
Évaluation de la vaccination contre le zona (herpès zoster) selon les critères pour l'éla- boration de recommandations nationales en Suisse.

Un cadre analytique

Version 14.12.2015

Contenu

1	Fardeau de la maladie (burden of disease)	3
2	Caractéristiques du vaccin	11
3	Stratégie de vaccination	18
4	Coût-efficacité des stratégies	24
5	Acceptabilité des recommandations	25
6	Faisabilité des recommandations	25
7	Possibilités d'évaluer les recommandations	26
8	Questions ouvertes	27
9	Équité de la recommandation	29
10	Considérations légales	29
11	Conformité de la recommandation	30
12	Références	31

Introduction

Un vaccin contre le zona (herpès zoster) (Zostavax®) a été autorisé par Swissmedic en février 2007 pour les personnes de plus de 50 ans. Zostavax® est disponible en Suisse depuis 2008. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CVF) ont évalué la pertinence d'une recommandation de vaccination. En février 2010, il a été décidé de ne pas insérer ce vaccin dans le Plan de vaccination suisse, son bénéfice pour la santé publique et son rapport coût-efficacité ayant été considérés alors comme limités. De ce fait, ce vaccin n'a fait l'objet d'aucune recommandation dans le plan de vaccination suisse.

Depuis 2010, ce vaccin figure néanmoins dans les plans vaccinaux des pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord détaillés au chapitre 3.1. Avec le vieillissement de la population, le nombre de personnes **potentiellement immunodéprimées** ne cesse d'augmenter. De plus, avec la disponibilité accrue de divers médicaments immunosuppresseurs visant à traiter des maladies inflammatoires chroniques, la population cible composée de personnes jeunes et âgées s'est considérablement élargie. L'objectif du présent document est donc de passer en revue les critères d'évaluation sur lesquels repose une recommandation de vaccination en Suisse, au vu du contexte social et médical actuel.

Les informations relatives aux «personnes immunodéprimées dans un futur proche» sont surlignées en vert.

1 Fardeau de la maladie (burden of disease)

1.1 Nature et caractéristiques de l'agent infectieux

Le virus varicelle-zona (VVZ) fait partie des alpha-herpes virus, tout comme l'herpes simplex virus (HSV). Le VVZ est responsable de deux syndromes cliniques bien connus: la varicelle et le zona (herpès zoster).

1.2. Manifestations cliniques et complications de cas d'infections, y compris les mécanismes pathogéniques

La **varicelle** résulte de l'infection primaire par le VVZ. C'est une maladie fébrile extrêmement contagieuse caractérisée par une éruption vésiculaire prurigineuse généralisée. Si les complications sont rares lors des infections infantiles, fréquence et sévérité augmentent avec l'âge, en particulier en cas de grossesse. La maladie est endémique dans le monde entier. Dans les régions tempérées, elle touche principalement les enfants, toute l'année durant (avec une légère hausse du taux d'incidence en hiver et au printemps). Plus de 99,6 % des adultes de plus de 40 ans sont immuns contre la varicelle [1] et des porteurs latents du VVZ. Près de l'Equateur et sous les climats tropicaux, l'infection par le VVZ survient généralement plus tardivement dans la vie, soit souvent seulement à l'âge adulte. Depuis 2004, la vaccination contre la varicelle est recommandée pour les adolescents de 11 à 15 ans (ainsi que pour les adultes jusqu'à 40 ans en cas de rattrapage) si l'anamnèse ne révèle pas d'antécédent de varicelle ou si le taux d'immunoglobulines de type G est négatif (p.ex. chez les femmes désirant une grossesse). Après une primo-infection par le VVZ, le virus demeure latent dans les ganglions des nerfs sensoriels de la moelle épinière.

Le zona est causé par la réactivation et la réplication du VVZ, et touche les ganglions sensoriels (rachidiens et crâniens), les nerfs et la peau. Il est caractérisé par une éruption vésiculeuse généralement limitée à un seul dermatome et par une douleur radiculaire unilatérale émanant du ganglion sensoriel dans lequel le VVZ s'est réactivé [2]. Ce ganglion fait l'objet d'une inflammation intense et d'une nécrose hémorragique entraînant une perte de neurones et une fibrose des fibres nerveuses afférentes, d'où la douleur qui précède ou accompagne habituellement l'éruption [3].

Complications liées au zona

Des complications surviennent dans près de 30 % des cas de zona, avec une fréquence accrue chez les personnes âgées ou celles présentant un déficit de l'immunité cellulaire (cf. point 1.4). La complication la plus fréquente est la névralgie post-zostérienne (NPZ), une douleur neuropathique qui peut persister plusieurs semaines à plusieurs mois, voire des années après la résolution de l'éruption. Lorsque les douleurs perdurent plus de trois mois après la guérison de l'éruption cutanée due au zona, elles figurent dans les études épidémiologiques sous la désignation NPZ3 (la plus courante). En outre, NPZ1 est une abréviation parfois utilisée et qui indique que la douleur perdure plus d'un mois après la résolution du zona. L'intensité de la douleur, sa durée et la durée des épisodes de douleurs peuvent varier considérablement et aller de l'inconfort à des douleurs très fortes, décrites comme des brûlures, des décharges électriques ou des démangeaisons intenses.

Le **tableau 1** contient une liste de complications dues au zona.

Le **zona ophtalmique**, conséquence de la réactivation du VVZ dans le ganglion trigéminal, est une situation particulièrement inquiétante, car il peut entraîner la cécité; il requiert un traitement immédiat. Le zona ophtalmique touche environ 10 à 20 % de tous les cas de zona [7].

Tableau 1. Liste des complications possibles du zona.

Organes touchés	Complications (fréquence)
Peau	Surinfections bactériennes (2-3 %) Cicatrices et formation de granulomes Dépigmentation Zona avec dissémination cutanée
Yeux	Kératite, sclérite, uvéite, chorioretinite, iridocyclite Ptose palpébrale, mydriase Glaucome secondaire Nécrose rétinienne aiguë (très rare chez les personnes immunocompétentes)
Système nerveux	Névrалgie post-zostérienne (NPZ ; jusqu'à 50 % des personnes touchées, selon l'âge et le statut immunitaire) Neuropathies motrices (en particulier lors le zona cervical avec atteinte du nerf accessoire (spinal)) Hémiplégie controlatérale/encéphalite Myélopathie Encéphalite Cérébellite Myélite Paralysie des nerfs crâniens Pertes sensorielles Allodynie/sensibilisation centrale de la douleur Syndrome de Ramsay Hunt Granulomatose avec AVC secondaire Maladie neuromusculaireParalysie du diaphragme Hypoacousie lors de zona otique (0,2 %) Méningite et méningo-encéphalite (0,5 %) Rétention urinaire aiguë (lors de zona sacré, rare) Vertiges
Viscères	Pneumonie Dissémination viscérale (zona disséminé) Vasculopathie

Adapté de : Meylan P. et coll. [4], Johnson et coll. [5], Gilden D [6]

Immunité contre le VVZ

Les mécanismes influençant la latence du virus ne sont pas entièrement connus. Il est néanmoins établi qu'une immunité cellulaire spécifique au VVZ est indispensable pour prévenir la multiplication du virus réactivé dans le ganglion sensoriel. Des données *in vitro* suggèrent qu'une immunité cellulaire robuste contre le VVZ au début de l'éruption est corrélée avec une réduction de la gravité de la maladie et du risque subséquent de NPZ [8].

À l'inverse, les personnes immunodéprimées présentent un risque d'épisodes de réactivation prolongés et de zona disséminé, pouvant être fatal [9].

Le vieillissement du système immunitaire (immunosénescence), en particulier de l'immunité cellulaire, s'associe chez les personnes âgées à un risque accru de réactivation du virus du zona [3]. En effet, environ 30-40 % des plus de 55 ans n'ont plus aucune réponse cellulaire T détectable spécifique au VVZ.

Pourtant, 90 % des cas de zona surviennent chez des personnes immunocompétentes. Une réactivation du VVZ peut aussi découler d'une immunodéficience passagère, de certaines comorbidités (diabète [10], malnutrition [11]), traumatismes physiques [12] [13] ou de facteurs psychologiques [13] [14].

La plupart des gens ne connaissent qu'un seul épisode de zona dans leur vie. Un deuxième, voire un troisième épisode est toutefois possible. Un second épisode de zona est rare chez les personnes immunocompétentes, probablement grâce à un effet de rappel immunologique du premier épisode de zona. Le taux de récurrence n'est pas connu [9] [15] [16]. On suppose que les personnes immunodéprimées sont davantage sujettes aux épisodes multiples de zona, mais même dans ce sous-groupe, l'incidence des épisodes de zona multiples n'est pas établie

avec précision. L'immunisation contre le zona est également associée à un effet stimulant des réponses immunitaires cellulaires T spécifiques au VVZ [17]. Cela explique probablement l'efficacité du vaccin quant à la prévention ou l'atténuation d'un épisode de zona.

1.3. Épidémiologie de la maladie (incidence, évolution dans le temps, variations saisonnières et géographiques, groupes les plus affectés)

Le zona est une maladie sporadique, sans prévalence saisonnière, dont la fréquence et la sévérité augmentent avec l'âge et en cas d'immunodéficience [18]. Chaque année, plus de 1,7 million de personnes en Europe présentent un zona. Les deux tiers des malades ont plus de 50 ans. Une étude allemande [19] révèle que plus de 306 000 personnes de plus de 50 ans sont touchées annuellement par le zona, ce qui équivaldrait en Suisse, par extrapolation, à quelque 30 000 nouveaux cas chaque année. Un article de revue paru en 2013 [18] établit que l'incidence du zona est comparable dans les différents pays européens (7-8/1000 personnes de plus de 50 ans et 10/1000 personnes de plus de 80 ans). Dans les quinze années avant l'introduction du vaccin, l'incidence du zona tendait à augmenter aux États-Unis (CDC www.cdc.gov/shingles/surveillance.html) [20] et dans d'autres pays.

1.4. Populations ou groupes de patients spécifiques et facteurs de risque

Risque de zona et statut immunitaire

Selon une récente étude cas-témoins de Forbes HJ et coll., les facteurs corrélés avec un risque accru de zona incluait l'arthrite rhumatoïde (adj OR 1,46, IC 99 % 1,38-1,55), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (1,36, 1,26-1,46), la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (1,32, 1,27-1,37), l'asthme (1,21, 1,17-1,25), les néphropathies chroniques (1,14, 1,09-1,18) et la dépression (1,15, 1,10-1,20). Le diabète de type 1 (1,27, 1,07-1,50) est légèrement associé au zona, mais pas celui de type 2. Pour nombre de facteurs de risque évalués, les effets relatifs étaient supérieurs chez les jeunes sujets. Les personnes souffrant d'immunodéficiences sévères - par exemple les personnes avec un lymphome (3,90, 3,21-4,74) ou un myélome (2,16, 1,84-2,53) - c'est-à-dire celles qui ne peuvent être vaccinées contre le zona, étaient plus à risque de développer cette maladie [21].

Le risque de zona est également élevé chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux disséminé [22] [23] [24] [25]. Tseng et coll. ont établi que l'incidence du zona chez des personnes non vaccinées sous chimiothérapie était de 22,05 pour 1000 personnes/an (IC 95 %, 20,33-23,92), soit nettement plus que les taux obtenus pour des personnes immunocompétentes (13,0 255 [IC 95 %, 12,6-13,3]) [26]. Habel et coll. [26] ont rapporté des taux très similaires pour des personnes sous chimiothérapie (23,0 [IC 95 %, 18,9 à 27,1]) [27].

Risque de NPZ et statut immunitaire

Les personnes immunodéficientes sont non seulement particulièrement à risque de zona, mais également de NPZ [28] [29] [30]. Selon une étude de cohorte menée en Allemagne par *Hillebrand et coll.*, les NPZ étaient environ 20-36 % plus fréquentes chez les personnes immunodéprimées [31].

1.5. Traitement de la maladie et prévention par des mesures différentes de la vaccination

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral efficace pour prévenir de manière fiable les complications en cas

de zona ou de NPZ déjà existantes. Les traitements antiviraux (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) doivent être introduits dans les 72 premières heures suivant le début de l'exanthème et n'ont qu'un effet limité sur les douleurs chroniques, bien que la réduction de la durée totale des NPZ soit possible [32]. Ainsi, certaines études [33] [34] suggèrent une diminution de la durée des NPZ de 2 à 2,5 mois (38 jours avec valaciclovir, 51 avec aciclovir, 63 avec famciclovir en comparaison de 119 jours sous placebo). De plus, le traitement antalgique des NPZ persistantes combine souvent plusieurs médicaments (analgésiques, opiacés, antiépileptiques, antidépresseurs tricycliques). Ces traitements sont eux-mêmes responsables d'effets indésirables importants et n'apportent un soulagement satisfaisant des NPZ que dans 50 % des cas [35].

1.6. Fardeau de la maladie ; impact sanitaire de la maladie sur la population y compris fréquence des cas, décès et perte d'années de vie

Le fardeau de la maladie dû au zona est influencé par l'incidence, la sévérité et la durée de la maladie ainsi que par les complications, telles que les NPZ [16]. Ces dernières, en particulier, peuvent provoquer des douleurs invalidantes durant des semaines, des mois, voire des années. L'incidence, la durée et la sévérité des NPZ augmentent avec l'âge et deviennent particulièrement débilantes chez les personnes âgées. Environ 30 % des personnes (15 % des plus de 70 ans) consultent un médecin à cause de NPZ3 après des mois ou une année suivant le zona. Bien que des NPZ puissent survenir à tout âge, les plus de 50 ans présentent un risque accru de développer cette complication et plus de 40 % des personnes de plus de 60 ans atteintes d'un zona souffrent de NPZ [3]. Les NPZ peuvent être particulièrement invalidantes. Certaines études sur la sévérité de la douleur ont montré que la douleur chronique associée aux NPZ excède les scores des douleurs liées à l'accouchement, à l'appareil musculosquelettique et au cancer [36]. En termes de qualité de vie, les NPZ peuvent avoir un impact négatif similaire à celui de l'insuffisance cardiaque, du diabète et de la dépression [37]. Enfin, certaines personnes âgées peuvent souffrir d'une perte d'autonomie après un épisode aigu de zona [5].

Des données issues de Suisse et de différents pays européens indiquent que le zona et ses complications entraînent des hospitalisations et des décès, en particulier chez les personnes de plus de 70 ans [38]. De même, il apparaît qu'en Angleterre [39], en Espagne [40] ou en Italie [41], les taux d'hospitalisations, de morbidité et de mortalité en lien avec le zona augmentent avec l'âge. Le taux d'hospitalisations est particulièrement élevé chez les patients de plus de 70 ans, avec un séjour hospitalier moyen de onze à quatorze jours. Une récente étude menée en Allemagne (*Hillebrand et coll.*, 2015) montre qu'à partir de 50 ans l'incidence du zona croît rapidement, avant de se stabiliser à partir de 70 ans (**figure A**) [31]. Dans l'ensemble de la population, toutes les manifestations et complications (**tableau 2**) augmentent avec l'âge, avec une accélération entre 50 et 60 ans.

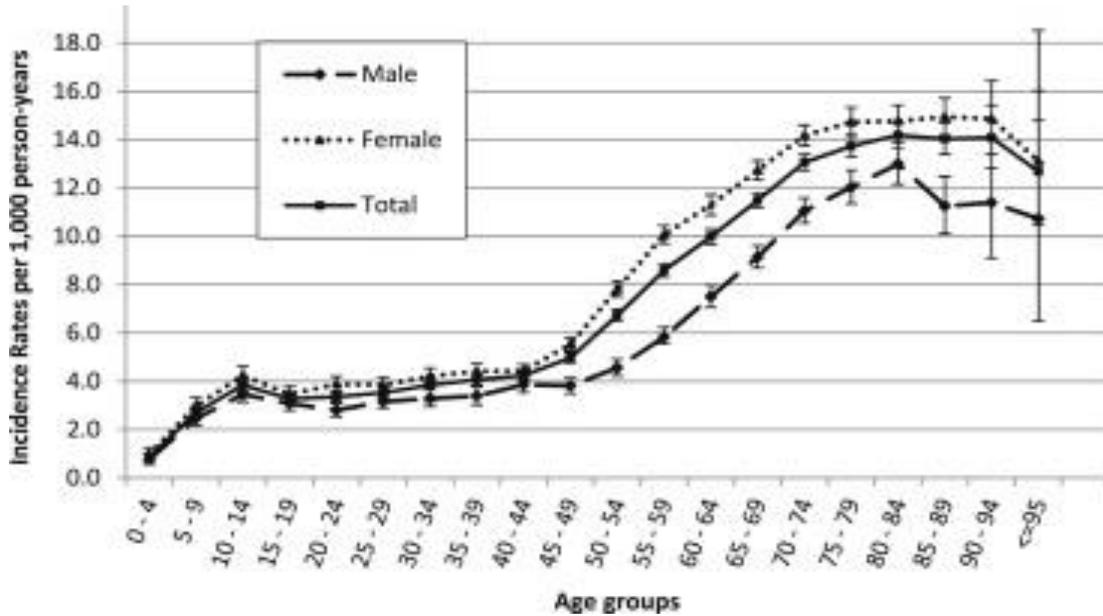
Personnes immunodéprimées :

L'incidence du zona chez les sujets immunodéprimés (de tous âges) était identique à celle des sujets immunocompétents de plus de 70 ans, soit environ 12-14 pour 1000 personnes/an (**figures A et B**). Les sujets immunodéprimés étaient définis comme des personnes présentant un diagnostic de VIH, un néoplasme malin, une immunodéficiences (codes ICD D80-84) ou ayant subi une transplantation d'organe ou de tissu dans les douze mois précédents.

Névralgies post-zostériennes (NPZ)

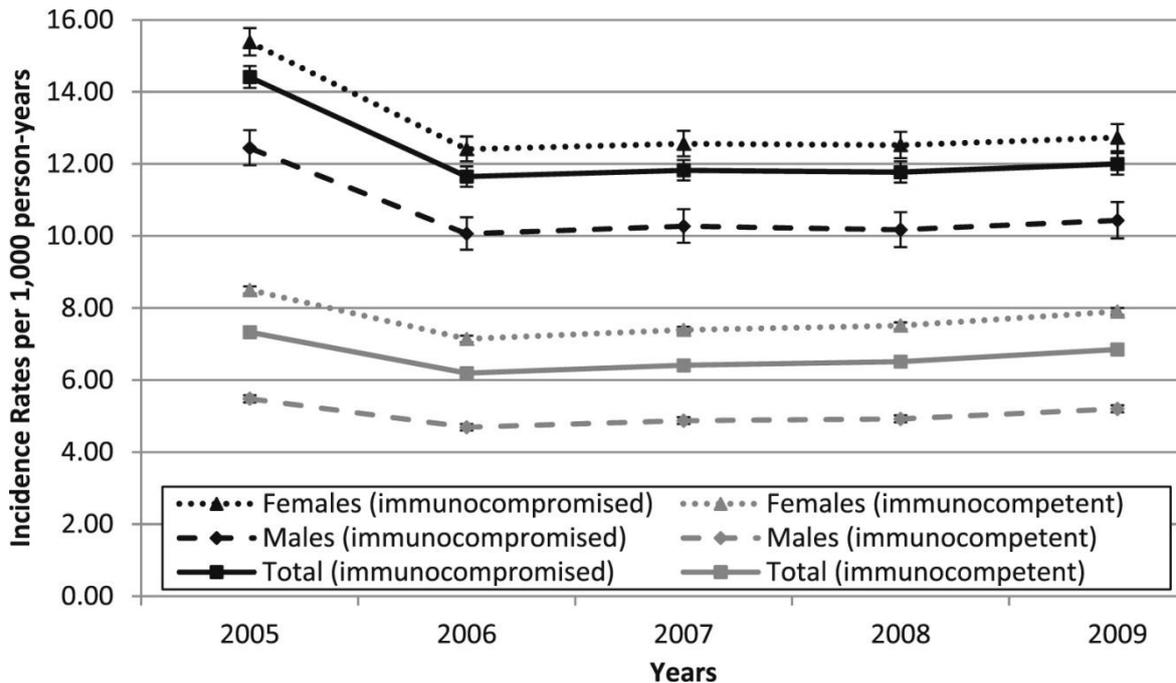
La proportion des personnes infectées par le zona qui développent des NPZ marque clairement une hausse linéaire avec l'âge, jusqu'à dépasser 20 % chez les personnes de plus de 70 ans atteintes d'un zona (**figure C**).

Figure A : Taux d'incidence du zona par tranche d'âge de 5 ans et par sexe en 2009



Source : Hillebrand et coll. 2015 [31]

Figure B : Taux d'incidence du zona stratifié par sexe et par statut immunitaire, de 2005 à 2009



Source : Hillebrand et coll. 2015 [31]

Le **taux de mortalité** dû au zona est généralement inférieur à 1 %. La plupart des décès sont causés par des infections VVZ disséminées, des (méningo)encéphalites ou des pneumonies [32]. Ces deux dernières sont responsables d'environ 80 % des décès provoqués par le zona. Une étude menée aux États-Unis a révélé que le taux de décès était de 0,19-0,51 par million d'habitants (le zona comme diagnostic principal) et un taux total de 0,21-0,58 par million d'habitants (y inclus les diagnostics secondaires) [42]. La médiane de l'âge des personnes décédées du zona était de 84 ans (fourchette 50-99) et 60 % d'entre elles ne présentaient pas de contre-indication au vaccin contre le zona. La même étude a estimé que le programme de vaccination contre le zona aux États-Unis

pourrait éviter 31 % de tous les décès dus au zona, bien qu'il soit difficile d'en évaluer le véritable impact à partir des données nationales sur la mortalité [42].

Tableau 2. Taux d'incidence (IC 95 %) des cas de zona (herpès zoster) avec et sans complications (sauf NPZ) par classe d'âge en 2009, mêmes données que dans la figure A

Classe d'âge (ans)	Zona sans complications	Zona ophthalmique	Encéphalite zostérienne	Méningite zostérienne	Autres atteintes du système nerveux	Zona disséminé	Zona avec autres complications	Zona avec multiples complications
<25	2.6 (2.5-2.7)	0.1 (0.1-0.1)	0.01 (0.01-0.02)	0 (0-0.01)	0.2 (0.2-0.2)	0.01 (0.01-0.02)	0.1 (0.1-0.1)	0.01 (0-0.02)
25-44	3.1 (3.0-3.2)	0.2 (0.2-0.2)	0.03 (0.01-0.03)	0.01 (0-0.02)	0.4 (0.4-0.5)	0.03 (0.02-0.04)	0.2 (0.1-0.2)	0.04 (0.03-0.06)
45-64	5.5 (5.4-5.6)	0.3 (0.3-0.4)	0.03 (0.02-0.03)	0 (0-0.01)	1.1 (1.1-1.2)	0.05 (0.04-0.06)	0.3 (0.3-0.3)	0.15 (0.13-0.17)
65-84	8.7 (8.6-8.9)	0.7 (0.6-0.7)	0.05 (0.04-0.06)	0.01 (0-0.01)	2.4 (2.3-2.4)	0.07 (0.05-0.08)	0.5 (0.5-0.6)	0.39 (0.36-0.43)
85+	9.4 (9.0-9.9)	0.7 (0.7-0.9)	0.09 (0.05-0.14)	0.01 (0-0.03)	2.6 (2.4-2.9)	0.1 (0.06-0.16)	0.6 (0.5-0.7)	0.41 (0.32-0.51)
Total	5.3 (5.2-5.4)	0.4 (0.3-0.4)	0.03 (0.03-0.04)	0.01 (0-0.01)	1.1 (1.1-1.2)	0.04 (0.04-0.05)	0.3 (0.3-0.3)	0.17 (0.15-0.18)

Source: Hillebrand et al. 2015 [31]

1.6.1 Données épidémiologiques nationales

Chiffres sur le zona selon le système suisse Sentinella

En Suisse, une surveillance a été établie dans le cadre du système de déclaration Sentinella durant quatre ans, de 1998 à 2001 pour estimer le nombre de consultations médicales annuelles dues au zona. Les résultats ont révélé une moyenne stable d'environ 17 000 cas par année en Suisse (cf. aussi l'extrapolation des données de l'Allemagne au point 1.2. Épidémiologie : 30 000 cas par an en Suisse).

Le zona a été rapporté dans toutes les classes d'âge, y compris celles des moins de 50 ans. L'incidence la plus élevée concerne néanmoins des personnes de plus de 50 ans (environ deux tiers des cas). Dans les classes d'âge de 50-59 et de 60-69 ans, quelque 2700 cas par an ont été enregistrés, contre près de 3000 cas par an pour les 70-79 ans (maximum en chiffres absolus) et environ 2200 pour les 80 ans et plus. Selon les données Sentinella, l'incidence du zona demeure basse et stable entre 0 et 40 ans, avec environ 120 cas pour 100 000 habitants, avant d'augmenter progressivement avec l'âge jusqu'à 410/100 000 pour les 60-69 ans, puis jusqu'à 760/100 000 habitants à partir de 80 ans. En Europe et aux États-Unis, l'incidence spécifique à l'âge est comparable ou légèrement supérieure [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49].

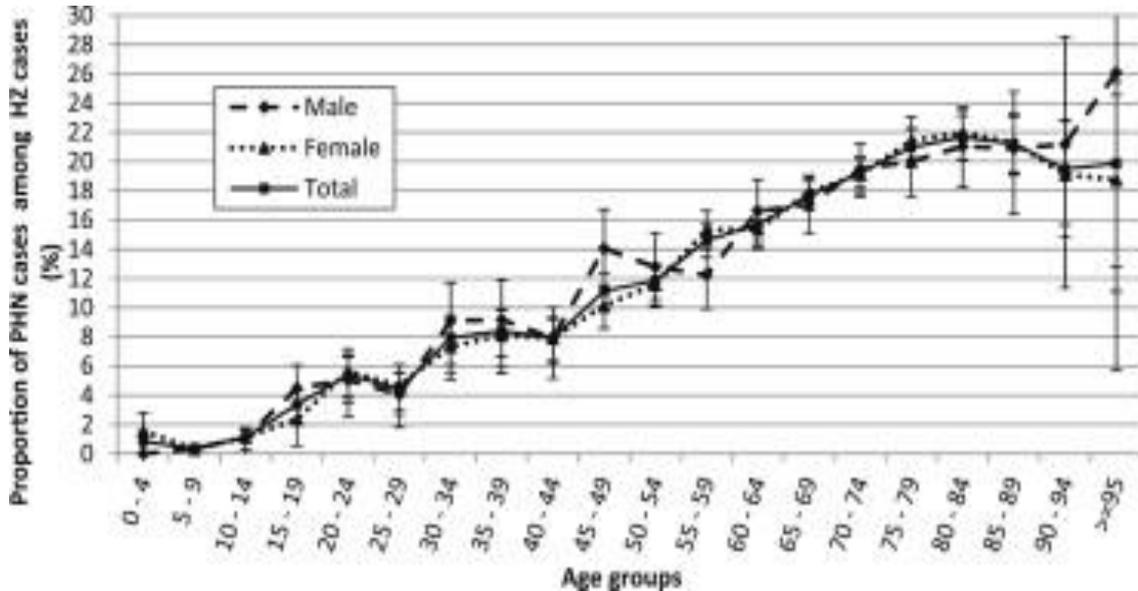
Nombre d'hospitalisations dues au zona selon l'Office fédéral de la statistique (OFS)

Le **tableau 3** illustre le nombre et la durée moyenne des hospitalisations dues au zona, au zona ophthalmique et à d'autres complications en Suisse entre 2008 et 2013, par tranche d'âge et code ICD-10. En moyenne, **542 patients** ont été hospitalisés pour un zona ou l'une de ses complications (diagnostic principal).

1.7. Impact social de la maladie ; y compris intensité des douleurs, nature et fréquence des séquelles chez les personnes survivantes, réduction de la qualité de vie et perte de QALY, invalidité à long terme, impact sur les familles et le personnel soignant, charge pour les collectivités ,peur de la maladie.

→ (Décrit dans d'autres chapitres du présent document)

Figure C : Proportion de cas de NPZ parmi tous les cas de zona par tranche d'âge et par sexe en 2009



Source : Hillebrand et coll. 2015 [31]

1.8. Impact économique de la maladie, y compris coûts directs et indirects pour les personnes touchées et leurs familles, utilisation des ressources de santé, coûts pour le système de santé et perte de productivité

En 2011, *Suzcs et coll.* ont relevé qu'en Suisse, les coûts pour les personnes atteintes de zona traitées ambulatoirement représentaient entre CHF 362 et CHF 386 au titre de « coûts médicaux directs » dans la perspective du tiers payant (TP), ou entre CHF 403 et CHF 430 au titre de « coûts sociétaux indirects » du point de vue social (S). Ces coûts incluaient les tests de diagnostic, la médication et la perte de jours de travail, selon la gravité de la maladie. De manière analogue, les coûts liés aux NPZ légères étaient estimés à CHF 127 (TP) et à CHF 389 (S). Pour les cas de zona sévère, les coûts cumulés des traitements ambulatoires et des hospitalisations se chiffraient au total à CHF 1227 (TP) et CHF 1874 (S) par cas. Les coûts cumulés selon le même principe (ambulatoires et hospitalisations) pour l'étude des NPZ modérées et sévères étaient estimés à CHF 600 (TP) et CHF 1040 (S) pour les NPZ modérées, et à CHF 1532 (TP) et CHF 2493 (S) pour les NPZ sévères [50].

Les coûts des traitements médicamenteux du zona (antiviraux et antalgiques) varient légèrement selon les médicaments utilisés.

Tableau 3. Nombre annuel moyen d'hospitalisations dues au zona (2008-2013) en Suisse

Description (code de diagnostic CIM-10) Total : 542	Classe d'âge	N par an (moyenne)	N par an (MIN)	N par an (MAX)	Durée moyenne d'hosp. [jours]
Encéphalite zostérienne (B020) Total : 23	00-59	2.7	1	5	21.4
	60-64	2.3	0	4	9.5
	65-69	2.5	0	5	9.9
	70-74	3.3	1	5	19.2
	75+	13.2	10	22	19.6
Méningite zostérienne (B021) Total : 7	00-59	2.5	1	5	7.1
	60-64	1.0	0	3	7.1
	65-69	0.8	0	2	7.4
	70-74	0.7	0	2	10.3
	75+	1.8	0	4	17.4
Zona accompagné d'autres manifestations neurologiques (B022) Total : 183	00-59	13.8	10	22	7.6
	60-64	12.3	5	22	9.1
	65-69	17.0	12	26	10.9
	70-74	23.5	16	28	10.6
	75+	115.8	102	137	13.4
Zona ophtalmique (B023) Total : 85	00-59	7.8	4	14	6.6
	60-64	6.5	3	10	7.1
	65-69	8.5	6	12	7.3
	70-74	11.3	8	15	9.0
	75+	50.5	39	65	12.3
Zona disséminé (B027) Total : 24	00-59	2.2	1	3	8.1
	60-64	3.2	1	4	8.4
	65-69	4.2	2	9	12.4
	70-74	4.2	1	7	12.8
	75+	9.8	6	14	18.5
Zona avec autres complications (B028) Total : 53	00-59	4.8	3	8	7.7
	60-64	3.5	2	6	10.2
	65-69	5.3	2	9	12.7
	70-74	8.3	6	11	11.0
	75+	31.2	18	45	13.2
Zona sans complication (B029) Total : 167	00-59	15.2	10	21	6.6
	60-64	10.5	6	14	6.5
	65-69	16.5	11	23	8.8
	70-74	19.8	14	29	8.6
	75+	105.0	98	110	11.4

Source : Office fédéral de la statistique (OFS), Neuchâtel, Suisse ; 2015

2 Caractéristiques du vaccin

2.1. Nature et caractéristique du vaccin

Le vaccin vivant atténué contre le zona (Zostavax®) contient la souche OKA/Merck du virus de la varicelle ; il est administré en une seule dose par voie sous-cutanée.

Contrairement aux vaccins contre la varicelle (Varilix® et Varivax®) qui ne contiennent respectivement qu'environ 2000 et 1350 UFP (unités formant des plaques) de cette souche virale, une dose de Zostavax® (0.65 ml) contient plus de 19 400 UFP, soit une quantité quatorze fois supérieure.

Les excipients sont : eau, saccharose, gélatine, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, glutamate monosodique, hydrogénophosphate de sodium, urée et traces de néomycine (Documed).

2.2. Enregistrement, fabricant et disponibilité du vaccin en Suisse

Zostavax® a été autorisé par Swissmedic en février 2007 pour les personnes de plus de 50 ans. Le vaccin est actuellement disponible en Suisse.

2.3. Schéma de vaccination et nombre de doses

Le fabricant recommande une dose unique du vaccin et la durée de protection est estimée à trois ans pour les personnes de plus de 50 ans (Documed).

Le vaccin peut être administré en même temps que d'autres vaccins vivants, mais un intervalle d'un mois est recommandé s'ils ne sont pas administrés simultanément.

2.4. Immunogénicité, persistance de l'immunité et efficacité du vaccin (à court et long termes) y compris réduction de la morbidité et de la mortalité dans différents groupes de population

2.5. Efficacité dans la population (à court et long termes) y compris impact sur la réduction du fardeau de la maladie et de l'immunité de groupe

L'efficacité de ce vaccin sur la prévention du zona et des NPZ a été démontrée par deux grandes études cliniques de phase III :

La **Shingles prevention study (SPS)** [16] est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique de grande échelle impliquant 38 546 sujets de plus de 60 ans (âge médian 69 ans ; 7 % de plus de 80 ans). Avec un taux de suivi de 95 % à trois ans, cette étude montre que le vaccin contre le zona permet de diminuer le fardeau de la maladie dans cette population. En effet, le Zostavax® entraîne une réduction de l'incidence du zona de 51,3 %, du fardeau total de la maladie de 61,1 % et de l'incidence des NPZ de 66,5 %. Dans une analyse post hoc de la SPS [51], l'incidence des formes persistantes et sévères des NPZ est abaissée de 73 % dans la population vaccinée. Environ 80 % de ces cas sévères touchaient des sujets de plus de 70 ans. Bien que l'efficacité du vaccin sur l'incidence du zona soit moins importante chez les personnes de plus de 70 ans, l'effet du vaccin sur la sévérité de la maladie est supérieur dans cette sous-population [51].

Le **Zostavax® efficacy and safety trial (ZEST)** [52] est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique impliquant 22 439 sujets âgés de 50 à 59 ans en Amérique du Nord et en Europe. Cette étude montre une diminution significative de 69,8 % de l'incidence du zona dans cette population. Le vaccin était généralement bien toléré.

Au terme de la SPS, une partie des sujets (n = 14 270) ont été inclus dans deux études destinées à mesurer la

durée de l'efficacité du vaccin (tableau 4) : la **Short-term persistence substudy (STPS)** [53] et la **Long-term persistence substudy (LTPS)** [54]. Ces études ont permis l'observation des participants et la collecte de données jusqu'à respectivement sept et douze ans après la vaccination. L'étude STPS montre la persistance de l'efficacité du vaccin à cinq ans sur l'ensemble des paramètres étudiés (fardeau de la maladie, incidence du zona et incidence des NPZ), bien que la protection diminue avec le temps et avec l'augmentation de l'âge des sujets. La persistance de l'efficacité du vaccin varie selon l'âge (tableau 4).

Les bénéfices principaux de la vaccination est, chez les plus jeunes, la prévention des cas de zona et, chez les plus âgés, la prévention ou l'atténuation des NPZ. La LTPS a également révélé une réduction de l'incidence du zona, de l'incidence des NPZ et du fardeau de la maladie, mais à un niveau moindre que dans la SPS.

C'est la raison pour laquelle une étude de suivi a été lancée avec des sujets de la SPS. Dans cette étude, des volontaires de la SPS âgés de plus de 70 ans ont reçu une dose de rappel dix ans après la vaccination initiale, avant d'être comparés à des volontaires du même âge recevant leur premier vaccin. Les résultats intermédiaires montrent que les réponses immunitaires sont similaires dans les deux groupes (*Preaud E, Baron-Papillon F, SPMSD, durée de protection de Zostavax®* [16]).

Il apparaît néanmoins que les vaccinations de rappel à un mois ou à trois mois chez les sujets de plus de 70 ans n'augmentent pas la réponse des anticorps au VVZ par rapport à l'injection d'une dose unique du vaccin, et que la persistance des anticorps après douze mois est similaire dans les deux cas [55].

Tableau 4. Persistance de l'efficacité du vaccin par classe d'âge selon les études SPS, STPS et LTPS

	Âge moyen lors de la participation à la SPS	EV zona (95% CI)	EV NPZ (95% CI)
SPS 0.0 – 4.0 yrs	≥ 60 tous âges	51.3% (44.2 – 57.6)	66.5% (66.5 – 79.2)
	60 – 69	63.9% (56 – 71)	65.7% (20 – 87)
	≥ 70	37.6% (25 – 48)	66.8% (43 – 81)
STPS 4.0 – 7.0 yrs	≥ 60 tous âges	39.6% (18.2 – 55.5)	60.1% (<0 – 86.7)
	60 – 69	44.2% (16.2 – 63.0)	80.6% (<0 – 98.0)
	≥ 70	33.1% (<0 – 58.3)	31.3% (<0 – 84.2)
LTPS 7.0 – 10.0 yrs	≥ 60 tous âges	21.1% (10.9 – 30.4)	35.4 (8.8 – 55.8)
	60 – 69	20.2% (6.7 – 32.2)	17.1% (<0 – 48.0)
	≥ 70	22.4% (6.0 – 36.6)	49.7% (15.6 – 72.5)

Sources : Shingles Prevention Study (SPS) [16] ; Short-term persistence substudy (STPS) [53] ; Long-term persistence substudy (LTPS) [54]

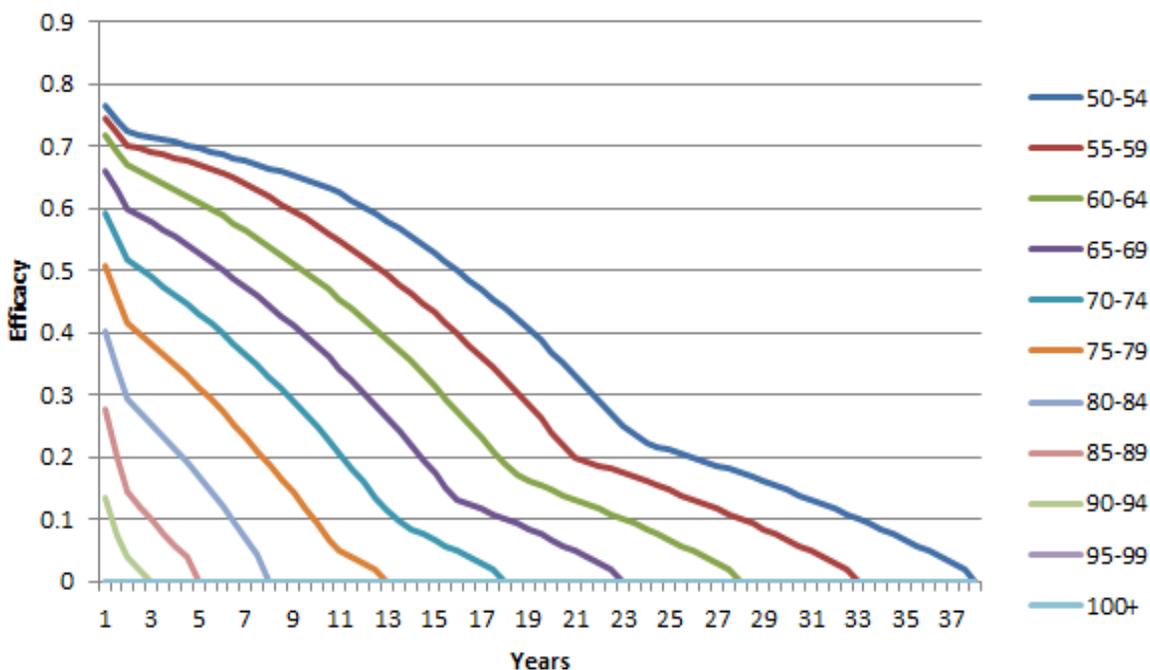
L'efficacité du vaccin contre le zona a aussi été démontrée par **Tseng et coll.** chez des patientes et des patients de plus de 60 ans traités par des médecins de premier recours [56]. Cette étude de cohorte rétrospective révèle

une réduction de 55 % de l'incidence du zona, indépendamment de l'âge lors de la vaccination, du sexe, de l'ethnie ou de la présence de comorbidités.

Une autre étude de cohorte menée par **Tseng et coll.** [26] a révélé une diminution du risque (adj. hazards ratio (HR) : 0,58 ; IC 95 % 0,46–0,73) de zona ophtalmique et d'hospitalisation due au zona chez des personnes de plus de 60 ans vaccinées avant (!) le début d'une chimiothérapie. Si cette étude rétrospective a démontré que le vaccin protège les bénéficiaires contre le zona en cas de chimiothérapie ultérieure, elle est limitée par le fait qu'elle concerne une population de personnes complètement assurées, issue de la même région des États-Unis (Californie du Sud) et suivie durant une courte période.

Outre les données de la littérature, la société SPMSD a fourni le 1^{er} juin 2015 un modèle d'estimation des effets de différentes stratégies de vaccination sur le fardeau de la maladie et les coûts en Suisse. La **figure D** du rapport de modélisation présente les données sur l'efficacité et la durée de protection du vaccin Zostavax® contre le zona par tranche d'âge de cinq ans.

Figure D. **Données sur l'efficacité et la durée de protection du vaccin Zostavax® contre le zona par classe d'âge (Source : Merck durability model, Sanofi Pasteur MSD, 2015)**



Il n'existe pas un nombre suffisant de résultats d'études publiées pour établir l'immunogénicité de Zostavax® pour les sujets de moins de 50 ans.

Une petite étude publiée en 2007 par *Macaladad et coll.* a testé Zostavax® sur 18 sujets sains (âgés de 27 à 69 ans, âge médian 35,5). Les résultats montrent que le vaccin contre le zona est immunogénique et bien toléré, quels que soient les taux d'anticorps initiaux contre le VVZ. Les quatre sujets initialement séronégatifs (âgés de 32 à 36 ans ; âge médian 33,5) ont tous changé de statut, et chez six des treize sujets initialement séropositifs (46,2 %) le titre d'anticorps spécifiques au VVZ a quadruplé six semaines après la vaccination. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été rapporté dans cette étude [57].

Dans une étude menée en 2006, *Diaz et coll.* ont testé 647 sujets sains âgés de 13 à 69 ans (âge médian : 22 ans) avec des schémas à deux doses d'un vaccin expérimental « à titre élevé contre la varicelle » (~50 000 UFP). Aucune réaction clinique indésirable liée au vaccin n'a été signalée dans le groupe des vaccins « à titre

élevé ». L'immunogénicité était similaire à celle d'un groupe témoin de sujets séronégatifs ayant reçu un vaccin standard contre la varicelle [58].

2.6. Impact potentiel de la recommandation du vaccin sur la transmission de pathogènes (p. ex. réduction du taux de portage, remplacement ou résistance à des agents anti-infectieux)

N/A ; voir aussi point 3.3. « Stratégies alternatives »

2.7. Sécurité : taux et sévérité des effets indésirables de la vaccination (EIV), contre-indications, précautions

2.7.1 Sécurité : taux et sévérité des effets indésirables de la vaccination (EIV)

Le vaccin vivant atténué contre le zona est généralement bien toléré. La population étudiée (n = 38 546) dans la Shingle Prevention Study SPS [16] a fait l'objet d'une étude de sécurité [59].

Les effets indésirables les plus courants sont des réactions locales au site d'injection avec, très fréquemment (plus de 1/10 cas), une douleur à la pression, un érythème, une tuméfaction, et fréquemment (entre 1/10 et 1/100 cas) un hématome, un prurit et une chaleur locale. Aucune éruption vésiculaire disséminée liée au vaccin n'a été documentée. Dans les 42 jours suivant la vaccination, l'étude a révélé une hausse significative de cas confirmés de zona dans le groupe placebo (24 cas dans le groupe placebo et 7 dans le groupe vacciné).

Les effets indésirables systémiques les plus communs sont les céphalées. D'autres effets indésirables sont décrits, mais leur fréquence ne peut être estimée et leur association avec le vaccin reste douteuse (lymphadénopathies, réactions d'hypersensibilité, nausées, arthralgies et myalgies).

2.7.2 Contre-indications, précautions

Au vu de ce qui précède, le vaccin vivant atténué contre le zona est en principe contre-indiqué dans diverses situations, à savoir :

- 1) Chez les personnes avec une immunodéficiences primaire ou acquise modérée à sévère (y c. les personnes souffrant de leucémie, d'un lymphome ou de toute autre hémopathie maligne, les personnes atteintes de sida ou sous traitement immunosuppresseur).
- 2) Chez les individus avec une anamnèse d'anaphylaxie à la gélatine ou à la néomycine, ou ayant fait une réaction allergique grave (y c. anaphylactique) à une dose antérieure de vaccin contre la varicelle ou le zona.
- 3) Chez la femme enceinte. Le vaccin contre le zona étant contre-indiqué durant la grossesse, pour les femmes en âge de procréer, le vaccin contre le zona ne peut être administré à moins qu'une grossesse soit exclue (test de grossesse). Le risque engendré par une vaccination accidentelle semble cependant faible. Étant donné que le VVZ *wild-type* n'expose le fœtus qu'à un faible risque, on peut en effet s'attendre à ce que le risque fœtal suite au vaccin vivant atténué soit encore moindre. De plus, il est vraisemblable que les mères recevant le vaccin bénéficient d'une immunité préexistante contre le VVZ, ce qui est supposé limiter la réplication virale et réduire d'autant le risque fœtal. Néanmoins, il est suggéré de respecter un intervalle de quatre semaines entre la vaccination et le début d'une grossesse [60].
- 4) Chez les personnes avec une tuberculose (symptomatique) active non traitée².

Zostavax® ne devrait **pas** être utilisé pour prévenir une infection primaire par le VVZ (varicelle).

² NHS. U.K. 28/7/2015 <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/who-can-have-the-shingles-vaccine.aspx>

2.8. Sécurité dans des populations spécifiques : effets indésirables, contre-indications et précautions

Personnes immunodéprimées

La situation des personnes immunodéprimées est problématique. Comme exposé ci-dessus, il s'agit d'une population à risque de développer un zona sévère, grevé d'une morbidité et d'une mortalité plus importantes, comparables à celles des personnes immunocompétentes de plus de 70 ans. L'administration d'un vaccin vivant atténué est cependant contre-indiquée et devrait être planifiée au moins un mois avant un traitement immunosuppresseur.

Le contrôle du carnet de vaccination constitue un élément essentiel de l'évaluation médicale des personnes immunocompétentes souffrant d'une maladie nécessitant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur dans un avenir proche. Dans la mesure du possible, la vaccination de ces personnes doit être recommandée avant l'initiation du traitement immunosuppresseur, lorsque l'immunité est encore intacte (p. ex. personnes devant bénéficier d'une transplantation d'organes), en principe au moins quatre semaines avant le début de l'immunosuppression [60] [61] [52, 53].

Dans des études sur des personnes non vaccinées atteintes de maladies à médiation immunitaire, l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs a été associée à un risque accru de zona [23].

Cheetham et coll. [62] ont récemment montré, en étudiant une vaste cohorte d'individus immunodéprimés (>14 000 ; entre 2006 et 2009), que les personnes sous traitement immunosuppresseur (moins de 4 semaines avant ou lors de la vaccination) présentaient un risque accru de zona dans les 42 jours suivant la vaccination par rapport aux personnes dont le traitement était « antérieur », c'est-à-dire qui avaient pris des médicaments immunosuppresseurs plus de 4 semaines avant³ (adj. OR 2,99 ; IC 95 % 1,58-5,70). Il s'agit de la première étude publiée à avoir spécifiquement évalué le risque associé à l'usage de médicaments immunosuppresseurs au moment de la vaccination. Les résultats montrent en outre que les personnes prenant de faibles doses de corticostéroïdes sont plus à risque de développer un zona et confirment l'intervalle de quatre semaines proposé avant l'immunosuppression ainsi que la contre-indication du vaccin chez les personnes présentant une immunodéficience modérée à sévère. Les personnes dont le traitement aux agents immunosuppresseurs était « antérieur » représentaient 3,5 % du total de la population éligible pour le vaccin contre le zona dans cette étude (9728 sur 277 358) contre 1,7 % pour les individus « en cours » de traitement (4826 sur 277 358). 550 d'entre eux, à savoir 0,2 %, avaient de fortes doses de corticostéroïdes « en cours », soit moins de quatre semaines avant ou au moment de la vaccination [62].

Les auteurs observent que le développement du zona était dû à la réactivation du VVZ plutôt qu'à la dissémination du VVZ vaccinal. Pour une dissémination du virus vaccinal, la souche Oka devrait migrer vers un dermatome et réapparaître sous la forme d'une éruption de zona dans les 42 jours. Il est donc probable que d'autres mécanismes soient en jeu. Au vu du manque de données concernant la sécurité des vaccins à base de virus vivants chez les personnes prenant des médicaments immunosuppresseurs, cette étude a néanmoins le mérite de fournir des informations sur l'incidence des effets indésirables découlant de la vaccination contre le zona conjuguée avec un traitement immunosuppresseur [62].

Une étude de cohorte menée en 2014 par Tseng et coll. sur 4710 sujets de moins de 60 ans ayant reçu une dose de Zostavax® avant le début d'une chimiothérapie myélosuppressive a révélé une incidence de zona similaire (Cox proportional hazard ratios) à celle d'une cohorte témoin immunocompétente. Les résultats suggèrent que l'immunité est préservée lors d'une chimiothérapie. Au vu de l'incidence élevée de zona dans cette population à haut risque, le taux de protection de 42 % observé dans l'étude correspond à une importante réduction du fardeau de la maladie. La protection ne semble cependant pas couvrir les sujets ayant subi une chimiothérapie peu

³ « Le recours antérieur aux immunosuppresseurs » a eu lieu dans l'année précédant la vaccination, mais s'est arrêté plus de trente jours avant la vaccination.

après le vaccin (dans les 60 jours), bien que la sélection de ce groupe soit fortement biaisée. L'incidence du zona pour les membres de la cohorte vaccinés moins de 30 jours, entre 31 et 59 jours, entre 60 et 180 jours, entre 181 et 365 jours et plus de 365 jours avant le début de la chimiothérapie était respectivement de 26,71 (IC 95 %, 10,01-71,21), 19,01 (IC 95 %, 6,11-59,02), 9,01 (IC 95 %, 4,05-20,05), 12,34 (IC 95 %, 7,31-20,84) et 12,89 (IC 95 %, 10,09-16,47) pour 1000 personnes par an. Dans cette étude, l'efficacité du vaccin était évaluée après le début de la chimiothérapie, en moyenne 2,4 ans après la vaccination. Le taux d'incidence du zona chez les personnes non vaccinées recevant une chimiothérapie était de 22,1 pour 1000 personnes par an (IC 95 %, 20,3-23,9), soit beaucoup plus que le taux chez des personnes immunocompétentes comparables (13,0 [IC 95 %, 12,6-13,3]). Ces résultats fournissent un argument supplémentaire pour vacciner des adultes avec un risque d'immunodéficience dans un futur proche avant que le vaccin ne soit contre-indiqué [26].

Une autre étude de cohorte rétrospective sur des sujets de moins de 60 ans atteints de diverses maladies à médiation immunitaire, dont certains avaient reçu des immunosuppresseurs au moment de la vaccination ou dans les 42 jours suivants, n'a pas révélé de hausse de l'incidence du zona à court terme, mais plutôt une baisse de cette même incidence dans un suivi médian de deux ans [63]. Il conviendrait donc de réévaluer l'approche actuelle consistant à ne pas vacciner les sujets déjà immunodéprimés, car ceux-ci pourraient bénéficier de la vaccination sans souffrir d'effets indésirables graves (cf. aussi point 8 « Questions ouvertes »).

Les **US Centers for disease control and prevention (CDC)** ont publié une **liste** détaillant les conditions spécifiques dans lesquelles la vaccination contre le zona peut être envisagée chez des personnes immunodéprimées [60].

Comme indiqué ci-dessus dans le chapitre 2.5, l'immunogénicité, la sécurité et la tolérabilité de Zostavax® chez les sujets de plus de 50 ans n'ont fait l'objet que de l'étude publiée en 2007 par Macaladad et coll. sur 18 sujets sains (âgés de 27 à 69 ans, âge médian 35,5). Aucun effet indésirable lié au vaccin ni aucune éruption varicelliforme (>50 lésions) confirmée par un laboratoire n'ont été signalés [57].

L'étude menée en 2006 par Diaz et coll. sur 647 sujets sains âgés de 13 à 69 ans (âge médian : 22 ans) avec un vaccin expérimental à concentration élevée (~50 000 UFP) contre la varicelle a établi que le vaccin était généralement bien toléré. Aucune réaction clinique indésirable n'a été rapportée dans le bras concerné par cette étude. Les effets indésirables au site d'injection déclarés dans 70 % des cas étaient généralement légers [58].

En conclusion, le développement d'un **vaccin inactivé** contre le zona pour les personnes immunodéficientes demeure souhaitable (cf. **point 8** « Questions ouvertes » sur les **nouveaux développements de vaccins**).

2.9. Interactions potentielles avec d'autres vaccins

Bien qu'il ait été établi que la vaccination concomitante avec le **vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque 23-valent PPV23** réduit le titre d'anticorps, elle ne semble pas compromettre la protection contre le zona, probablement parce que cette protection résulte de l'immunité cellulaire. L'administration simultanée du vaccin contre le zona et du PPV23 est recommandée par les CDC et la *Food and drug administration* (FDA) pour renforcer les taux d'immunisation dans les groupes-cibles pour lesquels ces vaccins sont recommandés [44] [45].

Le PPV23 n'est actuellement (2015) pas recommandé en Suisse, alors qu'en Australie, l'administration simultanée de Zostavax® et du vaccin polysaccharide contre le pneumocoque n'est pas systématiquement recommandée ; il convient dans la mesure du possible de respecter un intervalle de quatre semaines entre les deux vaccins. Il n'est cependant pas nécessaire de refaire le vaccin lorsque Zostavax® et le vaccin polysaccharide contre le pneumocoque ont accidentellement été administrés en même temps ou dans un intervalle de moins de quatre semaines [64] (www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-24).

Aucune étude n'a été réalisée sur l'administration concomitante du **DTPa**.

L'administration simultanée du **vaccin contre la grippe** à un site d'injection différent est possible.

Sauf pour les vaccins susmentionnés, la littérature relative à l'administration concomitante du vaccin contre le zona et d'autres vaccins est quasiment inexistante.

3 Stratégie de vaccination

3.1. **Recommandations et directives existantes ; déc. 2015** (p. ex. ACIP, OMS, CCMP, AAP, recommandations d'autres pays, conférences de consensus, monographie du produit)

Pays	Âge autorisé	Recommandation		Remboursé ?	
		O/N	Âge / groupes à risque	O/N	
Autriche	≥ 50	oui	≥ 50	?	
Belgique + Pays-Bas		non	--	--	
Allemagne (seulement 3 Länder : Saxe, Mecklenbourg-Poméranie-Occ., Thuringe)		(oui)	(≥ 50)	3 Länder : facultatif (suivant l'assurance maladie)	
France ⁴		oui	65-74 (1 ^{re} année : rattrapage pour les 75-79 ans)	Décision en cours	
Grèce		oui	≥ 60	oui	
Italie (seulement 4 régions : Ligurie, Sicile, Frioul-Vénétie julienne et Vénétie)		(oui)	Ligurie ≥65, patients à risque en Sicile 50-65 + 1 cohorte parmi 65-75, Frioul-Vénétie julienne et Vénétie : « patients à risque » ≥50 ?	(oui)	
Portugal		non	--	--	
Suède		oui	≥ 50	oui	
Reste de la Scandinavie		non	--	--	
Espagne (seulement comme programme-pilote dans 1 région : Castille-et-Léon)		(oui)	Patients de 60-64 ans atteints de MPOC	(?)	
Royaume-Uni ⁵		oui	Recommandé : 70-79	oui : financement par cohorte à 70 ans, et rattrapage à 78 et 79 ans	
Australie		≥ 50	oui	61-79	oui
Canada			oui	≥ 60	oui
États-Unis ⁶			oui	≥ 60	oui
Israël	?	oui	≥ 60	non	
Corée		oui	≥ 60	non	
Japon		?	?	?	

⁴ France : adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

⁵ Recommandations du Royaume-Uni et information pour les professionnels de la santé : www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/357164/PHE_Shingles_advice_for_health_professionals_2014_15_v2_FINAL_approved.pdf

⁶ États-Unis : l'ACIP a réévalué le rapport coût-efficacité du vaccin en août 2014. Selon les modèles, la vaccination à 60 ans préviendrait la plupart des cas de zona (suivie de la vaccination à 70, puis à 50 ans), mais la vaccination à 70 ans préviendrait la plupart des cas de NPZ (suivie de la vaccination à 60 ans, puis à 50).

3.2. Objectifs de la prévention nationale ou internationale (réduction du fardeau de la maladie, contrôle de la maladie, élimination ou éradication de la maladie)

Le but de la recommandation du vaccin en Suisse est de réduire le fardeau de la maladie dans la ou les populations les plus à risque de souffrir d'un zona et de ses principales complications.

3.3. Stratégies pour atteindre l'objectif (p. ex. vaccination sélective ou généralisée, rattrapage), y compris stratégies d'immunisation alternatives et programmes de vaccination

En Suisse, le but est de procéder à une vaccination sélective basée sur la **classe d'âge** (catégorie de recommandation **complémentaire**) des 65 à 79 ans et sur le **statut immunitaire** (catégorie de recommandation **groupe à risque**).

Pour réduire le risque de zona chez les personnes âgées (65-79 ans), une **vaccination recommandée complémentaire** contre le zona semble appropriée, car le vaccin ne peut qu'offrir une protection individuelle contre un risque clairement défini et n'a qu'un effet négligeable sur la circulation du VVZ dans la population. Une vaccination recommandée complémentaire contre le zona devrait permettre de réduire le nombre de cas graves de zona et de complications associées même si leur incidence annuelle globale est modérée et qu'il existe des traitements. La proposition de groupe d'âge définie dans la recommandation complémentaire repose en grande partie sur les résultats d'une étude de modélisation menée par le fabricant du vaccin en avril et mai 2015 sur la base des paramètres disponibles les plus récents, déterminés à l'avance avec le groupe de travail de la CFV (rapport CEA Zostavax® par Sanofi Pasteur MSD, 28 mai 2015). L'étude de modélisation visait à évaluer la diminution des cas de zona et des NPZ ainsi que le rapport coût-bénéfice du vaccin contre le zona pour la Suisse. Le modèle reprenait un ancien modèle suisse de Szucs et coll. (2011) [50] dont la méthodologie avait été mise à jour (tableau 5) pour inclure une nouvelle estimation de la durée d'efficacité du vaccin fondée sur des données à long terme ainsi que des paramètres de base actualisés (démographie, coûts d'hospitalisation, couverture vaccinale présumée). Le modèle comprend des informations des sources suivantes : système de surveillance suisse Sentinella, Office fédéral de la statistique et une étude suisse sur le fardeau de la maladie. Un modèle markovien a été utilisé pour simuler les effets de la vaccination dans la population suisse des plus de 50 ans. Une analyse de sensibilité comprenant des paramètres de base variables a été effectuée. Les principaux résultats figurent dans le **chapitre 4** ci-après.

S'agissant de la **recommandation pour les groupes à risque**, les médecins devraient identifier les personnes **âgées de 50 à 79 ans** susceptibles de présenter une immunodéficience modérée à sévère dans un avenir proche et leur recommander activement de se faire vacciner contre le zona (**Zostavax®**) au moins quatre semaines avant l'immunosuppression. Cette démarche cible en principe des patientes et des patients chez lesquels un traitement immunosuppresseur est prévu à court terme ou présentant une immunodéficience « légère » dont on peut supposer qu'elle dégénèrera vers un état « sévère » à l'avenir (restrictions à l'usage de Zostavax® ; voir les « futures recommandations officielles »)

Elle pourrait aussi s'adresser à des personnes **âgées de 18 à 49 ans**, qui seront immunodéprimées à brève échéance, mais dans cette classe d'âge **Zostavax®** devrait être utilisé **hors étiquette** (Off Label Use). Comme le précise le point 1.4, les personnes faisant face à une immunosuppression imminente ont un risque élevé de souffrir de complications du zona et il est fort probable que la vaccination leur soit bénéfique. Cela dit, ainsi que l'expliquent les points 2.5 et 2.8, les données disponibles concernant l'immunogénicité, la sécurité et la tolérabilité pour cette classe d'âge sont rares, même si les résultats de deux petites études réalisées sont plutôt positifs. On

pourrait toutefois envisager d'administrer aux personnes de 18 à 49 ans non immunes contre le VVZ et présentant un risque futur d'immunosuppression le **vaccin contre la varicelle**. Cette alternative semble valable puisque plusieurs études épidémiologiques montrent une légère baisse des taux d'incidence du zona dans la population ayant reçu le vaccin contre la varicelle [65], même si des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces premières observations.

Tableau 5 : Comparaison entre le modèle de 2015 et le modèle de l'étude de Szucs et coll. de 2011 [50]

Paramètres d'entrée	Nouveau modèle 2015 – Cas de base	Szucs et coll. 2011
Démographie	Données officielles de l'OFS, mises à jour	Données officielles de l'OFS
Incidence zona et NPZ	Système de surveillance suisse Sentinella	Système de surveillance suisse Sentinella
Scores de douleurs zona et NPZ	Gauthier et coll.	Gauthier et coll.
Qualité de vie	Oster et coll.	Oster et coll.
Coûts de prise en charge coûts des patients hospitalisés au CHUV	Michel et coll., additionnés de : Michel et coll.	
Efficacité du vaccin	Oxman et coll.	Oxman et coll.
Durée de l'efficacité du vaccin	Modèle de durabilité de Merck (y c. résultats efficacité vaccin sur données à long terme)	À vie (simple postulat)

Source : Modèle du rapport CEA Zostavax® de Sanofi Pasteur MSD, 28 mai 2015

Le tableau 6 illustre le nombre attendu de cas de zona et de NPZ évités sur une période de 5, 10, 20 ans et à vie, lorsque une stratégie de vaccination est appliquée à la classe d'âge des 65-74 ans ou à celle des 70-79 ans. Les mêmes résultats sont présentés sous forme graphique dans les figures E et F ci-dessous.

Tableau 6. Nombre de cas de zona et de NPZ évités

	Cas de zona évités	Cas de NPZ1 évités	Cas de NPZ3 évités
65-74 ans			
5 ans	1,415	383	343
10 ans	2,478	884	819
20 ans	2,978	1,025	957
À vie	2,930	1,012	946
70-79 ans			
5 ans	1,092	449	412
10 ans	1,623	787	739
20 ans	1,714	815	768
À vie	1,700	811	765

Quoi qu'il en soit, les connaissances sur la sécurité et l'efficacité de Zostavax® chez les personnes immunodéprimées et l'épidémiologie du zona et de ses complications dans ces groupes à risque (18-49 ans) sont plutôt limitées. Le recours hors étiquette à Zostavax® **ne peut donc pas être recommandé** en l'absence d'arguments solides dûment fondés (c.-à-d. notamment en l'absence d'études contrôlées d'efficacité). Ce constat souligne la nécessité de tests cliniques supplémentaires au sein des groupes à risque de moins de 50 ans.

Le tableau 7 montre le nombre de personnes à vacciner (NPV) pour éviter un cas de zona ou un cas de NPZ3 avec trois stratégies de vaccination différentes appliquées aux classes d'âge des 65-74 et des 70-79 ans.

Tableau 7. Nombre de personnes à vacciner (NPV) pour éviter un cas

Classe d'âge et cas évité	NPV - horizon à vie
65-74 ans	
Zona	39
NPZ3	122
70-79 ans	
Zona	54
NPZ3	119

Source : Rapport CEA Zostavax® de Sanofi Pasteur MSD, mai 2015

3.4. Stratégies alternatives et programmes de vaccination pour atteindre l'objectif (à savoir programmes de vaccination sélective ou de base, rattrapages)

Pour le vaccin Zostavax® contre le zona disponible actuellement, la stratégie proposée consiste en deux recommandations sélectives : la première pour une classe d'âge spécifique (**vaccination complémentaire recommandée**), la seconde pour un groupe spécifique, soit des personnes pour lesquelles un traitement immunosuppresseur est prévu dans un futur proche ayant un risque accru de souffrir d'un zona et de ses complications (**vaccination recommandée pour les groupes à risque**).

Les raisons d'émettre une vaccination recommandée complémentaire pour les personnes âgées de 65 à 79 ans sont exposées au point 3.3. Une autre solution pourrait consister à envisager une vaccination recommandée de base, mais l'incidence du zona est relativement faible pour la majorité de la population. De plus, la maladie et ses complications n'entraînent que rarement des séquelles sévères voire la mort, et il existe des options thérapeutiques. De plus, une recommandation de vaccination universelle ne permet pas ou alors à peine d'influencer la circulation du VVZ au sein de la population.

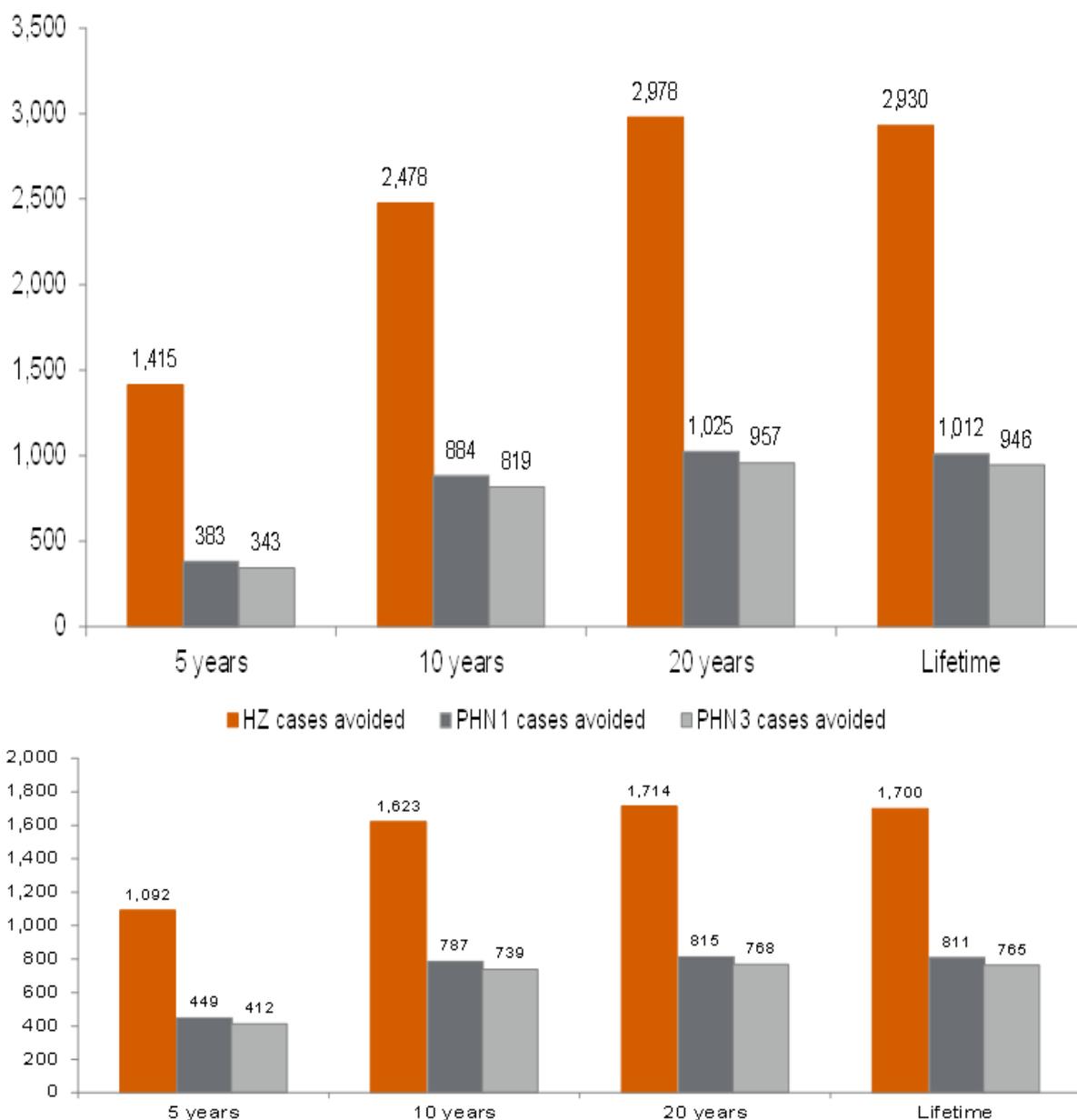
La question des doses de **rappel** (« booster ») du vaccin contre le zona est encore à l'étude, et il est possible que les futurs résultats mènent à des adaptations de la stratégie proposée aujourd'hui.

Une autre solution pour assurer la protection des groupes les plus vulnérables de la population contre les complications liées au zona serait d'introduire une **recommandation de vaccination infantile généralisée contre le virus de la varicelle** (« vaccination de base ») pour tous les enfants en bas âge en Suisse. Théoriquement, si la couverture vaccinale est très élevée à long terme, la transmission du VVZ diminuera, ce qui pourrait non seulement réduire l'incidence de la varicelle et du zona chez les personnes répondant au vaccin, mais, du fait de l'immunité de groupe, aussi chez les personnes non vaccinées ou ne répondant pas au vaccin. D'un autre côté, une telle stratégie pourrait être risquée, puisqu'une baisse de la circulation du VVZ réduirait le « rappel naturel », ce qui pourrait faire augmenter l'incidence du zona dans certains groupes de la population ou en général. Sans compter qu'il n'est pas certain que ce type de stratégie permette d'assurer une protection collective, et donc d'atteindre les objectifs, alors que l'efficacité de la vaccination contre la varicelle est nettement supérieure à 80 % chez les enfants sains et les adultes de moins de 40 ans. Avec un nombre de reproduction de base R_0 d'environ 3-7, le VVZ est hautement transmissible [66]. De plus, les objectifs ne pourraient être atteints qu'à long terme, et seulement si d'autres pays – en Europe – adoptaient une stratégie similaire.

Figures E+F. Cas de zona et de NPZ évités : classes d'âge des 65-74 (en haut) et des 70-79 ans (en bas)

Source des figures E et F ainsi que du tableau 6 : rapport CEA Zostavax® de Sanofi Pasteur MSD, mai 2015

Number of HZ and PHN avoided at 5, 10, 20 years and lifetime



3.5. Programme/système de mise en place de la stratégie : personnel soignant ou médecins, privé ou public, lieux divers (écoles, hôpitaux, cliniques privées)

Le vaccin contre le zona sera administré par des médecins généralistes ou des spécialistes.

Ceux-ci devraient informer leurs patientes et leurs patients âgés de 50 à 79 ans de la recommandation complémentaire de vaccination contre le zona (tranche d'âge 65-79 ans) et de la recommandation pour les groupes à risque (50-79 ans) conformément au Plan de vaccination suisse.

La vaccination devrait être recommandée, discutée et administrée par le généraliste ou le spécialiste compte tenu du statut immunitaire de la personne (en principe au moins 4 semaines avant un traitement immunosuppresseur et selon les recommandations des CDC ; voir les futures recommandations de l'OFSP /de la CFV). En principe, cette

démarche ciblera des individus d'au moins 50 ans non vaccinés et confrontés à brève échéance à un traitement immunosuppresseur.

3.6. Objectifs de chaque stratégie en termes de réduction de l'incidence, des complications, des séquelles et de la mortalité

L'objectif de cette stratégie est de réduire au maximum le fardeau de la maladie, c'est-à-dire de diminuer d'environ 50 % le nombre de cas de zona et de 60 % celui des NPZ pour la recommandation complémentaire selon l'âge.

Il en va de même pour la recommandation pour les groupes à risque (cf. tableau 2.5 de la SPS), bien qu'il n'existe aucune étude à large échelle permettant un report de ces résultats aux personnes immunodéprimées. Dans une cohorte de personnes immunodéficientes, Tseng et coll. (2014) ont fait état d'une protection contre le zona de 42 % [26].

3.7. Objectifs/cibles opérationnels spécifiques en termes de couverture vaccinale pour les différents groupes cibles

S'agissant de la recommandation complémentaire pour les personnes âgées, il n'y a aucun objectif opérationnel en termes de couverture.

S'agissant de la recommandation pour les groupes à risque, l'objectif serait de vacciner un maximum de personnes pour lesquelles le vaccin est recommandé.

4 Coût-efficacité des stratégies

4.1. Coût de chaque stratégie dans la perspective de la société, y compris coûts directs et indirects pour les familles et le système de santé, coûts d'implémentation et d'exécution

Une analyse anglaise du rapport coût-efficacité datant de 2010 révèle que les classes d'âge pour lesquelles un programme de vaccination contre le zona et les NPZ serait le plus rentable au Royaume-Uni sont celles des 60-64 et des 65-69 ans. Il serait impossible d'atteindre cette efficacité avec la population immunocompétente des 50 ans et plus. À noter que, faute de données disponibles, cette analyse n'inclut pas les complications oculaires et neurologiques courantes autres que les NPZ [67]. Il ressort d'un modèle d'étude allemand de 2013 portant sur divers scénarios que la vaccination ayant le meilleur coût-bénéfice semble être celle des individus de 60 ans [68]. Aux Pays-Bas, un modèle de 2010 a montré que le rapport coût-efficacité de la vaccination des personnes de 70 ans était à peine favorable [69].

Une évaluation pharmacoéconomique du vaccin portant sur la prévention du zona et des NPZ en Suisse a été publiée en 2011 [50] et bien résumée par Baron-Papillon et coll. (Sanofi Pasteur MSD) en 2013. L'objectif principal était d'évaluer le rapport coût-bénéfice d'une stratégie de vaccination généralisée contre le VVZ ; il est apparu qu'en Suisse le rapport coût-efficacité d'une stratégie visant à vacciner les personnes âgées de 70-79 ans serait favorable.

Pour ce faire, Szucs et coll. [50] ont utilisé le modèle susmentionné, initialement développé pour l'Angleterre puis adapté à la population suisse. Ce modèle simule l'histoire naturelle du zona et des NPZ ainsi que les effets de la vaccination. Il distingue différents états de santé : la pleine santé, le zona, les NPZ et le décès. La douleur est sous-catégorisée selon son degré de sévérité (légère, modérée et sévère). Il prend enfin en considération le vieillissement de la population. En vaccinant 20 % de la population suisse âgée de 70 à 79 ans, le modèle de Szucs et coll. prédit 3412 cas de zona en moins, 1460 cas de NPZ à trois mois en moins et 885 QALY additionnels sur la vie de la population suisse. Quelque 31, respectivement 73 personnes devraient ainsi être vaccinées pour prévenir un cas de zona et un cas de NPZ. En résumé, cette étude suggère que le rapport coût-bénéfice d'une telle stratégie de vaccination serait favorable seulement pour les personnes de plus de 70 ans en Suisse [70]. Toutefois, cette étude comporte des limitations. En effet, certaines données suisses sont manquantes et ont nécessité l'extrapolation de données européennes. En outre, le modèle utilisé intègre le postulat qu'une dose unique du vaccin contre le zona confère une protection à vie. Or, plusieurs études montrent que l'immunité induite par le vaccin décroît avec le temps et suggèrent qu'un rappel pourrait être nécessaire.

Les mêmes auteurs ont mis en évidence dans une revue de la littérature que sur les onze publications traitant du rapport coût-efficacité dans différents pays, seule une analyse, indiquait un ratio défavorable après la vaccination [70].

Les résultats par classe d'âge d'un modèle d'évaluation du rapport coût-efficacité appliqué par Sanofi Pasteur MSD à la Suisse en 2015 et prenant en considération les coûts de traitement (y c. frais d'hospitalisation) des cas de zona et de NPZ montrent que le rapport coût-efficacité différentiel varie en fonction de l'âge des personnes vaccinées, la meilleure classe d'âge étant celle des 65-79 ans.

5 Acceptabilité des recommandations

5.1. Perception par la population du risque, de la sévérité et de la peur de la maladie, ainsi que de la nécessité de « contrôler » la maladie

Une étude menée par la CVF en 2008 a montré que le zona n'est pas perçu comme un problème de santé majeur, ni par la population ni par les généralistes en milieu ambulatoire [49]. Cependant, l'attitude vis-à-vis du vaccin pourrait avoir changé depuis lors ou pourrait changer avec le vieillissement de la population et la recherche d'une qualité de vie optimale pour les personnes âgées.

5.2. Nécessité/acceptabilité d'une recommandation de prévention ou de « contrôle » de la maladie. Acceptation de la recommandation de vaccination des groupes-cibles par le grand public, les professionnel-le-s de la santé (personnel soignant, médecins, personnel de santé publique) et les autorités politiques

Comme exposé au point 5.1, le zona n'est pas perçu comme un problème de santé majeur, ni par la population ni par les généralistes en milieu ambulatoire. Motiver à la vaccination les personnes âgées impliquerait donc de bonnes informations sur le vaccin et les graves complications potentielles de la maladie (zona ophtalmique, NPZ). L'étude ne précisait pas la manière dont les personnes bien informées sur le point de subir une immunosuppression en raison d'un problème médical et les spécialistes responsables de ces cas percevaient la maladie, mais on peut s'attendre à ce que, dans cette population, l'acceptation du vaccin soit relativement élevée.

En Angleterre, où la vaccination contre le zona est recommandée pour les personnes de 70 ans (avec un programme de rattrapage pour les années suivantes) le rapport de PHE (Public Health England) « Herpes zoster (shingles) immunisation programme 2014/15 » www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/480254/Shingles_annual_14.15.pdf faisait état en 2014 d'une couverture vaccinale de 59 % pour les personnes de 70 ans [71].

5.3. Priorité relative par rapport aux autres recommandations existantes ou potentielles

Faible

6 Faisabilité des recommandations

6.1. Disponibilité du vaccin et approvisionnement à long terme

Selon le fabricant, le vaccin est disponible depuis octobre 2015. La disponibilité et l'approvisionnement du vaccin ne devraient pas poser de problème en cas de recommandation (cf. point 2.2).

6.2. Existence d'un plan opérationnel

Il n'existe aucun plan opérationnel. Étant donné que la vaccination des populations cibles se ferait dans le cadre

de consultations pour un vaccin (p. ex. la grippe pour les personnes à partir de 65 ans) ou de consultations de suivi (personnes sous immunosuppression dans un futur proche) chez un généraliste ou un spécialiste, le niveau de difficulté de la mise en œuvre de la recommandation serait acceptable.

6.3. Intégration d'un nouveau vaccin dans les programmes et plans de vaccination existants

La recommandation sera ajoutée au plan de vaccination existant. Actuellement, deux vaccins sont recommandés à 65 ans : une dose de rappel de dT et le vaccin contre la grippe saisonnière ; c'est l'occasion idéale pour informer de la vaccination complémentaire contre le zona. Pour les personnes dont l'immunosuppression est programmée, il incomberait aux médecins traitants d'y penser et de recommander activement cette vaccination.

6.4. Impacts de la stratégie (y c. rattrapages) sur les centres de vaccination existants et les autres secteurs des soins de la santé (médecins, établissements de soins de longue durée, hôpitaux, écoles professionnelles, etc.)

La charge de travail attendue devrait être faible, car l'information sur le vaccin et son administration seraient intégrées à une visite médicale déjà planifiée.

6.5. Accessibilité de la population cible et niveaux attendus en termes de couverture vaccinale chez les groupes cibles

L'accès aux groupes-cibles devrait être aisé, mais aucun niveau de couverture vaccinale n'est défini. Il est toutefois considéré comme essentiel de répéter aux généralistes l'information sur la vaccination recommandée pour le groupe à risque (« personnes immunosupprimées dans un futur proche »). Dans la pratique, la démarche devrait s'aligner sur les autres recommandations concernant des personnes atteintes de maladies inflammatoires à médiation immunitaire.

6.6. Disponibilité de la documentation appropriée et formulaires de consentement pour la population et les services de soins de santé

Comme pour toutes les vaccinations recommandées, une documentation appropriée sera élaborée.

7 Possibilités d'évaluer les recommandations

7.1. Disponibilité de systèmes d'information permettant de mesurer la couverture (y c. registres de vaccination) et l'utilisation du vaccin, ainsi que la qualité des services de vaccination

Sur demande, les fabricants de vaccins fournissent régulièrement à l'OFSP les chiffres mensuels ou annuels de leurs ventes de vaccin. Pour certaines vaccinations, la couverture vaccinale est mesurée - sur mandat de l'OFSP - pour diverses classes d'âge d'enfants et d'adolescents par l'Université de Zurich (Institut d'épidémiologie, de biosta-

tistique et de prévention) sur la base des données triennales fournies par les cantons suisses. Pour d'autres vaccinations, des études spécifiques sont commandées par l'OFSP, généralement sous forme d'enquêtes, pour mesurer la couverture vaccinale dans certaines populations ou certains groupes à risque. Actuellement, il n'existe aucun système de mesure de la couverture vaccinale ou de l'utilisation du vaccin contre le zona en Suisse. Pour la vaccination complémentaire, un système pourrait être mis en place sur le même modèle que celui pour la grippe, avec une enquête auprès de la classe d'âge concernée par la recommandation. Une telle démarche serait probablement impossible pour la recommandation relative au groupe à risque.

7.2. Disponibilité de systèmes d'information permettant de vérifier la réduction de l'incidence, des complications, des séquelles et de la mortalité de la maladie

En Suisse, ni les cas de zona, ni leurs complications, ni le zona ophtalmique ne doivent être déclarés. De 2002 à 2015, les cas de zona n'ont fait l'objet d'aucune surveillance sentinelle. Il existe toutefois des données à long terme concernant les cas de zona hospitalisés que l'OFS peut fournir par classe d'âge, code ICD-10 (y c. complications du zona) et durée d'hospitalisation.

Grâce au **système suisse de surveillance Sentinella**, les données suivantes sont recueillies dans le cadre d'un projet de surveillance lancé en janvier 2016 :

- a) consultations dues au zona auprès des médecins de premier recours ;
- b) première consultation pour une névralgie post-zostérienne ; et
- c) première consultation pour un zona ophtalmique.

Les **données sur les hospitalisations** peuvent être obtenues auprès de l'OFS.

Ces sources ne fourniront cependant pas de données sur les personnes qui seront immunodéprimées dans un futur proche. La mise en œuvre des recommandations au sein de ce groupe à risque pourrait être évaluée par l'intermédiaire des spécialistes qui suivent ces individus (rhumatologues, oncologues, immunologues, etc.) dans des enquêtes rétrospectives que ces médecins devraient organiser ou dans des études de cohorte communes (p. ex. cohorte suisse sur le lupus, cohorte suisse sur l'arthrite rhumatoïde).

7.3. Disponibilité de systèmes d'information permettant de vérifier et d'évaluer les effets indésirables de l'administration du vaccin

En vertu de la législation suisse, les médecins sont tenus d'annoncer à Swissmedic les cas suspectés d'effets indésirables d'une vaccination (EIV) « graves » ou « non graves mais non mentionnés sur la notice d'emballage ». De plus, toute personne peut annoncer des EIV suspectés et Swissmedic recommande fortement la déclaration d'EIV « non graves et mentionnés sur la notice d'emballage ».

8 Questions ouvertes

8.1. Incertitudes significatives concernant les effets du vaccin ou des conséquences de la recommandation

Les données actuelles suggèrent que la protection dépend de l'âge au moment de l'administration et du temps écoulé depuis la vaccination (tableau 4). Il n'existe en outre pas de recommandation du fabricant concernant une vaccination de rappel, bien que la question soit en cours d'examen [72]. L'acceptation relativement limitée de la part des médecins relevée dans l'évaluation précédente (2010) pourrait ne pas avoir changé, ce qui impliquerait la nécessité d'une bonne information pour sensibiliser aux bénéfices du vaccin.

Plusieurs questions ouvertes demeurent quant aux personnes immunodéprimées dans un futur proche (y c. celles de moins de 50 ans), notamment comment les groupes à risque de présenter des effets indésirables suite à une vaccination avec un vaccin vivant sont définis. Selon les CDC, un certain nombre de personnes souffrant d'immunodéficience sont considérées comme des bénéficiaires potentielles en raison de données de sécurité acceptables (cf. voir les « futures recommandations de l'OFSP/ de la CFV »).

De plus, les résultats de l'étude menée en 2012 par Zhang J et coll. [54] suggèrent que les sujets déjà immunodéprimés pourraient bénéficier de la vaccination sans souffrir d'effets indésirables graves. Il conviendrait donc de réévaluer l'approche actuelle consistant à ne pas vacciner les sujets déjà immunodéprimés, surtout si le vaccin inactivé est commercialisé (cf. ci-dessous point 8.2). À ce jour, aucune étude clinique n'a été menée avec ce vaccin expérimental sur des personnes immunodéprimées.

Par ailleurs, la durée de protection de la vaccination avec Zostavax® est inconnue en ce qui concerne les personnes qui seront immunodéprimées dans un futur proche, et l'efficacité à long terme de Zostavax® n'a pas encore été évaluée pour les personnes de moins de 50 ans, une limitation qu'il convient de prendre en compte lors de l'utilisation hors étiquette. À l'exception de deux études plutôt restreintes [57, 58], il en va de même pour la sécurité et l'efficacité à long terme.

8.2. Projets de recherche en cours et planifiés dans les domaines du développement d'un vaccin, de l'immunogénicité, de l'efficacité et de la sécurité

A l'Université du Colorado (Denver), une étude est actuellement en cours sur la sécurité, la tolérabilité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Zostavax® administrée ≥ 10 ans après une première dose en comparaison avec une première dose de Zostavax® <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245751> "Current version of study NCT01245751 on ClinicalTrials.gov".

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo visant à évaluer la sécurité et la tolérabilité de V212 (un vaccin inactivé) en cas d'administration à des adultes présentant une tumeur maligne solide (TMS) ou une hémato-pathie maligne (HM) et à déterminer si V212 réduit l'incidence du zona chez les adultes avec une TMS ou une HM par rapport au bras placebo est en cours chez Merck Sharp Dohme Corp., aux États-Unis (<http://clinical-trials.gov/show/NCT01254630>).

Dans une étude publiée en 2015, Cheetham et coll. ont observé une incidence du zona légèrement supérieure chez les personnes ayant reçu un médicament immunosuppresseur dans les 42 jours suivant la vaccination contre le zona. Les auteurs remarquent que cette réaction s'explique davantage par la réactivation du VVZ que par la dissémination du vaccin contenant la souche Oka du virus. Le rôle du vaccin contre le zona en tant que déclencheur potentiel d'une réactivation naturelle du VVZ reste flou [62].

Nouveau vaccin (inactivé) sous-unitaire (subunit) contre le zona de GSK :

Une étude de phase I / II contrôlée a révélé une bonne tolérance, un profil sécuritaire cliniquement acceptable et une bonne immunogénicité à un vaccin contenant une sous-unité de glycoprotéine recombinante E mélangée à l'adjuvant AS01B dans une population d'adultes âgés immunocompétents [57]. En 2015, Lal H et coll. ont publié les résultats d'une étude randomisée contrôlée de phase III menée dans 18 pays parmi des adultes d'un certain âge (≥ 50 ans). Les participants ont reçu deux doses intramusculaires du vaccin sous-unitaire ou du placebo à deux mois d'intervalle. Globalement, l'efficacité du vaccin contre le zona après un suivi moyen de 3,2 ans était de 97,2 % (IC 95 %, 93,7-99,0 ; $P < 0,001$). Elle oscillait entre 96,6 % et 97,9 % pour toutes les classes d'âge (50-59, 60-69, ≥ 70 ans) [73]. Ce vaccin étant inactivé, on peut partir du principe qu'il est également sûr pour les personnes qui seront immunodéprimées dans un futur proche, mais il n'a pas encore été testé sur ce groupe.

Par ailleurs, une étude randomisée, contrôlée, multicentrique publiée récemment sur un vaccin atténué par la

chaleur a démontré son immunogénicité et sa sécurité chez des personnes immunodéprimées (avec une hémopathie maligne, une tumeur maligne solide ou un VIH) [58].

9 Équité de la recommandation

9.1. Équité d'une nouvelle recommandation y compris accessibilité et gestion des coûts pour les groupes cibles les plus vulnérables

En vertu de l'autorisation accordée par Swissmedic, seuls les individus de plus de 50 ans peuvent recevoir le vaccin Zostavax®. Les personnes qui seront immunodéprimées dans un futur proche de moins de 50 ans ne devraient donc en principe pas être vaccinées avec ce produit.

De même, bien qu'il soit autorisé par Swissmedic, le vaccin ne sera pas recommandé pour les personnes de plus de 80 ans. Aussi, les recommandations proposées pourraient-elles être considérées par certaines personnes comme « injustes ». On peut partir du principe que l'accès équitable à la vaccination contre le zona sera garanti pour toutes les personnes pour lesquelles la vaccination sera recommandée, sous réserve de son remboursement par l'assurance maladie obligatoire régie par la LAMal.

10 Considérations légales

10.1. Considérations légales concernant l'utilisation du vaccin (c.-à-d. divergeant des recommandations du fabricant).

Information professionnelle du Compendium suisse des médicaments® concernant Zostavax® : <http://compendium.ch/mpro/mnr/19160/html/fr>

Les recommandations de vaccination de l'OFSP et de la CFV peuvent diverger des indications figurant dans l'information de prescription approuvées officiellement et ainsi conduire à une utilisation hors étiquette (Off Label Use) du vaccin concerné. Pour les médecins, le principe de la « liberté thérapeutique » est difficile à appliquer dans les domaines de la prévention et des programmes de vaccination financés par l'État.

La mise en œuvre d'une recommandation de vaccination pour **des personnes de moins de 50 ans qui seront immunodéprimées dans un futur proche** pourrait être efficace pour réduire le fardeau de la maladie (voire les coûts) dans cette population spécifique, elle est aussi susceptible de donner lieu à des poursuites judiciaires en cas d'échec du vaccin ou d'EIV graves. Toute utilisation hors étiquette devrait se conformer à l'**article sur l'utilisation hors étiquette** des vaccins **publié dans le Bulletin OFSP de mars 2015** « Recommandations de vaccination de l'OFSP qui impliquent une utilisation hors étiquette : explications et implications pour les médecins traitants » [74]. En principe, les médecins qui respectent ces recommandations ne peuvent pas être poursuivis en justice si, après avoir tenu compte de la situation individuelle de chaque patiente ou patient, ils agissent conformément au devoir de diligence médical et dans le respect des règles reconnues des sciences médicales. L'obligation d'annoncer les cas d'EIV graves suspectés ou inattendus devrait être respectée ; en cas de problème, les règles de responsabilité usuelles s'appliquent.

11 Conformité de la recommandation

11.1. Conformité des recommandations avec celles prévues ou planifiées dans d'autres pays

Bien que les recommandations varient légèrement d'un pays à l'autre (classes d'âge), elles préconisent toutes la vaccination pour les personnes âgées.

Actuellement, il n'existe aucune recommandation nationale en faveur de personnes qui seront immunodéprimées dans un futur proche ou de groupes à risque autres que ceux définis par l'âge. Le vaccin contre le zona est recommandé dans trois régions d'Italie (Sicile, Frioul-Vénétie julienne, Vénétie) pour les « personnes à risque » âgées de 50-65 ans et dans une région d'Espagne (Castille-et-Léon), sous forme de programme pilote, pour les personnes de 60-64 ans atteintes de MPOC.

Cf. tableau sous point 3.1. (Recommandations et directives existantes).

12 Références

- 1 Kilgore PE, Kruszon-Moran D, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *Journal of medical virology* 2003;2003(70 Suppl 1):S111-8.
- 2 Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;2010(51(2)):197–213.
- 3 Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New England Journal Med* 2007;2007(356(13)):1338–43.
- 4 Meylan P, Gerber S, Kempf W, Nadal D, Swiss Herpes Management Forum. [Swiss recommendations for the management of varicella-zoster virus infections]. *Revue medicale suisse* 2007;2007(3(125)):2116–22.
- 5 Johnson RW, Bouhassira D, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC medicine* 2010;8:37. 10.1186/1741-7015-8-37.
- 6 Gilden D. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of internal medicine* 2011;2011(269(5)):496–506.
- 7 Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;2008.
- 8 Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2009;200(7):1068–77. 10.1086/605611.
- 9 Weinberg A. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *The Journal of infectious diseases* 2010;2010(201(7)):1024–30.
- 10 Aldaz P, Diaz JA, Loayssa JR, Dronda MJ, Oscariz M, Castilla J. [Herpes zoster incidence in diabetic patients]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*;2013(36(1)):57–62.
- 11 Chen JY, Chang CY, Lin YS, Hu ML. Nutritional factors in herpes zoster, postherpetic neuralgia, and zoster vaccination. *Population health management* 2012;2012(15(6)):391–7.
- 12 Zhang JH. Association of physical trauma with risk of herpes zoster among Medicare beneficiaries in the United States. *The Journal of infectious diseases* 2013.
- 13 Schmader KE. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *Journal of the American Geriatrics Society* 1990;1990(38(11)):1188–94.
- 14 Irwin MR, Levin MJ, 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. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56(8):1085–93. 10.1093/cid/cis1208.
- 15 Donahue JG, Choo PW, et al.. The incidence of herpes zoster. *Archives of internal medicine* 1995;1995(155(15)):1605–9.
- 16 Oxman MN, Levin MJ, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *The New England journal of medicine* 2005;352(22):2271–84. 10.1056/NEJMoa051016.
- 17 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. *The Journal of infectious diseases* 2008;197(6):825–35. 10.1086/528696.
- 18 Pinchinat S., Cebrián-Cuenca A.M. et al.. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Disease* 2013.
- 19 Ultsch B. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Disease* 2012;2012.

- 20 Leung J, Harpaz R et al.. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- 21 Forbes HJ. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*.
- 22 Wolfe F. et al. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology*.
- 23 Strangfeld A, Listing J., et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF-alpha Agents. *JAMA*;2009.
- 24 Smitten AL, Choi HK, , et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*.
- 25 Manzi S, Kuller LH, et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*.
- 26 Tseng HF. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;2014(59(7)):913–9.
- 27 Habel LA, Ray GT et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention a publication of the American Association for Cancer Research, co-sponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2013;22(1):82–90. 10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
- 28 Luby JP, Ramirez-Ronda C et al.. A longitudinal study of varicella-zoster virus infections in renal transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 1977;1977(135(4)):659–63.
- 29 Rand KH, Rasmussen LE, et al.. Cellular immunity and herpesvirus infections in cardiac-transplant patients. *New England Journal Med* 1977;1977(296(24)):1372–7.
- 30 O'Connor KM, Paauw DS. Herpes zoster. *The Medical clinics of North America* 2013;97(4):503-22, ix. 10.1016/j.mcna.2013.02.002.
- 31 Hillebrand K, Bricout H, et al.. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *The Journal of infection* 2015;70(2):178–86. 10.1016/j.jinf.2014.08.018.
- 32 Dworkin RH, Johnson RW, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;2007(44 Suppl 1):S1-26.
- 33 Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1995(39(7)):1546–53.
- 34 Tyring S, Barbarash RA, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Annals of internal medicine* 1995;123(2):89–96.
- 35 Thakur R. Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach. *The Journal of family practice* 2012;2012(61(9 Suppl)):S9-15.
- 36 Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*. 1999;1999(79(2)):231–52.
- 37 Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology* 1996;1995.
- 38 Helgason S, Petursson G, et al.. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ (Clinical research ed.)* 2000;2000(321(7264)):794–6.
- 39 van Hoek, A J, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009;27(9):1454–67. 10.1016/j.vaccine.2008.12.024.
- 40 Gil A, Gil R, Alvaro A, et al. Burden of herpes zoster requiring hospitalization in Spain during a seven-year period (1998-2004). *BMC Infectious Disease* 2009;2009(9):55.

- 41 Giallorete LE, Merito M, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infectious Disease* 2010;2010(10):230.
- 42 Mahamud A, Marin M, et al. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;2012(55(7)):960–6.
- 43 Brisson M, Edmunds WJ, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol. Infect.* 2001;2001(127(2)):305–14.
- 44 Hope-Simpson R. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58:9–20.
- 45 de Melker H, Berbers G, Hahne S, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;2006(24(18)):3946–52.
- 46 Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol. Infect.* 2005;2005(133(2)):245–53.
- 47 Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *Journal of general internal medicine* 2005;20(8):748–53. 10.1111/j.1525-1497.2005.0150.x.
- 48 Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol. Infect.* 137(1);2009:38–47.
- 49 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Impfung gegen Herpes zoster: keine Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan. *BAG Bulletin*; 2010.
- 50 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. *Human vaccines* 2011;7(7):749–56. 10.4161/hv.7.7.15573.
- 51 Oxman MN. Vaccination to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Human vaccines* 2007;2007(3(2)):64–8.
- 52 Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54(7):922–8. 10.1093/cid/cir970.
- 53 Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(10):1320–8. 10.1093/cid/cis638.
- 54 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60(6):900–9. 10.1093/cid/ciu918.
- 55 Vesikari T, Hardt R, 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. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(4):858–64. 10.4161/hv.23412.
- 56 Tseng HF, Smith N, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305(2):160–6. 10.1001/jama.2010.1983.
- 57 Macaladad N. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine*.
- 58 Diaz Clemente. Safety, tolerability, and immunogenicity of a two-dose regimen of high-titer varicella vaccine in subjects ≥13 years of age. *Vaccine* 2006, Nov 17 [updated 2006 Nov 17].
- 59 Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2010;152(9):545–54. 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00004.

- 60 Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and mortality weekly report* 2008;2008(57(RR-5)):1–30.
- 61 Danzinger-Isakov L, Kumar D, Practice ASTIDCo. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *American journal of transplantation* 2009;2009(9 Suppl 4):S258-62.
- 62 Cheetham TC, Marcy SM, Tseng H, et al. Risk of Herpes Zoster and Disseminated Varicella Zoster in Patients Taking Immunosuppressant Drugs at the Time of Zoster Vaccination. *Mayo Clinic proceedings* 2015, 2015:865–73 [updated 2015].
- 63 Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43–9. 10.1001/jama.2012.7304.
- 64 Australian Government. Department of Health. *The Australian Immunisation Handbook 10th Edition: (updated June 2015); 2015.*
- 65 Goldman GS. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data.
- 66 Poletti P, Melegaro A, et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PloS one* 2013;8(4):e60732. 10.1371/journal.pone.0060732.
- 67 Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost effectiveness and resource allocation* 2010;2010(8):7.
- 68 Ultsch B. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Services Research*;2013(13):359.
- 69 van Lier A, van Hoek, Albert Jan, Opstelten W, Boot HJ, de Melker, Hester E. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Services Research* 2010;10:237. 10.1186/1472-6963-10-237.
- 70 Szucs TD, Pfeil AM. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics* 2013;2013(31(2)):125–36.
- 71 Public Health England. Herpes zoster (shingles) immunisation programme 2014/2015: Report for England 2015, Nov. 2015 [updated Nov. 2015].
- 72 Préaud E, Baron-Papillon F. Zostavax® duration of protection. SPMSD intern note; 2013 [updated 2013 Dec 5].
- 73 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *The New England journal of medicine* 2015;372(22):2087–96. 10.1056/NEJMoa1501184.
- 74 Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Impfempfehlungen des BAG, welche einen Off-label Use beinhalten: Erklärungen und Bedeutung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte.* BAG Bulletin. Bern; 2015.