (0,12 ; 3,06)	0,59 (0,13 ; 3,11)

* statistiquement significatif (p<0,05).

Tableau 60 : Evénements indésirables enregistrés lors de l'étude de Gruppig et al., 2017 (52)

Événement indésirable	Sans antécédent de vaccination (n=215)		Avec antécédent de vaccination (n=215)	
	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
EI sollicités				
7 jours post-vaccination				
Participant ayant signalé un EI local	187	87,4 (82,2 ; 91,5)	193	89,8 (84,9–93,5)
EI locaux grade III	21	9,8 (6,2 ; 14,6)	21	9,8 (6,1–14,5)
Participant ayant signalé un EI systémique	154	72,0 (65,4 ; 77,9)	149	69,3 (62,7–75,4)

Événement indésirable	Sans antécédent de vaccination (n=215)		Avec antécédent de vaccination (n=215)	
	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
EI systémique grade III	24	11,2 (7,3 ; 16,2)	23	10,7 (6,9–15,6)
EI non sollicités*				
30 jours post-vaccination				
Total d'EI non sollicités	83	—	125	—
Participant ayant signalé un EI non sollicité	52	24,2 (18,6 ; 30,5)	78	36,3 (29,8 ; 43,1)
EI non sollicités considérés comme liés au vaccin	12	5,6 (2,9 ; 9,5)	13	6,0 (3,3 ; 10,1)
EI non sollicités grade III	5	2,3 (0,8 ; 5,3)	14	6,5 (3,6 ; 10,7)
EIG*				
30 jours post-vaccination				
Total d'EIG	4	—	5	—
Participant ayant signalé un EIG	4	1,9 (0,5 ; 4,7)	4	1,9 (0,5 ; 4,7)
EIG considérés comme liés au vaccin	0		0	
Maladies à médiation immunitaire	—	—	—	—

* participants ayant reçu au moins une dose du RZV

Tableau 61 : Événements indésirables signalés chez les participants ayant reçu les deux vaccins RZV et VPC13 et les participants ayant reçu les deux doses du placebo et le vaccin VPC13 d'après Min et al., 2022 (53)

Événements indésirables	Co-Ad (n = 449)			Contrôle (n = 463)		
	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
30 jours après la vaccination						
EI non sollicité associé à l'intervention	35	7,8	5,5 ; 10,7	25	5,4	3,5 ; 7,9
EI non sollicité grade III	9	2	0,9 ; 3,8	13	2,8	1,5 ; 4,8
EI non sollicité grade III associé à l'intervention	3	0,7	0,1 ; 1,9	3	0,6	0,1 ; 1,9
EI non sollicités	95	21,2	17,5 ; 25,2	107	23,1	19,3 ; 27,2
Après 30 jours suivant la dernière dose jusqu'à la fin de l'étude						
EIG	8	1,8	0,6 ; 5,2	10	2,1	0,7 ; 5,8
EIG associé à l'intervention	0	0	0 ; 0,8	0	0	0 ; 0,8
Maladie à médiation immunitaire potentielle	1	0,2	0 ; 1,2	1	0,2	0 ; 1,2
Maladie à médiation immunitaire potentielle associée à l'intervention	0	0	0 ; 0,8	0	0	0 ; 0,8
De la première vaccination jusqu'à 30 jours après la dernière dose du vaccin						
EIG	8	1,8	0,6 ; 4,48	10	2,9	0,7 ; 5,8
EIG associé à l'intervention	0	0	0 ; 0	0	0	0 ; 0
Maladie à médiation immunitaire potentielle	1	1	0 ; 1,2	1	1	0 ; 1,2
Maladie à médiation immunitaire potentielle associée à l'intervention	0	0	0 ; 0,8	0	0	0 ; 0,8

Tableau 62 : Événements indésirables signalés chez les participants ayant reçu les deux vaccins RZV et VPP23 et les participants ayant reçu les deux doses du placebo et le vaccin VPP23 d'après Maréchal et al., 2018 (54)

Événement indésirable	Co-Ad (n= 429)			Contrôle (n=431)		
	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
30 jours après la vaccination						
EI non sollicité associé à l'intervention	34	7,9	5,5 ; 10,8	28	6,5	4,3 ; 9,3
EI non sollicité grade III	16	3,7	2,1 ; 5,9	28	6,5	4,3 ; 9,2
EI non sollicité grade III associé à l'intervention	4	0,9	0,3 ; 2,4	4	0,9	0,3 ; 2,4
EI non sollicités	132	30,6	26,2 ; 35,1	140	32,3	27,9 ; 37

Événement indésirable	Co-Ad (n= 429)			Contrôle (n=431)		
	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
EIG	17	3,9	1,8 ; 7,5	19	4,4	2,1 ; 8,1
Maladie à médiation immunitaire potentielle	1	0,2	0 ; 1,3	1	0	0 ; 1,3
7 jours suivant la vaccination						
EI locaux sollicités	388	90,4	87,3 ; 93,1	370	85,8	82,2 ; 89
EI locaux sollicités grade III	85	19,8	16,1 ; 23,9	57	13,2	10,2 ; 16,8
EI sollicités	334	77,9	73,6 ; 81,7	322	74,7	70,3 ; 78,7
EI sollicités grade III	76	17,7	14,3 ; 21,7	70	16,2	12,9 ; 20,1

Tableau 63 : Événements indésirables signalés chez les participants ayant reçu les deux vaccins RZV et dTca et les participants ayant reçu les deux doses du placebo et le vaccin dTca d'après Strezova et al., 2019 (56)

Événements indésirables	Co-Ad (n = 407)			Contrôle (n = 412)		
	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
30 jours après la vaccination						
EI non sollicité associé à l'intervention	27	6,6	4,4 ; 9,4	31	7,4	5,1 ; 10,4
EI non sollicités	105	25,5	21,3 ; 30	118	28,2	24 ; 32,8
7 jours suivant la vaccination						
EI locaux sollicités	358	88	84,4 ; 91	360	87,4	83,8 ; 90,4
EI locaux sollicités grade III	45	11,1	8,2 ; 14,5	46	11,2	8,3 ; 14,6
EI non sollicité grade III	10	2,4	1,2 ; 4,4	15	3,6	2 ; 5,8
EI non sollicité grade III associé à l'intervention	2	0,5	0,1 ; 1,7	2	0,5	0,1 ; 1,7
EI généraux sollicités	296	72,7	68,1 ; 77	307	74,5	70 ; 78,7
EI généraux sollicités III	60	14,7	11,4 ; 18,6	59	14,3	11,1 ; 18,1

Tableau 64 : Études incluses pour l'analyse de la sécurité du vaccin RZV dans la revue systématique avec méta-analyse en réseau de Xia et al., 2022 (72)

Auteur, année	Pays	Type d'étude	Suivi	Population	% femmes	Âge population	Bras d'intervention
Edward A, Stadtmauer, 2014	États-Unis	Essai clinique randomisé multicentrique	2 années	Greffe CSH	35	59,0 (20 à 70)	2 doses gE/AS01B, 3 doses gE/AS01B or gE/AS01E, ou placebo
Elchonon M, Berkowitz, 2015	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	2 années	Patients infectés par le VIH	5,7	46,0 (23 à 74)	3 doses du RZV ou saline
Adriana Bastidas, 2019	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	4 années	Greffe CSH	37,1	54,8 (18 à 78)	RZV ou placebo
Alemnew F Dagneu, 2019	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	2 années	HM	40,3	56,8 ±15,5	RZV ou placebo
Peter Vink, 2019	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	3 années	Tumeurs solides	59,8	57,1 ±10,8	RZV ou placebo
Peter Vink, 2020	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	3 années	Transplant rénal	28,8	52,3 ±12,5	RZV ou placebo
Roman Chlibek, 2013	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	0,5 année	Immunocompétent	54	65,0 ± 8,9	Vaccin adjuvé, vaccin sans adjuvant, ou saline
A, L, Cunningham, 2016	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	5 années	Immunocompétents	54,9	75,6 (62 à 96)	RZV ou placebo

Auteur, année	Pays	Type d'étude	Suivi	Population	% femmes	Âge population	Bras d'intervention
Himal Lal, 2015	Plusieurs continents	Essai clinique randomisé multicentrique	1 année	Immunocompétents	61,2	62,3 ±9,0	RZV ou placebo
Izurieta, H, S, 2021	États-Unis	Cohorte prospective	2 années	Immunocompétents et Immunodéprimés	NA	≥65	Sans information
Lu, A, 2021	États-Unis	Cohorte rétrospective	2 années	Immunocompétents	47,8	65 (56 à 73)	Sans information
Sun, Y, 2021	États-Unis	Cohorte rétrospective	2 années	Immunocompétents	51,5	61 (54 à 69)	Sans information
Sun, Y, 2021	États-Unis	Cohorte rétrospective	2 années	Immunocompétents	52,2	65 (56 à 73)	Sans information

Annexe 6. Etudes médico-économiques

Tableau 65 : Études incluses dans la revue systématique et méta-analyse de Udayachalerm et al., 2022 (76)

Étude (année)	Pays	Région OMS	Horizon de temps	Modèle	Année	Seuil	Perspective	Comparateur	Âge vaccination
Hornberg 2006 ¹²⁵	États-Unis	Amériques	vie entière	Modèle de décision théorique avec des états de santé	2006	100 000 \$	Sociétale	ZVL versus Non-v	âge de base 69
Pellissier 2007 ¹²⁶	États-Unis	Amériques	vie entière	Modèle analytique décisionnel avec états de douleur	2006	50 000 \$	Sociétale et TPP	ZVL versus Non-v	60, 65, 70, 75, 80
Rothber 2007 ¹²⁷	États-Unis	Amériques	10 ans	Markov	2005	100 000 \$	Sociétale	ZVL versus Non-v	60+
Brisson 2008 ¹²⁸	Canada	Amériques	vie entière	Markov	2005	CA \$ 40000	TPP	ZVL versus Non-v	âge de base 65
Najafzadeh 2009 ¹²⁹	Canada	Amériques	vie entière	Simulation à événements discrets	2008	CA \$ 50000	TPP	ZVL versus Non-v	50, 60, 70, 80
Van Hoek 2009 ¹³⁰	Royaume-Uni	Europe	vie entière	Markov	2006	30 000 £	HCP	ZVL versus Non-v	60+
Annemans 2010 ¹³¹	Belgique	Europe	vie entière	Markov	2007	3000 €	Sociétale, HCP, TPP	ZVL versus Non-v	âge de base 65
Moore 2010 ¹³²	Royaume-Uni	Europe	vie entière	Markov	2006	3000 £	TPP (NHS), Sociétale	ZVL versus Non-v	60, 70, 75
Van Lier 2010 ¹³³	Pays-Bas	Europe	7,5 ans	Markov	2008	2000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v	60+
Szucs 2011 ¹³⁴	Suisse	Europe	vie entière	Markov	2011	CHf 30000	Sociétale et TPP	ZVL versus Non-v	50+
Bresse 2013 ¹³⁵	France	Europe	10 ans	Markov	2010	28 000 €	HCP TPP	ZVL versus Non-v	65+, 70 à 79

¹²⁵ Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med.* 2006;145(5):317–325.

¹²⁶ Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine.* 2007 ;25 (49):8326–8337.

¹²⁷ Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2007 ;44 (10):1280–1288

¹²⁸ Brisson M, Pellissier JM, Camden S, et al. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin.* 2008 ;4 (3):238–245

¹²⁹ Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, et al. Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(12):991–1004.

¹³⁰ van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, et al. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine.* 2009 ;27 (9):1454–1467.

¹³¹ Annemans L, Bresse X, Gobbo C, et al. Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium. *J Med Econ.* 2010;13(3):537–551.

¹³² Moore L, Remy V, Martin M, et al. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost Eff Resour Alloc.* 2010;8:7.

¹³³ van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, et al. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in The Netherlands. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:237.

¹³⁴ Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, et al. Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland. *Hum Vaccin.* 2011 ;7 (7):749–756.

¹³⁵ Bresse X, Annemans L, Préaud E, et al. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13(3):393–406.

Étude (année)	Pays	Région OMS	Horizon de temps	Modèle	Année	Seuil	Perspective	Comparateur	Âge vaccination
de Boer 2013 ¹³⁶	Pays-Bas	Europe	vie entière	Markov	2010	50 000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v	âge de base 60, 65, 70, 75
Ultsch 2013 ¹³⁷	Allemagne	Europe	vie entière	Markov	2010	30 000 €	Sociétale HCP	ZVL versus Non-v	60
Preaud 2015 ¹³⁸	Allemagne	Europe	vie entière	Markov	2013	45 000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v	50+, 60+
Le 2015 ¹³⁹	États-Unis	Amériques	vie entière	Markov	2014	100 000 \$	Sociétale	ZVL versus Non-v	50
Belchoir 2016 ¹⁴⁰	France	Europe	vie entière	Markov	2012	50 000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v	60 à 64, 65 à 69, 70 à 74, 75 à 79
Bilde 2016 ¹⁴¹	Dinamarque	Europe	vie entière	Markov	2011	Kr 270000	Sociétale	ZVL versus Non-v	65+
Coretti 2016 ¹⁴²	Italie	Europe	vie entière	Markov	2014	30 000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v	60 à 79
Lopez-Belmonte 2016 ¹⁴³	Espagne	Europe	vie entière	Markov	2013	30 000 €	Sociétale et TPP	ZVL versus Non-v	50+
Blank 2017 ¹⁴⁴	Suisse	Europe	vie entière	Markov	2014	CHF 400000	TPP	ZVL versus Non-v	65 à 79
Hoshi 2017 ¹⁴⁵	Japon	Pacifique	vie entière	Markov	2016	5 000 000 ¥	Sociétale	ZVL versus Non-v	âge de base 65 à 84, 70 à 84 ; 75 à 84 ; 80 à 84
Pan 2017 ¹⁴⁶	Singapour	Pacifique	vie entière	Décision analytique - Markov	2013	SG 65000	Sociétale	ZVL versus Non-v	50+
Le 2017 ¹⁴⁷	États-Unis	Amériques	vie entière	Markov	2014	10 000 \$	Sociétale	ZVL versus Non-v	60, 70

¹³⁶ de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, et al. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine*. 2013 ;31 (9):1276–1283.

¹³⁷ Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, et al. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:359.

¹³⁸ Préaud E, Uhart M, Böhm K, et al. Cost-effectiveness analysis of a vaccination program for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in adults aged 50 and over in Germany. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 ;11 (4):884–896.

¹³⁹ Le P, Rothberg MB. Cost-Effectiveness of herpes zoster vaccine for persons aged 50 years. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):489–497.

¹⁴⁰ Belchior E, Lévy-Bruhl D, Le Strat Y, et al. Cost-effectiveness of a herpes zoster vaccination program among the French elderly people. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 ;12 (9):2378–2382.

¹⁴¹ Bilde L, Nielsen TT, Rønholt F, et al. The cost-effectiveness of introducing a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in elderly Danes. *Nordic J Health Eco*. 2016;5(2):7–27

¹⁴² Coretti S, Codella P, Romano F, et al. Cost-effectiveness analysis of herpes zoster vaccination in Italian elderly persons. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;32(4):233–240.

¹⁴³ Lopez-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel A, et al. The use of zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ*. 2016;19(6):576–586.

¹⁴⁴ Blank PR, Ademi Z, Lu X, et al. Herpes zoster vaccine : a health economic evaluation for Switzerland. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 ;13 (7):1495–1504

¹⁴⁵ Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. *Vaccine*. 2017 ;35 (24):3264–3271.

¹⁴⁶ Pan J, Hsu T, Johnson KD, et al. Cost-effectiveness analysis of herpes zoster vaccine in adults above 50 in Singapore. *Dermatol Sin*. 2017;35(4):177–181.

¹⁴⁷ Le P, Rothberg MB. Determining the optimal vaccination schedule for herpes zoster: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(2):159–167.

Étude (année)	Pays	Région OMS	Horizon de temps	Modèle	Année	Seuil	Perspective	Comparateur	Âge vaccination
Le 2018 ¹⁴⁸	États-Unis	Amériques	vie entière	Markov	2016	50 000 \$	Sociétale	RZV versus Non-v/RZV versus ZVL	60, 70, 80
Carpenter ¹⁴⁹ 2019	États-Unis	Amériques	vie entière	Markov	2018	100 000 \$	Sociétale	ZVL versus Non-v/RZV versus Non-v	50, 60, 70
Curran 2018 ¹⁵⁰	États-Unis	Amériques	vie entière	Markov	2016	100 000 \$	Sociétale	RZV versus Non-v/RZV versus ZVL	60+
Curran 2019 ¹⁵¹	États-Unis	Amériques	vie entière	Markov	2016	100 000 \$	Sociétale	RZV versus ZVL	60+
de Boer 2018 ¹⁵²	Pays-Bas	Europe	15 ans	Markov avec arbre de décision	2017	20 000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v/RZV versus Non-v	50, 60, 70, 80
Drolet 2019 ¹⁵³	Canada	Amériques	vie entière	cohorte statique analytique décisionnelle	2018	CA \$ 45000	HCP	RZV versus Non-v/ZVL versus Non-v	65+
Hoshi 2019 ¹⁵⁴	Japon	Pacifique	vie entière	Markov avec arbre de décision	2017	5 000 000 ¥	TPP	RZV versus Non-v/ZVL versus Non-v	65 à 84, 70 à 84 ; 75 à 84, 80 à 84
McGirr 2019 ¹⁵⁵	Canada	Amériques	vie entière	Markov	2016	CA \$ 50000	HCP	RZV versus Non-v/RZV versus ZVL	60+
Melegaro 2018 ¹⁵⁶	Italie	Europe	vie entière	Modèles stochastique individuel	2015	40 000 €	Sociétale	ZVL versus Non-v	65

¹⁴⁸ Le P, Rothberg MB. Cost effectiveness of a shingles vaccine booster for currently vaccinated adults in the U.S. *Am J Prev Med.* 2017;53(6):829–836.

¹⁴⁹ Carpenter CF, Aljasssem A, Stassinopoulos J, et al. A cost-effectiveness analysis of an adjuvanted subunit vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Open Forum Infect Dis.* 2019 ;6 (7):ofz219.

¹⁵⁰ Curran D, Patterson B, Varghese L, et al. Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults in the United States. *Vaccine.* 2018 ;36 (33):5037–5045.

¹⁵¹ Curran D, Patterson BJ, van Oorschot D, et al. Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults in the United States who have been previously vaccinated with zoster vaccine live. *Hum Vaccin Immunother.* 2019 ;15 (4):765–771

¹⁵² de Boer PT, van Lier A, de Melker H, et al. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in The Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Med.* 2018;16(1):228

¹⁵³ Drolet M, Zhou Z, Sauvageau C, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in Canada: a modelling study. *CMAJ.* 2019;191(34):E932–E939

¹⁵⁴ Hoshi SL, Seposo X, Shono A, et al. Cost-effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) and varicella vaccine live (VVL) against herpes zoster and post-herpetic neuralgia among adults aged 65 and over in Japan. *Vaccine.* 2019 ;37 (27):3588–3597

¹⁵⁵ McGirr A, Van Oorschot D, Widenmaier R, et al. Public health impact and cost-effectiveness of non-live adjuvanted recombinant zoster vaccine in Canadian adults. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019;17(5):723–732.

¹⁵⁶ Melegaro A, Marziano V, Del Fava E, et al. The impact of demographic changes, exogenous boosting and new vaccination policies on varicella and herpes zoster in Italy: a modelling and cost-effectiveness study. *BMC Med.*

Étude (année)	Pays	Région OMS	Horizon de temps	Modèle	Année	Seuil	Perspective	Comparateur	Âge vaccination
Prosser 2019 ¹⁵⁷	États-Unis	Amériques	vie entière	Simulation (transition d'état)	2016	100 000 \$	Sociétale	RZV versus Non-v/ZVL versus Non-v	50 à 59, 60 à 69, 70 à 79, 80 à 89, 90 à 99
Shiragami ¹⁵⁸ 2019	Japon	Pacifique	vie entière	Markov	2017	5 000 000 ¥	Sociétale	RZV versus Non-v	65+
van Oorschot 2019 ¹⁵⁹	Allemagne	Europe	vie entière	Markov	2017	50 000 €	Sociétale et TPP	RZV versus Non-v	âge de base 60+, 70+, 60, 65, 70
You 2018 ¹⁶⁰	Hong Kong, Chine	Pacifique	vie entière	Markov	2016	13 590 \$	Sociétale	RZV versus Non-v	50, 60, 70
You 2019 ¹⁶¹	Hong Kong, Chine	Pacifique	vie entière	Markov	2017	46 153 \$	Sociétale	RZV versus Non-v	50, 60, 70, 80

¹⁵⁷ Prosser LA, Harpaz R, Rose AM, et al. A cost-effectiveness analysis of vaccination for prevention of herpes zoster and related complications: input for national recommendations. *Ann Intern Med.* 2019;170(6):380–388.

¹⁵⁸ Shiragami M, Mizukami A, Kaise T, et al. Cost-effectiveness of the adjuvant recombinant zoster vaccine in Japanese adults aged 65 years and older. *Dermatol Ther.* 2019;9(2):281–297.

¹⁵⁹ Van Oorschot D, Anastassopoulou A, Poulsen Nautrup B, et al. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine in the German population aged ≥60 years old. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15 (1):34–44.

¹⁶⁰ You JHS, Ming WK, Lee CF, et al. Potential cost-effectiveness of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine for older adults in Hong Kong. *Vaccine.* 2018 ;36 (31):4610–4620. [

¹⁶¹ You JHS, Ming WK, Tsang OT, et al. Optimal gender-specific age for cost-effective vaccination with adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in Chinese adults. *PLOS One.* 2019;14(1):e0210005.

Annexe 7. Données complémentaires sur l'acceptabilité de la vaccination contre le zona

Tableau 66 : Études incluses sur l'acceptabilité de la vaccination contre le zona dans la revue systématique et méta-analyse de Wang et al., 2023 (78)

Premier auteur	Type d'étude	Population	Échantillonnage	N	Type de population	Période d'étude	Pays	Chez les soignants
Corinne Del Signore	Article	Hôpital	NA	907	Patients de 65 ans et plus	Janvier 2018 à mars 2019	France	Non
J.C.B. Litt	Résumé	Hôpital	Randomisation	133	Patients de 60 à 85 ans	NA	Australie	Oui
D M MacDougall	Article	Communauté	Randomisation	4023	Adultes	NA	Canada	Oui
Nour A. Baalbaki	Article	Communauté	Échantillon de convenance	373	Adultes de 50 ans et plus	Juin à août 2018	États-Unis	Non
Anthony CY Lam	Article	Hôpital	Échantillon de convenance	408	Patients de 50 ans et plus	24 juillet à 12 août 2015	Hong Kong Chine	Non
Peng-jun Lu	Article	Communauté	Randomisation	3593	Adultes de 60 ans et plus	Mai à août 2007	États-Unis	Oui
J.Y.C. Lau	Résumé	Communauté	NA	15	Adultes de 65 ans et plus	NA	Hong Kong, Chine	Non
Teba Al-Khalidi	Article	Communauté	Échantillon de convenance	420	Adultes de 50 ans et plus	Février à avril 2019	États-Unis	Non
Xinyue Lu	Article	Communauté	Échantillon de convenance	1672	Adultes de 50 ans et plus	À la fin 2020	Chine	Non
Louise A. Brown Nicholls	Article	Communauté	NA	78	Adultes de 65 ans et plus	8 février à 17 mars 2020	États-Unis	Non
Angela L. FuNon-vits	Lettre	Hôpital	NA	172	NA	NA	États-Unis	Non
Tae Un Yang	Article	Hôpital	NA	513	Adultes de 18 ans et plus	23 août à 15 septembre 2013	Corée du Sud	Non
Jing Qiu	Article	Hôpital	Échantillon de convenance	562	Adultes de 50 ans et plus	Mai à juin 2020	Chine	Non

Annexe 8. Compte-Rendu groupe travail Zona

Le groupe de travail sur les recommandations vaccinales contre le zona s'est déroulé le 17 octobre 2023 dans les installations de la HAS. Les principaux sujets de discussion concernent :

- 1. Estimation du Fardeau hospitalier du zona et des DPZ en France de 2008 à 2021 (SpF) :**
 - a. Couverture vaccinale contre le zona est d'environ 1,3 %
 - b. Il existe une possible sous-estimation de l'hospitalisation, notamment, en raison de l'iatrogénie qui est difficile à mesurer. Autrement dit, les hospitalisations peuvent être surtout liées à l'iatrogénie.
 - c. L'existence du « nomadisme médical » ou des « errances » à cause de l'iatrogénie peut entraîner une absence de consultations à cause de DPZ dans les services gériatriques/ambulatoires.
- 2. Données sur l'immunogénicité :**
 - d. La dépression pourrait entraîner une diminution de l'immunité cellulaire (ou de la réponse immunitaire).
 - e. Le vaccin vivant atténué présente une stimulation large du système immunitaire. Le vaccin recombinant s'adresse à l'antigène anti-gE, et celui-ci est choisi pour sa capacité à la fois neutralisant des réponses humorales, mais aussi pour son rôle majeur dans la réplication du virus.
 - f. Il est à noter qu'aucune étude n'a évalué le corrélat de protection du vaccin recombinant dans la population immunodéprimée.
- 3. Efficacité vaccinale des vaccins contre le zona :**
 - g. Le vaccin RZV reste supérieur au vaccin ZVL, en termes d'efficacité vaccinale contre le zona et les DPZ.
- 4. Tolérance et sécurité :**
 - h. Il existe des études sur la sécurité du vaccin RZV qui montrent un risque accru de SGB chez les personnes vaccinées.
- 5. Proposition des recommandations vaccinales :**
 - i. L'âge de 60 ans et plus pour les personnes immunocompétentes : pourrait avoir un problème concernant la complexification de la vaccination (augmentation des vaccins à partir de 65 ans). La revue systématique a montré un coût-efficacité du Shingrix à partir de 60 ans.
 - j. Pour les personnes immunodéprimées dans les recommandations, il faudrait laisser une définition plus large afin de simplifier le message.
 - k. L'intervalle des deux doses proposé est de 2 à 6 mois comme l'est indiqué dans l'AMM.
 - l. La vaccination devrait être initiée le plus en amont possible et idéalement qu'elle soit terminée 14 j avant l'initiation de la thérapie immunosuppressive, comme l'indiquent différentes recommandations vaccinales internationales.
 - m. Le délai après un épisode de zona (ou d'un antécédent de vaccination) devrait être au maximum d'un an. Il s'agit d'un boost des réponses immunitaires.

Références bibliographiques

1. Lang PO, Ferahta N. Recommandations pour le traitement et la prévention du zona et des douleurs associées chez la personne âgée. *Rev Med Interne* 2016;37(1):35-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.08.009>
2. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 2:CD006866. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006866.pub3>
3. Haut conseil de la santé publique. Avis du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. Paris: HCSP; 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo maine?clefr=389>
4. Agence européenne des médicaments. Shingrix, poudre et suspension pour suspension injectable. Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_fr.pdf
5. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(1):ofaa005. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa005>
6. Qian J, Banks E, Macartney K, Heywood AE, Lassere MN, Liu B. Corticosteroid use and risk of herpes zoster in a population-based cohort. *Mayo Clin Proc* 2021;96(11):2843-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.05.029>
7. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de médecine des voyages. Varicelle, zona. Dans: Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société francophone de médecine tropicale santé internationale, Société de médecine des voyages, ed. ePILLY Trop [En ligne]. 3e édition web. Paris: Alinéa Plus; 2022. p. 716-9. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
8. Mick G, Hans G. Postherpetic neuralgia in Europe: the scale of the problem and outlook for the future. *J Clin Gerontol Geriatr* 2013;4(4):102-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcgg.2013.03.001>
9. Chawki S, Vilcu AM, Etienne C, Finet F, Blanchon T, Souty C, et al. Incidence of complications of herpes zoster in individuals on immunosuppressive therapy: a register-based population study. *J Infect* 2022;84(4):531-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.003>
10. Haut conseil de la santé publique. Vaccination des adultes contre le zona. Place du vaccin Zostavax®. Paris: HCSP; 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo maine?clefr=389>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (Herpes Zoster) [En ligne]. Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html>
12. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4(6):e004833. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>
13. Bassukas ID, Kiorpelidou D. Role of bacterial superinfections in the pathogenesis of postzoster neuralgia. *Med Hypotheses* 2006;67(6):1411-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.05.045>
14. Forbes HJ, Bhaskaran K, Grint D, Hu VH, Langan SM, McDonald HI, et al. Incidence of acute complications of herpes zoster among immunocompetent adults in England: a matched cohort study using routine health data. *Br J Dermatol* 2021;184(6):1077-84. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19687>
15. Société française d'étude et de traitement de la douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira

- D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques. Diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. *Neurologies* 2010;13(124):16-31.
16. Gaillat J. Zona. *Rev Mal Respir Actual* 2020;12 Suppl:A17-A20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmra.2020.08.006>
17. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37.
<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-37>
18. European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology, Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Part 2: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(1):20-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13957>
19. Herpes Zoster and Functional Decline Consortium. Functional decline and herpes zoster in older people: an interplay of multiple factors. *Aging Clin Exp Res* 2015;27(6):757-65.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40520-015-0450-0>
20. Lee DH, Park JE, Yoon DM, Yoon KB, Kim K, Kim SH. Factors associated with increased risk for clinical insomnia in patients with postherpetic neuralgia: a retrospective cross-sectional study. *Pain Med* 2016;17(10):1917-22.
<http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnw066>
21. Curran D, Schmidt-Ott R, Schutter U, Simon J, Anastassopoulou A, Matthews S. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of Germans aged 50 or above. *BMC Infect Dis* 2018;18:496.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3395-z>
22. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Nouvelles recommandations concernant la vaccination contre le zona (Herpes zoster) : vaccin Shingrix®. *OFSP-Bulletin* 2021;47/21:8-15.
23. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-170>
24. Réseau sentinelles, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique. Bilan d'activité 2020. Janvier à décembre 2020. Paris: Faculté de médecine Sorbonne Université; 2021.
<https://www.sentiweb.fr/document/5361>
25. Agence européenne des médicaments. ZOSTAVAX poudre et solvant pour suspension injectable. ZOSTAVAX poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin zona (vivant atténué). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2006.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_fr.pdf
26. UK Health Security Agency. Chapter 28a: shingles (herpes zoster), 26 July 2023. Dans: UK Health Security Agency, ed. The green book. London: UKHSA; 2023.
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64c1153cd4051a000d5a9409/Shingles_Green_Book_on_Immunisation_Chapter_28a_26_7_23.pdf
27. Australian Technology Advisory Group. Statement on the clinical use of zoster vaccine in older adults in Australia, 26 April 2022. Canberra: ATAGI; 2022.
<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/05/statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia-statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia.pdf>
28. Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot bältros (herpes zoster) [En ligne]. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2022.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/baltros/>
29. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 23. Varicella-zoster. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation Guidelines for Ireland. Dublin: NIAC; 2022.

<https://www.rcpi.ie/Healthcare-Leadership/NIAC/Immunisation-Guidelines-for-Ireland>

30. Robert Koch Institute, Siedler A, Koch J, Garbe E, Hengel H, von Kries R, et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine. Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019;62(3):352-76. <http://dx.doi.org/10.1007/s00103-019-02882-5>

31. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. *Impfplan Österreich 2023/2024. Version 1.0 vom 05.09.2023*. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2023. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>

32. Conseil supérieur de la santé. *Vaccination contre l'herpès zoster. Avis n° 9684*. Bruxelles: CSS; 2022. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220906_css-9684_herpes_zoster_vweb.pdf

33. Advisory Committee on Immunization Practices, Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(3):103-8. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>

34. Advisory Committee on Immunization Practices, Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, et al. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥19 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(3):80-4. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2>

35. Ministry of Health. *23 Zoster (herpes zoster/shingles)*. Dans: Ministry of Health, ed. *Immunisation handbook 2020*. New Zealand: MoH; 2023.

<https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/immunisation-handbook-23-zoster-v11.pdf>

36. Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen gordelroos*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2019. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos>

37. Comité consultatif national de l'immunisation, Warrington R, Ismail S. Résumé de la mise à jour du CCNI sur les vaccins contre le zona. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44(9):249-55. <http://dx.doi.org/10.14745/ccdr.v44i09a06f>

38. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, van den Steen P, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(12):2865-72. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1627818>

39. Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology* 2021;60(3):1226-33. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa424>

40. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>

41. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(10):ofac485. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac485>

42. Hastie A, Cateau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, et al. Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination. *J Infect Dis* 2021;224(12):2025-34.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa300>
43. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation. A randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(2):123-33.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.9053>
44. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015;211(8):1279-87.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu606>
45. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: a randomized trial. *Cancer* 2019;125(8):1301-12.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31909>
46. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020;70(2):181-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz177>
47. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19(9):988-1000.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30163-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30163-x)
48. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501184>
49. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019-32.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603800>
50. Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppung K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: a phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(5):1051-8.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1265715>
51. Dagnew AF, Klein NP, Hervé C, Kalema G, di Paolo E, Peterson J, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged ≥ 65 years previously vaccinated with a live-attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2021;224(7):1139-46.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa083>
52. Gruppung K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, et al. Immunogenicity and safety of the HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2017;216(11):1343-51.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix482>
53. Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M, Molo LY, Soni J, Girard G, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 50 years: a randomized trial. *J Infect* 2022;84(4):490-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.12.033>
54. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: a randomized trial. *Vaccine* 2018;36(29):4278-86.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.110>

55. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine coadministered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis* 2017;216(11):1352-61.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix481>
56. Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥50 years: a randomized trial. *Vaccine* 2019;37(39):5877-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.001>
57. Naficy A, Kuxhausen A, Pirrotta P, Leav B, Miller J, Anteyi K, et al. No immunological interference or safety concerns when adjuvanted recombinant zoster vaccine is coadministered with a coronavirus disease 2019 mRNA-1273 booster vaccine in adults aged 50 years and older: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2023;77(9):1238-46.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad361>
58. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, Salaun B, Alonso Alonso A, Andreadis C, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(11):4144-54.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1953346>
59. Lindemann M, Baumann C, Wilde B, Gäckler A, Meller L, Horn PA, et al. Prospective, longitudinal study on specific cellular immune responses after vaccination with an adjuvanted, recombinant zoster vaccine in kidney transplant recipients. *Vaccines* 2022;10(6):844.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10060844>
60. Hirzel C, l'Huillier AG, Ferreira VH, Marinelli T, Ku T, Ierullo M, et al. Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;21(6):2246-53.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16534>
61. Pan D, Wang W, Cheng T. Current methods for the detection of antibodies of varicella-zoster virus: a review. *Microorganisms* 2023;11(2):519.
<http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11020519>
62. Schmid DS, Miao C, Leung J, Johnson M, Weinberg A, Levin MJ. Comparative antibody responses to the live-attenuated and recombinant herpes zoster vaccines. *J Virol* 2021;95(12):e00240-21.
<http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00240-21>
63. Johnson MJ, Liu C, Ghosh D, Lang N, Levin MJ, Weinberg A. Cell-mediated immune responses after administration of the live or the recombinant zoster vaccine: 5-year persistence. *J Infect Dis* 2022;225(8):1477-81.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab580>
64. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PM, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022;3(4):e263-e75.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00039-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00039-3)
65. Yun H, Xie F, Baddley JW, Winthrop K, Saag KG, Curtis JR. Longterm effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2017;44(7):1083-7.
<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160685>
66. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R174.
<http://dx.doi.org/10.1186/ar3497>
67. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, et al. Recombinant zoster vaccine (Shingrix): real-world effectiveness in the first 2 years post-licensure. *Clin Infect Dis* 2021;73(6):941-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab125>
68. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2021;73(6):949-56.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab121>

69. Curran D, Oostvogels L, Heineman T, Matthews S, McElhaney J, McNeil S, et al. Quality of life impact of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged 50 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74(8):1231-8. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gly150>
70. Khan N, Wang L, Trivedi C, Pernes T, Patel M, Xie D, et al. Efficacy of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(7):1570-8.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.023>
71. Curran D, Matthews S, Rowley SD, Young JH, Bastidas A, Anagnostopoulos A, et al. Recombinant zoster vaccine significantly reduces the impact on quality of life caused by herpes zoster in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized placebo-controlled trial (ZOE-HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(12):2474-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.036>
72. Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2022;13:978203. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.978203>
73. Nelson JC, Ulloa-Pérez E, Yu O, Cook AJ, Jackson ML, Belongia EA, et al. Active postlicensure safety surveillance for recombinant zoster vaccine using electronic health record data. *Am J Epidemiol* 2023;192(2):205-16. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwac170>
74. Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong HL, Liao J, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following recombinant zoster vaccine in medicare beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2021;181(12):1623-30. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6227>
75. Janusz CB, Anderson TC, Leidner AJ, Lee GM, Dooling K, Prosser LA. Projected risks and health benefits of vaccination against herpes zoster and related complications in US adults. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2060668. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2060668>
76. Udayachalerm S, Renouard MG, Anothaisintawee T, Thakkinstian A, Veettil SK, Chaiyakunapruk N. Incremental net monetary benefit of herpes zoster vaccination: a systematic review and meta-analysis of cost-effectiveness evidence. *J Med Econ* 2022;25(1):26-37. <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2021.2008195>
77. Chiyaka ET, Nghiem VT, Zhang L, Deshpande A, Dolan Mullen P, Le P. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccination: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2019;37(2):169-200. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-018-0735-1>
78. Wang Q, Yang L, Li L, Liu C, Jin H, Lin L. Willingness to vaccinate against herpes zoster and its associated factors across WHO regions: global systematic review and meta-analysis. *JMIR Public Health Surveill* 2023;9:e43893. <http://dx.doi.org/10.2196/43893>
79. del Signore C, Hemmendinger A, Khanafer N, Thierry J, Trépo E, Martin Gaujard G, et al. Acceptability and perception of the herpes zoster vaccine in the 65 and over population: a French observational study. *Vaccine* 2020;38(37):5891-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.004>
80. Nicholls LA, Gallant AJ, Cogan N, Rasmussen S, Young D, Williams L. Older adults' vaccine hesitancy: psychosocial factors associated with influenza, pneumococcal, and shingles vaccine uptake. *Vaccine* 2021;39(26):3520-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.062>
81. Baalbaki NA, Fava JP, Ng M, Okorafor E, Nawaz A, Chiu W, et al. A community-based survey to assess knowledge, attitudes, beliefs and practices regarding herpes zoster in an urban setting. *Infect Dis Ther* 2019;8(4):687-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-00269-2>
82. Lu PJ, Euler GL, Jumaan AO, Harpaz R. Herpes zoster vaccination among adults aged 60 years or older in the United States, 2007: uptake of the first new vaccine to target seniors. *Vaccine* 2009;27(6):882-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.077>
83. Funovits AL, Wagamon KL, Mostow EN, Brodell RT. Refusal of shingles vaccine:

implications for public health [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(6):1011-2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.931>

84. MacDougall DM, Halperin BA, MacKinnon-Cameron D, Li L, McNeil SA, Langley JM, et al. The challenge of vaccinating adults: attitudes and beliefs of the Canadian public and healthcare providers. *BMJ Open* 2015;5(9):e009062.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009062>

85. Qiu J, Sun X, Hu J, Huang Z, Guo X, Liang X. Willingness to receive herpes zoster vaccine and factors influencing willingness among ≥50-year-old adults of Shanghai in may–june 2020. *Chin J Vaccines Immunization* 2021;(3):307-10.

86. Lam AC, Chan MY, Chou HY, Ho SY, Li HL, Lo CY, et al. A cross-sectional study of the knowledge, attitude, and practice of patients aged 50 years or above towards herpes zoster in an out-patient setting. *Hong Kong Med J* 2017;23(4):365-73.

<http://dx.doi.org/10.12809/hkmj165043>

87. Al-Khalidi T, Genidy R, Almutawa M, Mustafa M, Adra S, Kanawati NE, et al. Knowledge, attitudes, and practices of the United Arab Emirates population towards Herpes Zoster vaccination: a cross-sectional study. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2073752.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2073752>

88. Yang TU, Cheong HJ, Song JY, Noh JY, Kim WJ. Survey on public awareness, attitudes, and barriers for herpes zoster vaccination in South Korea. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(3):719-26.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1008885>

89. Lu X, Lu J, Zhang F, Wagner AL, Zhang L, Mei K, et al. Low willingness to vaccinate against herpes zoster in a Chinese metropolis. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(11):4163-70.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1960137>

90. Levin MJ, Schmader KE, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Varicella-zoster virus-specific antibody responses in 50-59-year-old recipients of zoster vaccine. *J Infect Dis* 2013;208(9):1386-90.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit342>

91. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008;197(6):825-35.

<http://dx.doi.org/10.1086/528696>

92. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, Stek JE, Xu J, Chan IS, et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(5):646-52.

<http://dx.doi.org/10.1128/cvi.00407-08>

93. Weinberg A, Pang L, Johnson MJ, Caldas Y, Cho A, Tovar-Salazar A, et al. The effect of age on the immunogenicity of the live attenuated zoster vaccine is predicted by baseline regulatory T cells and varicella-zoster virus-specific T cell immunity. *J Virol* 2019;93(15):e00305-19.

<http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00305-19>

94. Levin MJ, Schmader KE, Pang L, Williams-Diaz A, Zerbe G, Canniff J, et al. Cellular and humoral responses to a second dose of herpes zoster vaccine administered 10 years after the first dose among older adults. *J Infect Dis* 2016;213(1):14-22.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv480>

95. Levin MJ, Buchwald UK, Gardner J, Martin J, Stek JE, Brown E, et al. Immunogenicity and safety of zoster vaccine live administered with quadrivalent influenza virus vaccine. *Vaccine* 2018;36(1):179-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.029>

96. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(10):1499-507.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01397.x>

97. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, Parrino J, Campbell BV, Su SC, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥60 years old. *Hum Vaccin* 2010;6(11):894-902.

<http://dx.doi.org/10.4161/hv.6.11.12852>

98. Lelic A, Verschoor CP, Lau VW, Parsons R, Eveleigh C, Bowdish DM, et al. Immunogenicity of varicella vaccine and immunologic predictors of response in a cohort of elderly nursing home residents. *J Infect Dis* 2016;214(12):1905-10. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw462>
99. Parrino J, McNeil SA, Lawrence SJ, Kimby E, Pagnoni MF, Stek JE, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine* 2017;35(14):1764-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.055>
100. Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, Betts RF, Poretz DM, Camacho LH, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis* 2013;208(9):1375-85. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit344>
101. Curtis JR, Cofield SS, Bridges SL, Bassler J, Deodhar A, Ford TL, et al. The safety and immunologic effectiveness of the live varicella-zoster vaccine in patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021;174(11):1510-8. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-6928>
102. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib. A randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(10):1969-77. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40187>
103. Wasan SK, Zullo S, Berg A, Cheifetz AS, Ganley-Leal L, Farraye FA. Herpes zoster vaccine response in inflammatory bowel disease patients on low-dose immunosuppression. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(6):1391-6. <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000000743>
104. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, Icardi G, Montero J, Thomas S, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years. A randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(4):858-64. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.23412>
105. Hata A, Inoue F, Hamamoto Y, Yamasaki M, Fujikawa J, Kawahara H, et al. Efficacy and safety of live varicella zoster vaccine in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2016;33(8):1094-101. <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13038>
106. Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML, Olmstead R, Lucko A, Lang N, et al. Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1085-93. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis1208>
107. Miller G, Schaefer H, Yoder S, Miller R, Winokur P, Kotloff K, et al. A randomized, placebo-controlled phase I trial of live, attenuated herpes zoster vaccine in subjects with end-stage renal disease immunized prior to renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2018;20(3):e12874. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12874>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail sur les recommandations vaccinales contre le zona.

Groupe de travail

Fatima AIT EL BELGHITI, épidémiologiste, Santé publique France (Audition)

Pr Sophie ALAIN, Médecin – Virologue, CHU de Limoges

Dr. Thomas De BROUCKER, Médecin - Neurologue, Hôpital Delafontaine.

Dr Daniel LEVY-BRHUL, Médecin - épidémiologiste (Biostatistiques), Santé publique France.

Dr Jean-François FAUCHER, Médecin - Infectiologue, CHU de Limoges.

Dr Marie FLOCCIA, Médecin – Gériatrie, Hôpital Xavier Arnoz.

Caroline GUERRISSI, Épidémiologiste, Réseau Sentinelles.

DE WAZIERES Benoît, Médecin – Gériatrie, CHU Nîmes

DI-MEGLIO Laurent, Usager du Système de santé.

Peer reviewers

Pr Jean-Daniel LELIEVRE, Médecin, Hôpital Universitaire Henri Modor.

Pr Claire ROUBAUD, Médecin, gériatrie. Pôle de gériatrie clinique, CHU de

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AMM	Autorisation mise sur le marché
ATP	Accord to Protocol
BNI	Bénéfice net incrémentiel
CAA	Cas auto-appariés
CFT	Cellules formant des taches
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DA	Diagnostic associé
DO	Densité optique
dTca	Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche
DPZ	Douleurs post-zostériennes
DR	Diagnostic relié
EI	Evènements indésirables
EIG	Evènements indésirables graves
ET	Ecart-type
EV	Efficacité vaccinale
FCR	Fréquence de cellules répondantes
GMC	Geometric mean concentration
GMC ratio	Geometric mean concentration ratio
GMFR	Geometric mean fold rise
HAI	Test d'héماغglutination
HBM	Health Belief model
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HM	Hémopathie maligne
HPV	Human Papiloma Virus
HR	Hazard Ratio
MGT	Moyennes géométriques de titres d'anticorps (mIU/mL)
mTVC	Cohorte vaccinée totale modifiée
MXT	Méthotrexate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PVVIH	Personnes vivant avec le VIH

RDCR	Ratio coût-efficacité incrémental
RMGT	Ratio des moyennes géométriques des titres d'anticorps
RR	Risque relatif
RZV	Shingrix (vaccin recombinant adjuvé)
SpF	Santé publique France
SGB	Syndrome de Guilliam-Barré
TAR	Traitement antirétroviral
Tregs	Regulatory T cells
Tfh	Lymphocytes auxiliaires folliculaires
TNFis	Traitement inhibiteur du facteur de nécrose
TPP	Tiers payant
UM	Unités médicales
VZV	Virus de la varicella et du zona
VZV-Th1	Lymphocytes T auxiliaires Th1 au VZV
ZPBI	Zoster Brief Pain Inventory
ZVL	Zostavax

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

