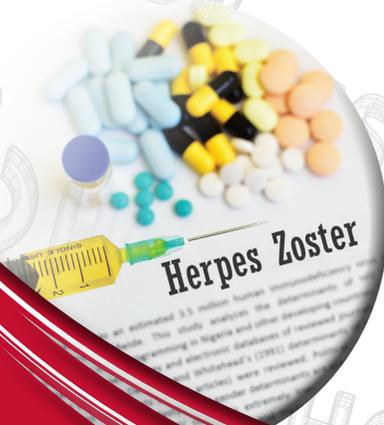




**Conseil  
Supérieur de la Santé**

**VACCINATION CONTRE  
L'HERPÈS ZOSTER VIRUS  
(ZONA)**

**JUILLET 2017  
CSS N° 9209**



**.be**

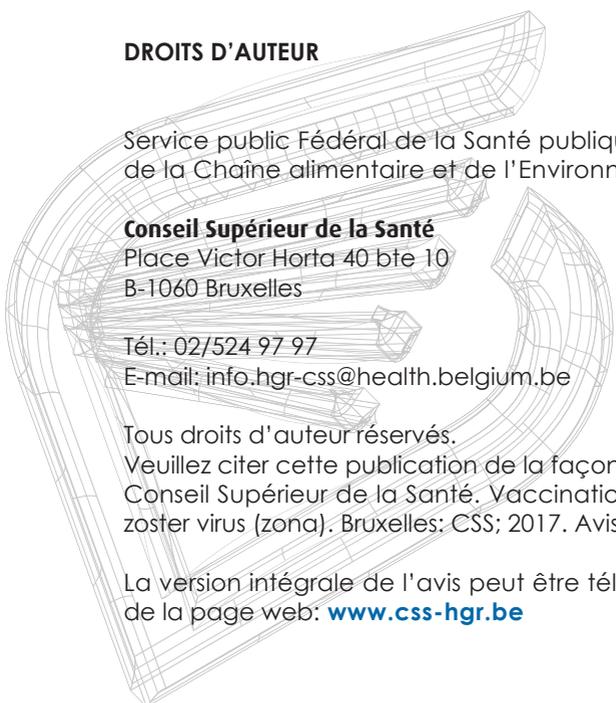


**Conseil  
Supérieur de la Santé**

## **VACCINATION CONTRE L'HERPÈS ZOSTER VIRUS (ZONA)**

**JUILLET 2017  
CSS N° 9209**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of herpes zoster infections in the Belgian population. This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against Herpes Zoster (Shingles).



## DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité  
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

### **Conseil Supérieur de la Santé**

Place Victor Horta 40 bte 10  
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be)

Tous droits d'auteur réservés.

Veuillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'herpès  
zoster virus (zona). Bruxelles; CSS; 2017. Avis n° 9209.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir  
de la page web: [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)

Cette publication ne peut être vendue



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9209**

### **Vaccination contre l'herpès zoster**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of herpes zoster infections in the Belgian population.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against Herpes Zoster (Shingles)..

Version validée par le Collège de  
Juillet 2017 <sup>1</sup>

## **Introduction**

### **I Introduction**

Le virus varicelle-zona (VZV - varicella-zoster virus) est responsable de deux syndromes cliniques différents.

La primo-infection par le VZV provoque la varicelle, une maladie infectieuse de la peau courante chez l'enfant. Plusieurs formules de vaccins sont disponibles sur le marché belge (monovalents et composés) contre la primo-infection par le VZV. En matière de prévention des primo-infections par le VZV chez l'enfant, nous renvoyons à l'avis no 9212 du Conseil supérieur de la santé (CSS).

Le VZV peut se réactiver après plusieurs décennies et provoquer l'herpès zoster (HZ, zona ou ceinture de feu). Cette douloureuse affection cutanée locale ou généralisée touche principalement les personnes âgées. Près d'un tiers de la population connaîtra un épisode d'herpès zoster. La névralgie post-herpétique (NPH) est une complication de l'herpès zoster pouvant être à l'origine de plusieurs mois, voire plusieurs années de douleurs chroniques et dont l'incidence augmente avec l'âge.

Actuellement, un seul vaccin à virus vivant atténué contre l'herpès zoster est enregistré en Belgique : Zostavax® (MSD). GSK a également développé un vaccin inactivé contre l'herpès zoster : Shingrix®. Toutefois, ce vaccin n'a pas encore été enregistré en Belgique.

Le présent avis contient les recommandations du CSS quant à l'utilisation du vaccin contre l'herpès zoster à des fins de prévention de l'herpès zoster et de la névralgie post-herpétique.

<sup>1</sup> Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

## II Recommandations et schéma vaccinal

- En Belgique, l'herpès zoster (HZ) est associé à une charge de morbidité considérable. Par ailleurs, l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. C'est pour ces raisons que le CSS recommande que le vaccin Zostavax® soit envisagé pour les personnes de plus de 65 ans.
- Une certaine incertitude règne encore quant à la tranche d'âge pour laquelle le vaccin serait le plus opportun, mais la vaccination peut être envisagée à l'échelle individuelle. Les avantages d'un plan de vaccination à l'échelle de la population méritent quelques éclaircissements.
- La vaccination doit s'effectuer au moyen d'une seule dose de Zostavax®. À l'heure actuelle, aucune donnée ne justifie l'administration d'une seconde dose.
- Les personnes ayant des antécédents d'herpès zoster souffrant de pathologies chroniques (le diabète, une insuffisance rénale chronique, la BPCO, une AR...) peuvent être vaccinées, à moins que la pathologie sous-jacente constitue une contre-indication. C'est le cas par exemple chez les patients atteints d'immunodéficience cellulaire.
- Il a été démontré que chez les personnes âgées de 50 à 79 ans, le vaccin à virus vivant atténué assurait une protection partielle contre l'herpès zoster (efficacité du vaccin [Vaccin Efficacy, VE] : 52 %) et la NPH (VE : 67 %) pendant 5 ans. Dans les faits, la protection assurée par le vaccin diminue progressivement sur une période de 10 ans. Aucune donnée ne sont encore disponibles quant à l'efficacité du vaccin après l'âge de 80 ans.
- Zostavax® ne peut être utilisé pour soigner la phase aiguë de l'herpès zoster, ni à des fins de prévention de la NPH en cas d'herpès zoster aigu, ni pour traiter la NPH. Il n'est pas nécessaire de contrôler si le patient a déjà contracté la varicelle ni d'effectuer des tests sérologiques pour déterminer l'immunité du patient contre la varicelle avant l'administration de Zostavax®.

Les présentes recommandations feront l'objet d'une révision dès que d'autres vaccins seront disponibles sur le marché ou si des données complémentaires relatives à l'efficacité du vaccin venaient à être publiées.

Compte tenu de tous les éléments de preuve à disposition, le CSS recommande que la vaccination de toutes les personnes âgées de 65 à 79 ans contre l'herpès zoster puisse être envisagée. En cas de traitement par immunosuppresseurs, le vaccin peut être envisagé dès 50 ans, si possible, au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.

### Effets secondaires

Le vaccin à virus vivant atténué (Zostavax®) est sûr. Les effets secondaires rapportés sont minimes et se limitent au site de l'injection. Des maux de tête font également partie des effets systémiques observés.

Pour une description détaillée des effets secondaires du vaccin Zostavax®, nous renvoyons à la notice de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) ainsi qu'au Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP).

<https://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices>  
[http://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=20636&trade\\_family=30429](http://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=20636&trade_family=30429)

## Mots clés et MeSH *descriptor terms*<sup>2</sup>

| MeSH terms*            | Keywords               | Sleutelwoorden            | Mots clés                 | Schlüsselwörter           |
|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Vaccine                | Vaccine                | Vaccin                    | Vaccin                    | Impfstoff                 |
| Adults                 | Adults                 | Volwassenen               | Adultes                   | Erwachsene                |
| Herpes zoster          | Herpes zoster          | Herpes zoster             | Herpes zoster             | Herpes Zoster             |
| Postherpetic neuralgia | Postherpetic neuralgia | Postherpetische neuralgie | Névralgie post-herpétique | Postherpetische Neuralgie |

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>2</sup> Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

## TABLE DES MATIERES

|      |                                                              |    |
|------|--------------------------------------------------------------|----|
| I    | Introduction.....                                            | 1  |
| II   | Recommandations et schéma vaccinal.....                      | 2  |
| III  | Méthodologie.....                                            | 5  |
| 1    | Herpès zoster.....                                           | 6  |
| 1.1  | L'infection.....                                             | 6  |
| 1.2  | Caractéristiques cliniques de la varicelle et de la NPH..... | 6  |
| 1.3  | Épidémiologie.....                                           | 7  |
| 1.4  | Le traitement de l'herpès zoster.....                        | 10 |
| 1.5  | Prévention de la transmission du VZV.....                    | 10 |
| 2    | Vaccins.....                                                 | 11 |
| (a)  | Zostavax® (MSD).....                                         | 11 |
| 2.1  | Composition et conservation.....                             | 11 |
| 2.2  | Mode d'administration et posologie.....                      | 12 |
| 2.3  | Co-administration.....                                       | 12 |
| 2.4  | Efficacité clinique.....                                     | 12 |
| 2.5  | Immunogénicité de Zostavax®.....                             | 16 |
| 2.6  | Contre-indications, précautions et co-administration.....    | 16 |
| 2.7  | Effets indésirables.....                                     | 19 |
| (b)  | Shingrix® (GSK).....                                         | 20 |
| V    | CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....                          | 22 |
| 1.1  | Synthèse.....                                                | 22 |
| 1.2  | Recommandations quant à l'utilisation de Zostavax®].....     | 22 |
| VI.  | REFERENCES.....                                              | 24 |
| VII. | COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....                        | 28 |

### III Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en dermatologie, épidémiologie, infectiologie, médecine gériatrique, vaccinologie, médecine générale, algologie étaient représentées.

Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Les recommandations sont basées sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation par le groupe de travail, le Collège a validé les recommandations en dernier ressort.

### IV Elaboration et argumentation

#### Abréviations

|                      |                                                                                       |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| AIDS                 | Acquired ImmunoDeficiency Syndrome                                                    |
| AR                   | Arthrite rhumatoïde                                                                   |
| BOI                  | Burden Of Illness, Charge de morbidité                                                |
| CMI                  | Cell Mediated Immunity, Immunité à médiation cellulaire                               |
| COPD                 | Chronic Obstructive Pulmonary Disease                                                 |
| CSS                  | Conseil supérieur de la santé                                                         |
| DIC                  | Disseminated Intravascular Coagulation, Coagulation intravasculaire disséminée        |
| gpELISA              | Glycoprotein Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Dosage d'immunosorption liée à enzyme |
| HAS                  | Haute Autorité de Santé                                                               |
| HIV                  | Human Immunodeficiency Virus, Virus d'Immunodéficience Humaine                        |
| HZ                   | Herpès zoster                                                                         |
| INF $\gamma$ ELISPOT | INterFeron $\gamma$ Enzyme-Linked Immunospot                                          |
| NPH                  | Névralgie post-herpétique                                                             |
| NSAID                | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, médicament non stéroïdien anti-inflammatoire    |
| PCR                  | Polymerase Chain Reaction, Réaction en chaîne de la polymérase                        |
| QALY                 | Quality-Adjusted Life Year                                                            |
| RCF                  | Responder Cell Frequency                                                              |
| SNC                  | Système nerveux central                                                               |
| VE                   | Vaccine efficacy, efficacité du vaccin                                                |
| VZV                  | Virus Varicelle-Zona                                                                  |

## 1 Herpès zoster

### 1.1 L'infection

La majorité de la population adulte (95 %) a déjà contracté le VZV (Kogore et al., 2003). Au cours de la primo-infection, l'éruption cutanée typique de la varicelle se développe après la phase virémique. Le VZV migre ensuite de manière rétrograde le long des terminaisons nerveuses sensorielles vers les nerfs des ganglions de la racine dorsale, où il demeure latent (1 à 7 % des ganglions de la racine dorsale sensorielle contiennent le VZV latent à raison de < 10 copies génomiques / cellule) (Arvin, 1996 ; Wang et al., 2005). La réactivation du virus peut causer la production de virions intacts, qui migrent le long des terminaisons nerveuses et se disséminent au niveau de la peau. L'herpès zoster provoque généralement une douleur, suivie d'une éruption vésiculaire, répartie sur le dermatome du nerf sensoriel concerné (Arvin, 2005). Bien que les facteurs de réactivation du virus ne soient pas tout à fait connus, l'immunité à médiation cellulaire (CMI) joue un grand rôle protecteur. Il est supposé que la CMI est maintenue à niveau contre le VZV par l'intermédiaire d'une réactivation subclinique endogène du virus et de sa relance en cas de contact avec une personne porteuse d'une primo-infection exogène au VZV (Hayward et al., 1991 ; Thomas et al., 2002). Il n'existe qu'un seul sérotype du VZV, pourtant, plusieurs génotypes témoignent d'une ségrégation géographique et d'une recombinaison (Oxman et al. ; 2010).

### 1.2 Caractéristiques cliniques de la varicelle et de la NPH.

La gravité des épisodes de varicelle n'est pas la même à tout âge : chez les enfants et les jeunes adultes, les infections sont moins graves.

La varicelle commence généralement par des prodromes pouvant se manifester plusieurs jours à plusieurs semaines avant l'éruption cutanée caractéristique de la maladie. Parmi les symptômes figurent maux de tête, photophobie, inconfort, et, moins fréquemment, de la fièvre. Des sensations anormales et une douleur d'une intensité variable au niveau de la peau sont également fréquentes. Le patient peut ressentir une douleur lancinante, pointue, sourde, brûlante. Les personnes de moins de 30 ans ressentent rarement une douleur lors de la phase prodromale, contrairement à la majorité des patients atteints d'herpès zoster de plus de 60 ans. Une hypersensibilité au toucher, une douleur provoquée par des stimulus mineurs et des démangeaisons intenses sont fréquemment observées également (Gilden et al., 1991). La maladie se limite rarement à ces symptômes sans éruption cutanée évidente (*zoster sine herpette*) (Gilden et al., 1992).

L'herpès zoster se manifeste généralement sous la forme d'une éruption cutanée unilatérale, qui ne dépasse pas la ligne médiane et se limite à un ou deux dermatomes (habituellement au niveau thoracique, cervical ou ophtalmique). L'éruption évolue d'un érythème maculo-papulaire vers des vésicules claires groupées, qui deviennent des pustules, et s'ulcèrent avant de former des croûtes. L'éruption cutanée provoquée par l'herpès zoster s'étend généralement de 7 à 10 jours, la guérison complète survenant 2 à 4 semaines plus tard (Rogers et al., 1971). La surinfection du site de l'éruption par des bactéries de la peau est également possible (Gnann et al., 2002).

Une des complications fréquentes d'une infection à l'herpès zoster est la NPH, provoquée par une atteinte neuronale induite par le virus. La NPH est définie en fonction de la durée de la douleur, qui persiste au moins 30 jours après l'éruption cutanée provoquée par l'herpès zoster. La névralgie post-herpétique peut provoquer une douleur d'une intensité variable pendant plusieurs semaines à plusieurs années. La moitié des patients éprouvent une douleur invalidante pratiquement tous les jours, qui peut durer plusieurs minutes ou être constante. La NPH peut profondément affecter le bien-être physique et psycho-social (Katz et al., 2004). Parmi les facteurs de risques au développement de la NPH en cas d'herpès zoster figurent l'âge, l'intensité de la douleur avant et pendant l'épisode d'herpès zoster, l'ampleur de l'éruption cutanée provoquée par le virus, l'atteinte ou non des nerfs trijumeaux et ophtalmiques, et la virémie (Jung et al., 2004).

Dans 10 à 15 % des cas, l'herpès zoster peut également se manifester sous la forme d'herpès zoster ophtalmique (kératite [avec ulcération de la cornée], conjonctivite, uvéite, (épi)sclérite, rétinite, choroïdite, névrite optique, ptose, rétraction de la paupière, glaucome) (Shaikh et al., 2002). Des lésions sur la pointe et les ailes du nez témoignent d'une atteinte de la branche nasociliaire, qui innerve également l'œil. Si le nez est affecté, il convient d'accorder une attention particulière aux yeux. Parmi les manifestations moins fréquentes de l'herpès zoster figurent le syndrome de Ramsay Hunt (paralysie du nerf facial périphérique, herpès zoster au niveau de l'oreille externe ou du tympan, avec ou sans acouphènes, des vertiges ou une surdité), la paralysie de Bell (paralysie faciale « idiopathique »), une parésie des nerfs non crâniens, un déficit neurologique focal (angéite granulomateuse), une myélite, une méningite aseptique, une méningo-encéphalite et le syndrome de Guillain-Barré (Sweeney et al., 2001 ; Adour, 2001 ; Braverman et al., 1997 ; Thomas et al., 1972).

Les personnes immunodéficientes peuvent connaître un épisode plus grave d'herpès zoster, qui peut également durer plus longtemps (Gann et al., 1991). Des nécroses de la peau et des cicatrices figurent parmi les complications possibles. Un herpès zoster disséminé se produit uniquement chez les personnes immunodéficientes. Dans 10 à 50 % des cas d'herpès zoster disséminé, la virémie provoque une dissémination viscérale, avec pour conséquence une pneumonie, une hépatite, une encéphalite et une DIC. La dissémination viscérale est associée à une mortalité de 5 à 15 % (Merselis et al., 1964). Chez les patients atteints du HIV, la dissémination viscérale est moins fréquente, mais l'herpès zoster peut se manifester sous une forme d'éruption cutanée plus atypique (Glesby et al., 1995).

Le diagnostic de l'herpès zoster est généralement établi sur une base clinique en cas de manifestation typique de la maladie (Opstelten et al., 2007). L'herpès zoster doit être différencié des autres affections cutanées (herpes simplex, impétigo, folliculite...). Des frottis de Tzanck, l'isolement du virus à partir du liquide des vésicules, la détection de la présence d'antigènes, la PCR et la sérologie peuvent être utilisés pour étayer le diagnostic (Gnann et al., 2002).

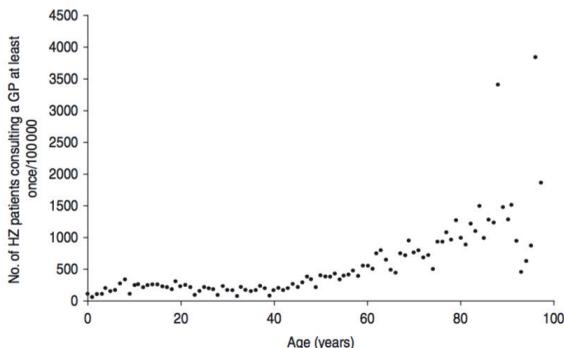
### 1.3 ***Epidémiologie***

#### 1.3.1 **Facteurs de risque pour l'herpès zoster et la NPH**

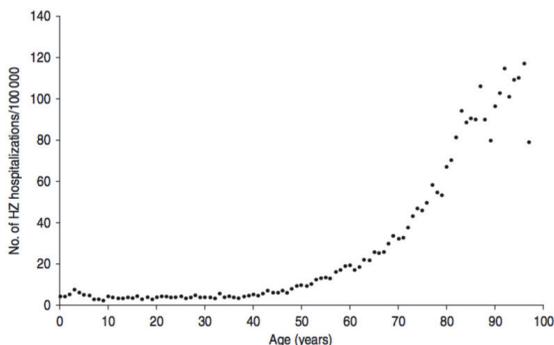
##### L'âge

L'âge est un facteur de risque important sur le plan de l'incidence de l'herpès zoster et de la NPH. Un rapport de l'OMS publié en 2014 indique que l'incidence de l'herpès zoster chez les personnes de plus de 60 ans était deux fois supérieure à celle observée chez les moins de 40 ans (respectivement, 6-10 et 2-4 pour 1 000 années-personnes) dans plusieurs pays sélectionnés. En Belgique, le nombre de consultations chez un médecin généraliste chez les personnes de plus de 60 ans était trois fois plus élevé que chez les moins de 40 ans (respectivement 12 et 4 consultations pour 1 000 années-personnes (voir le graphique ci-dessous). Parmi les facteurs potentiels qui contribuent à l'augmentation de ce risque figurent une baisse de l'immunité à médiation cellulaire au fil des ans, un nombre élevé de comorbidités, la polymédication et un taux d'invalidité élevé. Parmi les modifications du système immunitaire liées à l'âge figurent une baisse de l'activité bactéricide et de la capacité phagocytaire, une baisse du nombre des lymphocytes-T naïfs, un faible rapport CD4/CD8, une augmentation du nombre de cellules à mémoire et effectrices, un nombre plus élevé d'anticorps autoréactifs et la libération de cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-6 et IL-10).

Figure - Influence de l'âge sur le nombre de consultations et d'admissions en milieu hospitalier pour des cas de varicelle (Belgique) (Bilcke et al., 2012)



**Fig. 2.** Annual age-specific number of herpes zoster (HZ) patients with at least one general practitioner (GP) consultation per 100 000 (Scientific Institute of Public Health data, 2006–2008). As the observed rates for ages 102 and 103 are very high (8402 and 15248/100 000, respectively), these points are not presented in this plot because it would make the plot less informative. Only patients for whom information on age and/or gender was available, are included (97.8 %).



**Fig.** Average annual number of hospital admissions/100 000 population for primary-cause herpes zoster (HZ), by age (Minimal Clinical Data database, 2000–2007).

### Sexe

Plusieurs études suggèrent que les femmes seraient plus exposées au risque de contracter l'herpès zoster (+ 11 – 38 %) et la NPH que les hommes (Oxman et al., 2005 ; Opstelten et al., 2006). D'autres études n'ont pas pu confirmer cette affirmation (Donahue et al., 1995).

### Race

La population noire semble contracter moins fréquemment l'herpès zoster (54 – 75 %) que la population blanche (Thomas et al., 2004).

### Immunité

Une baisse de l'immunité à médiation cellulaire détermine le risque de contracter l'herpès zoster. C'est pour cette raison que les personnes âgées, les personnes atteintes d'hémopathies malignes (par exemple lymphome de Hodgkin, tumeurs solides, greffe de moelle osseuse, greffe d'organes et HIV) présentent un risque plus élevé de contracter l'herpès zoster. Une augmentation de l'incidence a également été observée en cas de maladie inflammatoire (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose de Wegener, maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou encore sclérose en plaques).

### Exposition au VZV

Le virus herpès zoster ne provoque pas des épidémies de varicelle. L'exposition à la varicelle peut diminuer le risque de contracter le virus herpès zoster en stimulant l'immunité spécifique au VZV de manière exogène (Thomas et al., 2002). Il est difficile de déterminer dans quelle mesure l'effet de l'exposition à la varicelle influence l'épidémiologie de l'herpès zoster chez les personnes âgées ainsi que sa durée.

### Autres facteurs de risque

La chirurgie, un traumatisme et des facteurs génétiques peuvent prédisposer à l'herpès zoster (Thomas et al., 2004 ; Haanpaa et al., 2002). Le rôle du stress en tant que facteur de risque dans l'herpès zoster n'est pas clair (Schmader et al., 1990). Les oligo-éléments pourraient quant à eux jouer un rôle protecteur contre l'herpès zoster. Un lien a également été établi entre l'herpès zoster et une malignité pouvant aller jusqu'à 5 ans avant l'épisode d'herpès zoster, une dépression jusqu'à un an avant ou après l'épisode d'herpès zoster, des fractures jusqu'à deux ans avant l'épisode d'herpès zoster, de l'asthme, des pathologies auto-immunes et la présence d'immunosuppresseurs un an avant ou après l'épisode d'herpès zoster (Ogunjimi et al., 2015).

## **1.3.2 Incidence de l'herpès zoster et de la NPH**

### Herpès zoster

En Belgique, l'incidence de l'herpès zoster va de 38 à 46 pour 10 000 années-personnes, et elle est plus élevée entre l'âge de 70 et de 79 ans (Sabbe et al., 2012).

### Herpès zoster récurrent

L'herpès zoster semble exercer une action protectrice contre les épisodes d'herpès zoster ultérieurs. L'incidence d'épisodes répétés d'herpès zoster est inférieure à celle relative au premier épisode d'herpès zoster. Dans l'étude intitulée « Shingles Prevention Study », l'incidence d'épisodes répétés d'herpès zoster dans le groupe placebo était très basse lors du suivi (3/1 000) (Oxman et al. 2005).

### Hospitalisations liées à l'herpès zoster

Il est difficile d'estimer avec précision le nombre d'hospitalisations liées à l'herpès zoster lorsque la tendance observée consiste à éviter les séjours à l'hôpital et à privilégier les soins ambulatoires.

Il est également délicat d'établir une distinction entre l'herpès zoster en tant que motif d'admission à l'hôpital et l'herpès zoster contracté lors du séjour à l'hôpital. Le nombre d'hospitalisations pour l'herpès zoster en tant que motif d'admission s'élève à 14,2/100 000 années-personnes en moyenne et augmente avec l'âge (voir figure ci-dessus)(Bilcke et al., 2012).

Les mêmes difficultés s'appliquent pour le calcul du nombre d'admissions liées à la NPH. Pour cette dernière affection, il peut être nécessaire de consulter un spécialiste auprès d'un grand nombre de services différents (neurologie, anesthésiologie, médecine interne). Un traitement par immunosuppresseurs et l'herpès zoster au niveau du SNC et des yeux sont également des facteurs de risque d'hospitalisation (Yawn et al., 2007).

#### Mortalité relative à l'herpès zoster

La mortalité pour cause d'herpès zoster est difficile à différencier de la mortalité imputable à des facteurs de prédisposition sous-jacents, comme les pathologies affectant le système immunitaire (Dworking et al., 1998). Bilcke et al. ont estimé à 0,068/100 000 années-personnes la mortalité liée à l'herpès zoster, bien que ce chiffre soit difficile à déterminer avec précision en raison de la nature peu spécifique de la mortalité liée à l'herpès zoster et du fait que la manière dont les informations à ce propos sont présentées manque de cohérence (Bilcke et al., 2012).

#### NPH.

Compte tenu de l'absence de définition uniforme de ce qu'est la NPH, il est difficile d'en déterminer l'incidence. Le risque de NPH variera en fonction de l'intervalle de temps retenu. Une douleur subsistante 30, 60, 90, 120 ou 180 jours après la contraction de l'herpès zoster est signalée respectivement dans 18 – 30 %, 13 – 18 %, 10 – 12,4 %, 8,4 % ou 5 % des cas (Oxman et al., 2005).

#### **1.4 Le traitement de l'herpès zoster**

Le traitement topique de l'herpès zoster consiste à maintenir les lésions cutanées propres et sèches et à éviter les antibiotiques topiques et traitements antiviraux.

Les analogues de nucléosides acyclovir, famciclovir et valacyclovir peuvent être utilisés pour traiter l'herpès zoster. Si le traitement est entamé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée, ces antiviraux réduisent la durée de la dissémination virale, la formation de lésions, la durée du rétablissement ainsi que la gravité et la durée de la douleur aiguë associée à l'herpès zoster (Dworking et al., 2007).

L'efficacité d'un traitement antiviral contre la NPH a fait l'objet d'une étude Cochrane publiée en 2014 (Chen N, 2014), dans le cadre de laquelle 6 RCT ont été réalisées, pour un total de 1 211 participants. Quatre mois après le début de l'éruption cutanée herpétique aiguë, aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence de la NPH entre les groupes traités par acyclovir et les groupes de contrôle. Cette étude a permis de conclure que des éléments de preuve solides indiquent que la prise d'acyclovir par voie orale ne permet pas de réduire l'incidence de la NPH de manière significative. Par ailleurs, les preuves sont encore insuffisantes pour déterminer l'effet d'autres traitements antiviraux.

Pour le traitement de la douleur aiguë induite par l'herpès zoster et la NPH, du paracétamol, des médicaments non stéroïdiens anti-inflammatoires, des antidépresseurs tricycliques, des opiacés, des anticonvulsifs ou encore des analgésiques topiques peuvent être utilisés (Dworking et al. 2007). En cas de soulagement insuffisant, il peut être opportun d'orienter le patient vers un centre de la douleur spécialisé.

#### **1.5 Prévention de la transmission du VZV**

Il est préférable que les personnes atteintes d'herpès zoster évitent tout contact avec les individus à risque (femmes enceintes, prématurés et personnes immunodéficientes). Les membres du personnel du secteur des soins de santé atteints de l'herpès zoster ne peuvent travailler au sein des services de néonatalogie ou de pédiatrie ni s'occuper de patients gravement immunodéficients.

Au sein des autres services, ils peuvent s'occuper des patients si les lésions sont couvertes. Il convient d'éviter tout contact avec des femmes enceintes (CDC, 2006).

L'effet de la vaccination contre la varicelle pendant l'enfance sur l'incidence ou la répartition par âge de l'herpès zoster demeure controversé (Tanuseputro et al., 2011).

## 2 Vaccins

Actuellement, un seul vaccin à virus vivant atténué contre l'herpès zoster est enregistré en Belgique : Zostavax® (MSD). GSK a également développé un vaccin inactivé contre l'herpès zoster (vaccin sous-unitaire contre l'herpès zoster avec adjuvant) : Shingrix®. Toutefois, ce vaccin n'a pas encore été enregistré en Belgique.

### (a) Zostavax® (MSD)

#### 2.1 Composition et conservation

La souche OKA/Merck a été isolée en 1974 à partir du cas d'un jeune japonais en bonne santé atteint de varicelle avant d'être atténué par des passages successifs à 34 °C parmi des cellules humaines et de cobaye. La souche a conduit à l'identification de 42 polymorphismes nucléotidiques de type sauvage (Oxman CID 2000).

Zostavax® (MSD) est une préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du VZV vivant atténué qui est également utilisé dans les vaccins contre la varicelle (Varivax®, Proquad®).

Une fois reconstitué avec les solvants fournis, chaque dose de 0,65 ml du vaccin contient au minimum 19 400 UFP (4,29 log<sub>10</sub>) de la souche Oka/Merck VZV produites à l'aide des cellules diploïdes humaines (MRC-5). À titre de comparaison, Varivax® contient au moins 1 350 PFU (3,13 log<sub>10</sub>) et Proquad® au moins 9 840 PFU (3,993 log<sub>10</sub>). C'est pour cette raison que l'efficacité minimale du vaccin contre l'herpès zoster est 14 fois supérieure à celle du vaccin de la varicelle. Chaque vaccin contient également du matériel antigénique du VZV Oka/Merck non viable.

Autres composants du vaccin :

- sucrose ;
- gélatine de porc hydrolysée ;
- NaCl ;
- L-glutamate monosodique ;
- phosphate de sodium dibasique ;
- chlorure de potassium ;
- composants résiduels des cellules MRC-5 (entre autres ADN et protéines) ;
- dihydrogénophosphate de potassium ;
- hydroxyde de sodium ;
- urée ;
- faibles quantités de néomycine et de sérum bovin de veau

Le vaccin ne contient pas de thiomersal ni d'autres conservateurs. Le vaccin lyophilisé doit être conservé à une température égale ou inférieure à -15°C dans un congélateur équipé d'un système de monitoring. En cas d'indisponibilité momentanée du congélateur, le vaccin doit être placé sur de la glace sèche dans un récipient adéquat pouvant être fermé hermétiquement.

Le solvant (eau) doit être conservé à part, à température ambiante ou au réfrigérateur.

Le vaccin doit être reconstitué conformément aux instructions du fabricant et exclusivement avec le solvant fourni. Le vaccin reconstitué doit être mis à l'abri de la lumière et administré dès que possible (c'est-à-dire dans les 30 minutes après sa reconstitution). Dans des conditions d'entreposage optimales, selon les instructions du fabricant, le vaccin est stable pendant 18 mois.

## 2.2 Mode d'administration et posologie

Zostavax® doit être injecté en une seule dose de 0,65 ml par voie sous-cutanée (SC) dans le muscle deltoïde. L'administration du vaccin par voie intravasculaire ou intramusculaire (IM) n'est pas recommandée. Pour ne pas inactiver le VZV vivant atténué Oka/Merck, les aiguilles utilisées pour la vaccination doivent être dépourvues de conservateurs, d'antiseptiques et de détergents. Chez les patients souffrant de thrombocytopénie sévère ou de troubles de la coagulation du sang, il vaut mieux privilégier l'administration sous-cutanée.

Des informations à destination des patients sont disponibles sur le site web du CBIP : [http://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=20636&trade\\_family=30429](http://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=20636&trade_family=30429).

Lors d'un essai ouvert randomisé récent (Diez-Domingo et al., 2015) auquel ont participé 354 personnes de 50 ans et plus, l'administration intramusculaire a été comparée à l'administration sous-cutanée sur la base des titres en anticorps mesurés quatre semaines après la vaccination, par ELISA (essai de non-infériorité). Chez les personnes de 50 ans et plus, après administration intramusculaire, Zostavax® déclenchait des réponses immunitaires comparables à celles obtenues par injection sous-cutanée et était bien supporté. Moins de réactions ont été observées au site d'injection en comparaison avec l'administration du vaccin par voie sous-cutanée. Les effets secondaires systémiques étaient comparables dans les deux groupes. Les réactions au site d'injection étaient moins fréquentes en cas d'injection intramusculaire comparé à l'administration sous-cutanée du vaccin : respectivement, formation d'un érythème (15,9 % vs 52,5 %), douleur (25,6 % vs 39,5 % et gonflement (13,6 % vs 37,3 %).

## 2.3 Co-administration

L'immunogénicité de Zostavax® et du vaccin trivalent inactivé de la grippe ne change pas lorsqu'ils sont administrés simultanément (Kerzner et al.)

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration simultanée d'autres vaccins recommandés auprès de la population âgée. Une étude relative à l'immunogénicité en cas d'administration simultanée avec le vaccin pneumococcique polysaccharidique à 23 valences a été effectuée, mais ses résultats ne sont pas encore disponibles.

On peut affirmer que l'administration simultanée de vaccins à virus vivant atténué ou inactivé ne provoque pas une réponse immunitaire amoindrie ou davantage d'effets secondaires. C'est pour cette raison que Zostavax® peut être administré en même temps que d'autres vaccins (par exemple dT, dcaT, vaccin pneumococcique polysaccharidique à 23 valences) (CDC, 2006). Chaque vaccin doit être injecté à un endroit différent et au moyen d'aiguilles différentes. L'injection simultanée de Zostavax® et d'un vaccin inactivé est possible. En cas de vaccination au moyen de Zostavax®, mieux vaut observer une période de prudence pendant 4 semaines avant ou après l'administration d'un autre vaccin à virus vivant atténué (CDC, 2006).

## 2.4 Efficacité clinique

L'étude « Shingles Prevention Study » (SPS) de phase 3 randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de Zostavax® chez 38 546 adultes de 60 ans et plus (médiane : 69,4 ans ; portée : 59-99 ans) qui avaient déjà eu la varicelle ou qui vivaient au moins depuis 30 ans aux États-Unis (Oxman et al., 2005). Critères d'exclusion :

- antécédents d'herpès zoster ;
- sensibilité allergique par rapport à un composant de vaccin ;
- affections associées à une baisse de l'immunité ;
- affections qui compliquent les évaluations dans le cadre de l'étude (par exemple, espérance de vie inférieure à 5 ans, déficience cognitive, affections dermatologiques, douleur chronique, perte auditive et baisse de la mobilité).

La durée de suivi moyenne de la population de l'étude après vaccination était de 3,1 ans.

L'herpès zoster a été confirmé par PCR (93 %), culture (1 %) ou par cinq spécialistes de l'herpès zoster (6 %).

Ce suivi portait sur l'incidence de l'herpès zoster et de la NPH (définie en tant que douleur  $\geq 3/10$  sur une échelle numérique de la douleur pendant  $\geq 90$  jours après le début de l'éruption cutanée liée à l'herpès zoster) et la *charge de morbidité* (BOI, moyenne par groupe d'étude de la gravité du cas d'herpès zoster [c'est-à-dire, l'aire sous la courbe de l'intensité de la douleur par rapport à la durée de l'épisode douloureux par participant à l'étude]).

315 cas d'herpès zoster se trouvaient dans le groupe vacciné et 642 dans le groupe placebo.

TABLE 2. Efficacy of ZOSTAVAX® compared with a placebo, by age group — Shingles Prevention Study\*

| Age group (yrs) <sup>†</sup> | ZOSTAVAX®     |            |                        |                                  | Placebo       |            |                        |                                  | Efficacy                    |                             |                                     |                                    |
|------------------------------|---------------|------------|------------------------|----------------------------------|---------------|------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|                              | No. subjects  | HZ cases   | PHN cases <sup>‡</sup> | % HZ cases with PHN <sup>‡</sup> | No. subjects  | HZ cases   | PHN cases <sup>‡</sup> | % HZ cases with PHN <sup>‡</sup> | HZ % (95% CI) <sup>**</sup> | PHN <sup>§</sup> % (95% CI) | PHN <sup>§</sup> with HZ % (95% CI) | Burden of illness (BOI) % (95% CI) |
| 60-69                        | 10,370        | 122        | 8                      | 6.6                              | 10,356        | 334        | 23                     | 6.9                              | 64 (56-71)                  | 65.7 (20.4-86.7)            | 5 (-107-56)                         | 65.5 (51.5-75.5)                   |
| 70-79                        | 7,621         | 156        | 12                     | 7.7                              | 7,559         | 261        | 45                     | 17.2                             | 41 (28-52)                  | 66.8 (43.3-81.3)            | 55 (18-76)                          | 55.4 (39.9-66.9)                   |
| $\geq 80$                    | 1,263         | 37         | 7                      | 18.9                             | 1,232         | 47         | 12                     | 25.5                             | 18 (-29-48)                 | — <sup>††</sup>             | 26 (-69-68)                         | — <sup>††</sup>                    |
| <b>Total</b>                 | <b>19,254</b> | <b>315</b> | <b>27</b>              | <b>8.6</b>                       | <b>19,247</b> | <b>642</b> | <b>80</b>              | <b>12.5</b>                      | <b>51 (44-58)</b>           | <b>66.5 (47.5-79.2)</b>     | <b>39<sup>††</sup> (7-59)</b>       | <b>61.1 (51.1-69.1)</b>            |

\* The analysis was performed on the Modified Intent-To-Treat (MITT) population that included all subjects randomized in the study who were followed for at least 30 days postvaccination and did not develop an evaluable case of herpes zoster (HZ) within the first 90 days postvaccination.

<sup>†</sup> Age strata at randomization were aged 60-69 years and  $\geq 70$  years.

<sup>‡</sup> Postherpetic neuralgia (PHN) was defined as HZ-associated pain rated as three or more, on a scale ranging from 0 (no pain) to 10 (pain as bad as you can imagine), persisting or appearing more than 90 days after onset of HZ rash using Zoster Brief Pain Inventory.

<sup>§</sup> VE for PHN and BOI calculated for the age groups 60-69 and  $\geq 70$  years.

\*\* Confidence interval.

<sup>††</sup> Age-adjusted estimate based on the age strata (age 60-69 years and  $\geq 70$  years) at randomization.

Sources: Ozman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. Zoster Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84; ZOSTAVAX®. Package insert. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ 08889.

Zostavax® a permis de réduire le risque d'herpès zoster de 51,3 %, celui de NPH de 66,5 % et la BOI de 61,1 %. L'efficacité de Zostavax® contre la NPH passe de 58,9 à 72,9 % quand la période douloureuse utilisée pour définir la NPH augmente de 30 à 180 jours. Pour les participants qui ont contracté l'herpès zoster, le vaccin permettait de réduire l'incidence de la NPH de 39 %.

L'efficacité de Zostavax® pour prévenir l'herpès zoster diminue avec l'âge de la personne (60-69 ans : 64 % [IC 95 % : 56-71 % ; 70-79 ans : 41 % [IC 95 % : 28-52] ;  $\geq 80$  ans : 18 % [IC 95 % : -29-48 %]). En ce qui concerne l'effet de Zostavax® sur la charge de morbidité et l'incidence de la NPH, aucune différence notable sur le plan de l'âge n'est à noter. La VE pour la NPH s'élevait à 65,7 % pour le groupe des 60-69 ans (IC 95 % : 20,4-86,7] et 66,8 pour le groupe des 70-79 ans (IC 95 % : 43,3-81,3] (aucune donnée n'est disponible pour les  $\geq 80$  ans et plus). La VE pour la charge de morbidité s'élevait à 65,5 % pour les 60-69 ans [IC 95 % : 51,5-75,5] et 55,4 pour le groupe des 70-79 ans [IC 95 % : 39,9-66,9] (aucune donnée n'est disponible pour les  $\geq 80$  ans et plus).

La figure ci-dessous illustre la manière dont l'efficacité de Zostavax® évolue au fil du temps pour la prévention de l'herpès zoster et de la NPH. Ces données ont ensuite été extrapolées sur un suivi de 10 ans (voir ci-dessous).

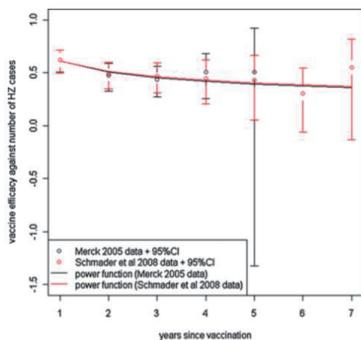


Fig. Observed data and fitted power models for vaccine efficacy against herpes zoster (HZ) cases for 5 and 7 years since vaccination. Models represent power functions fitted on data for a period of 5 years (Merck [18] data) and 7 years (Schmäder et al. [19] data) after vaccination.

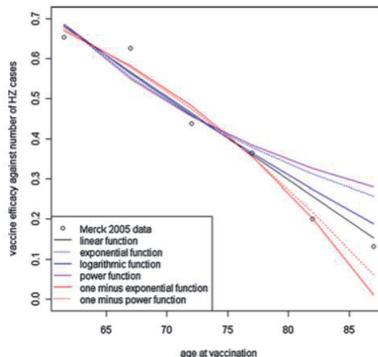


Fig. Observed data and fitted models for vaccine efficacy against herpes zoster (HZ) cases by age at vaccination.

L'étude intitulée *Short-Term Persistence Substudy* (STPS) a été initiée après l'étude SPS, dans le but de contrôler chaque année dans quelle mesure le vaccin demeurait efficace jusqu'à 7 ans après son administration (Schmäder et al., 2012).

Dans le cadre de cette étude, 7 320 personnes ayant reçu un vaccin et 6 950 personnes qui se sont vu administrer un placebo lors de l'étude SPS initiale ont été rappelées. L'étude a révélé que l'efficacité du vaccin diminuait progressivement chaque année à partir de la première année suivant la vaccination et ce, pour les trois critères retenus. Une baisse statistiquement significative de l'efficacité du vaccin a été observée après 5 ans sur le plan de l'incidence et de la charge de morbidité de l'herpès zoster. Comparé à l'étude SPS, l'efficacité du vaccin au niveau de la charge de morbidité induite par l'herpès zoster lors de l'étude STPS est passée de 61,1 % [IC 95 % : 51,1-69,1] à 50,1 % [IC 95 % : 14,1-71,0], l'incidence de la NPH passant de 66,5 % [IC 95 % : 47,5-79,2] à 60,1 % [IC 95 % : -9,8-86,7] et l'incidence de l'herpès zoster passant de 51,3 % [IC 95 % : 44,2-57,6] à 39,6 % [IC 95 % : 18,2-55,5].

**Table 2. Estimated Efficacy of Zoster Vaccine, by Year After Vaccination, in the Shingles Prevention Study (SPS) Population, the Short-Term Persistence Substudy (STPS) Population, and the Combined SPS and STPS Populations**

| Time Since Randomization (Years) <sup>a</sup> | Vaccine Efficacy for HZ BOI Point Estimate, % (95% CI) | Vaccine Efficacy for Incidence of PHN Point Estimate, % (95% CI) | Vaccine Efficacy for Incidence of HZ Point Estimate, % (95% CI) |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Year 1                                        | 79.2 (66.8–86.9)                                       | 83.4 (56.7–95.0)                                                 | 62.0 (49.6–71.6)                                                |
| Year 2                                        | 54.9 (32.0–70.1)                                       | 69.8 (27.3–89.1)                                                 | 48.9 (34.7–60.1)                                                |
| Year 3                                        | 44.4 (17.6–62.5)                                       | 38.3 (–44.7 to 75.0)                                             | 46.8 (31.1–59.2)                                                |
| Year 4                                        | 66.9 (37.5–82.5)                                       | 60.7 (–36.3 to 91.0)                                             | 44.8 (20.5–61.8)                                                |
| Year 5                                        | 74.9 (48.6–87.7)                                       | 73.8 (–37.8 to 97.3)                                             | 43.1 (5.1–66.5)                                                 |
| Year 6                                        | 23.6 (–58.1 to 63.1)                                   | 32.0 (–100.0 to 87.3)                                            | 30.6 (–6.0 to 54.6)                                             |
| Year 7 <sup>b</sup>                           | 72.5 (9.9–91.6)                                        | 60.0 (–4.5 to 97.1)                                              | 52.8 (–16.5 to 80.5)                                            |
| SPS                                           |                                                        |                                                                  |                                                                 |
| Years 0.0–4.9                                 | 61.1 (51.1–69.1)                                       | 66.5 (47.5–79.2)                                                 | 51.3 (44.2–57.6)                                                |
| STPS                                          |                                                        |                                                                  |                                                                 |
| Years 3.3–7.8                                 | 50.1 (14.1–71.0)                                       | 60.1 (–9.8 to 86.7)                                              | 39.6 (18.2–55.5)                                                |
| SPS + STPS                                    |                                                        |                                                                  |                                                                 |
| Years 0.0–7.8                                 | 58.6 (48.6–66.6)                                       | 64.9 (47.4–77.0)                                                 | 48.7 (42.0–54.7)                                                |

Abbreviations: BOI, burden of illness; CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; SPS, Shingles Prevention Study; STPS, Short-Term Persistence Study.

<sup>a</sup> For the calculation of vaccine efficacy, HZ events and person-years of follow-up were pooled for SPS and STPS for years 4 and 5 after vaccination. For year 4, 97% of person-years of follow-up were from SPS subjects, and 3% were from STPS subjects. For year 5, 16% of person-years of follow-up were from SPS subjects, and 84% were from STPS subjects. For years 6 and 7, 100% of person-years of follow-up were from STPS subjects.

<sup>b</sup> Year 7 includes a small number of person-years of follow-up from year 8 (111.5 person-years of follow-up for the zoster vaccine group and 13.3 person-years of follow-up for the placebo group).

Lors de l'étude *Long-Term Persistence Substudy (LTPS)* l'évaluation a été prolongée jusqu'à 11 ans après la vaccination pour 6 867 bénéficiaires du vaccin de l'étude SPS. Comparé à l'étude SPS, l'estimation de l'efficacité du vaccin dans l'étude LTPS est passée de 61,1 % [CI 95 % : 51,1-69,1 ] à 37,3 % [CI 95 % : 26,7-46,4] pour la charge de morbidité liée à l'herpès zoster, de 66,5 % [CI 95 % : 47,5-79,2] à 35,4 % [CI 95 % : 8,8-55,8] pour l'incidence de la névralgie post-herpétique, et de 51,3 % [CI 95 % : 44,2-57,6] à 21,1 % [CI 95 % : 10,9-30,4] pour l'incidence de l'herpès zoster, l'ensemble de ces critères ayant été à nouveau été suivis de 7 à 11 ans après la vaccination. L'efficacité du vaccin sur le plan de la charge de morbidité liée à l'herpès zoster était significativement plus élevée que zéro jusqu'à 10 ans après la vaccination, tandis que l'efficacité du vaccin sur le plan de l'incidence de l'herpès zoster était seulement supérieure à zéro pendant 8 ans. Par la suite, le résultat n'était plus statistiquement significatif.

Dans une étude de cohorte rétrospective « en situation réelle » (75 761 bénéficiaires du vaccin contre 227 283 personnes non vaccinées appariées) réalisée dans le sud de la Californie entre 2007 et 2009 chez des adultes de plus de 60 ans vivant à domicile, l'incidence de l'herpès zoster passait de 13 cas/1 000 années-personnes chez les personnes non vaccinées à 6,4 cas / 1 000 années-personnes chez les personnes vaccinées (Hazard Ratio : 0,45 [95 % IC : 0,42-0,48] (Tseng et al., 2011). Ces résultats ont été confirmés pour tous les groupes d'âge et toutes les personnes atteintes de maladies chroniques.

Le nombre de cas d'herpès zoster ophtalmique et d'admissions à l'hôpital liées à l'herpès zoster a baissé respectivement de 63 % (HR : 0,37 [95 % IC : 0,23-0,61]) et 65 % (HR : 0,35 [95 % IC : 0,24-0,51]).

Dans une autre étude de cohorte rétrospective basée sur la population menée entre 2007 et 2009 auprès de 766 330 bénéficiaires de l'aide Medicare de plus de 65 ans recourant peu aux vaccins (3,9 %), l'incidence de l'herpès zoster est passée de 10/1 000 années-personnes parmi les bénéficiaires non vaccinés à 5,4 cas/1 000 années-personnes dans le groupe vacciné (baisse de 52 %) (Langan et al., 2013).

**Table : Vaccine Efficacy of Zoster Vaccine Estimated for Years Postvaccination in the Shingles Prevention Study, the Short-Term Persistence Substudy, and the Long-Term Persistence Substudy**

| Time Period Since Randomization <sup>a</sup> , y | No. of PY | Burden of Illness (Zoster Vaccine Group) | Vaccine Efficacy for HZ BOI Point Estimate (95% CI) | Incidence of PHN (Zoster Vaccine Group) | Vaccine Efficacy for Incidence of PHN Point Estimate (95% CI) | Incidence of HZ (Zoster Vaccine Group) | Vaccine Efficacy for Incidence of HZ Point Estimate (95% CI) |
|--------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>SPS + STPS<sup>b</sup></b>                    |           |                                          |                                                     |                                         |                                                               |                                        |                                                              |
| Year 1                                           | 17 584    | 0.43                                     | 79.2 (66.8–96.9)                                    | 0.28                                    | 83.4 (56.7–95.0)                                              | 3.9                                    | 62.0 (49.6–71.6)                                             |
| Year 2                                           | 18 869    | 0.78                                     | 54.9 (32.0–70.1)                                    | 0.37                                    | 69.8 (27.3–89.1)                                              | 5.4                                    | 48.9 (34.7–60.1)                                             |
| Year 3                                           | 15 181    | 0.98                                     | 44.4 (17.6–62.5)                                    | 0.66                                    | 38.3 (–44.7 to 75.0)                                          | 6.1                                    | 46.8 (31.1–59.2)                                             |
| Year 4 <sup>c</sup>                              | 6264      | 0.76                                     | 66.9 (37.5–82.5)                                    | 0.64                                    | 60.7 (–36.3 to 91.0)                                          | 7.8                                    | 44.6 (20.5–61.8)                                             |
| Year 5 <sup>c</sup>                              | 3180      | 0.68                                     | 74.9 (48.6–87.7)                                    | 0.63                                    | 73.8 (–37.8 to 97.3)                                          | 8.2                                    | 43.1 (5.1–66.5)                                              |
| Year 6 <sup>c</sup>                              | 4850      | 1.81                                     | 23.6 (–58.1 to 63.1)                                | 0.83                                    | 32.0 (–100.0 to 87.3)                                         | 9.9                                    | 30.6 (–6.0 to 54.6)                                          |
| <b>LTPS</b>                                      |           |                                          |                                                     |                                         |                                                               |                                        |                                                              |
| Year 7 <sup>c</sup>                              | 6885      | 1.37                                     | 47.7 (20.9–65.5)                                    | 1.31                                    | 26.3 (–40.0 to 86.3)                                          | 7.0                                    | 46.0 (28.4–60.2)                                             |
| Year 8 <sup>c</sup>                              | 6564      | 1.46                                     | 46.2 (25.8–61.0)                                    | 1.37                                    | 27.5 (–37.5 to 66.9)                                          | 9.0                                    | 31.1 (11.2–47.6)                                             |
| Year 9                                           | 6280      | 2.04                                     | 27.6 (4.5–45.1)                                     | 0.80                                    | 60.5 (7.7–87.2)                                               | 12.3                                   | 6.8 (–16.5 to 26.4)                                          |
| Year 10                                          | 5005      | 1.95                                     | 33.3 (1.5–54.8)                                     | 1.20                                    | 44.2 (–21.5 to 79.5)                                          | 11.4                                   | 14.1 (–11.3 to 34.9)                                         |
| Year 11                                          | 1470      | 2.80                                     | 7.9 (–48.6 to 42.9)                                 | 2.04                                    | 115.6 (–100.0 to 81.7)                                        | 13.6                                   | –1.7 (–57.1 to 37.9)                                         |
| SPS (years 0.0–4.9) <sup>b</sup>                 | 58 203    | 0.73                                     | 61.1 (51.1–69.1)                                    | 0.46                                    | 66.5 (47.5–79.2)                                              | 5.4                                    | 51.3 (44.2–57.6)                                             |
| STPS (years 3.3–7.8) <sup>b</sup>                | 9967      | 1.42                                     | 50.1 (14.1–71.0)                                    | 0.70                                    | 60.1 (–8.8 to 86.7)                                           | 8.4                                    | 39.6 (18.2–55.5)                                             |
| LTPS (years 4.7–11.6)                            | 25 250    | 1.74                                     | 37.3 (26.7–46.4)                                    | 1.27                                    | 35.2 (8.8–55.8)                                               | 10.3                                   | 21.1 (10.9–30.4)                                             |

Results of the primary vaccine efficacy analysis by year postvaccination are reported here for the SPS + STPS (years 1–6), and for the LTPS (years 7–11). Abbreviations: BOI, burden of illness; CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; LTPS, Long-Term Persistence Substudy; PHN, postherpetic neuralgia; PY, person-years; SPS, Shingles Prevention Study (primary efficacy study for the zoster vaccine); STPS, Short-Term Persistence Substudy.

<sup>a</sup> For the calculation of vaccine efficacy in years 4 and 5 postvaccination, HZ events and PY of follow-up were pooled for the zoster vaccine recipients in the SPS and the STPS. For year 4, PY were 97% from the SPS and 3% from the STPS. For year 5, PY were 16% from the SPS and 84% from the STPS. For year 6, 100% of the events and PY were from STPS subjects.

<sup>b</sup> Results previously published [4] and shown here for reference.

<sup>c</sup> For the calculation of vaccine efficacy in years 7 and 8, HZ events and PY of follow-up were pooled for the zoster vaccine group in the STPS and the LTPS, and historical model placebo control groups were determined by incorporating data from the placebo group in the SPS. For year 7, 31% (2136/6861) of PY were from the STPS and 69% (4725/6861) were from the LTPS. For year 8, 8% (542/6577) of PY were from the STPS and 92% (6035/6577) were from the LTPS.

For years 9–11, HZ events and PY of follow-up for the zoster vaccine group were all from LTPS subjects, and historical model placebo control groups were determined by incorporating data from the placebo group in the SPS. There were 37 PY of follow-up from 294 subjects in year 12; these were excluded from the by-year analysis.

## 2.5 Immunogénicité de Zostavax®

L'immunogénicité de Zostavax® a fait l'objet d'une sous-étude portant sur 1 395 participants de la « Shingles Prevention Study » (Oxman et al., 2005). Zostavax® permettait de développer une immunité spécifique à la VZV et d'augmenter la mémoire des lymphocytes-T, une analyse effectuée 6 semaines plus tard (au moyen de gpELISA, RCF et INFγ ELISPOT) permettant d'étayer cette affirmation. La réponse immunitaire est inversement proportionnelle au risque de développer l'herpès zoster. Le lien de dose à effet entre le vaccin et les anticorps anti-VZV n'est pas très clair. La réponse de la médiation cellulaire atteint un pic une à trois semaines après la vaccination, et elle est plus élevée au sein du groupe des personnes âgées de 60 à 69 ans que chez les individus de 70 ans et plus. Cette réponse plus forte de la médiation cellulaire (RCF et INFγ ELISPOT) se maintient pendant 3 à 6 ans.

## 2.6 Contre-indications, précautions et co-administration.

### Allergie à certains composants du vaccin

Zostavax® ne peut être administré en cas d'antécédent de réaction anaphylactique à l'un des composants du vaccin, y compris la néomycine et la gélatine.

Une allergie à la néomycine se traduit généralement par une dermatite de contact, qui en soi ne constitue pas une contre-indication pour la vaccination avec Zostavax®.

### Personnes immunodéficientes

Zostavax® ne peut être administré à des personnes souffrant d'une immunodéficiência primaire ou acquise, à savoir :

- les personnes atteintes d'une leucémie active, d'un lymphome ou d'autres pathologies malignes qui affectent la moelle épinière ou le système lymphatique. Zostavax® peut être administré aux personnes en rémission, pour autant qu'elles n'aient pas subi de chimiothérapie ou de radiothérapie depuis au moins 3 mois ;
- les personnes qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CDC, 2006) ;
- les personnes atteintes du sida ou d'autres manifestations du HIV, dont un nombre de lymphocytes T CD4+ inférieur ou égal à 200/mm<sup>3</sup> ou à 15 % de la lymphocytose totale. Si le nombre de lymphocytes T est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, Zostavax® peut être administré en toute sécurité ;
- les personnes sous immunosuppresseurs :
  - les patients dont le traitement comporte des doses élevées de corticostéroïdes (prednisone à raison de 20 mg ou plus par jour, ou des doses équivalentes) pendant 2 semaines ou plus ;
  - les faibles doses de corticostéroïdes systémiques (prednisone à des doses inférieures à 20 mg/jour), pendant une période courte (inférieure à 14 jours) et la corticothérapie topique ou intra-articulaire (y compris les injections de stéroïdes dans les tendons et bourses) ne sont pas considérées comme des immunosuppresseurs pouvant compromettre la sécurité de la vaccination par Zostavax®. Des recherches sont actuellement en cours sur la sûreté, la tolérance et l'immunogénicité de Zostavax® en cas de corticothérapie systémique chronique (5-20 mg de prednisone) ;
  - pour la même raison, les traitements par méthotrexate ( $\leq 0,4$  mg/kg/semaine), azathioprine ( $\leq 3,0$  mg/kg/jour) ou 6-mercaptopurine ( $\leq 1,5$  mg/kg/jour) ne sont pas considérés comme une contre-indication au vaccin Zostavax®.

Autres circonstances spéciales :

- il est recommandé d'administrer le vaccin 2 à 4 semaines avant une immunosuppression thérapeutique (Harpaz et al., 2008) ;
- les personnes présentant un trouble de l'immunité humorale (par exemple hypogammaglobulinémie ou dysgammaglobulinémie) peuvent bénéficier du vaccin ;
- les personnes traitées par modulateurs immunitaires humains par recombinant, : la vaccination doit être effectuée avant le début du traitement ou au moins un mois après l'arrêt d'un tel traitement ;
- pour les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), une étude ouverte a démontré que la vaccination par Zostavax® déclenchait une réaction immunitaire mesurable auprès des patients atteints de forme légère de LED et qui suivaient un traitement immunosuppresseur léger à modéré. Au sein de cette petite cohorte de patients, aucune lésion herpétiforme ni poussée de lupus n'a été constatée. Cette étude pilote a exclu les patients suivants : les personnes dont l'index SLEDAI est supérieur à 4, traitées par mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide, par des agents biologiques ou par une dose quotidienne supérieure à 10 mg de prednisone (Guthridge et al., 2013) ;
- Zostavax® serait sans danger pour les adultes immunodéprimés de façon **modérée**, en cas d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis, par exemple, traités par des doses modérées de méthotrexate, de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de facteurs de nécrose tumorale (Oxman et al., 2010).

### Grossesse

Les femmes enceintes ne peuvent se voir administrer Zostavax®. Toute grossesse doit être évitée jusqu'à 4 semaines après la vaccination, les effets de Zostavax® sur le fœtus étant inconnus. Le VZV de type sauvage représente un faible risque pour le fœtus (CDC, 2006).

Visiblement, le risque lié au VZV Oka/Merck serait encore plus faible. La plupart des femmes enceintes auront déjà acquis des anticorps contre la varicelle avant la vaccination, ce qui permet de réduire davantage la réplication du virus et le risque qu'il représente pour le fœtus. En cas de grossesse dans les 4 semaines suivant le vaccin par Zostavax®, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste. En général, l'administration de Zostavax® ne sera pas un motif d'interruption de grossesse.

#### Personnes ayant déjà contracté l'herpès zoster

Bien qu'aucunes données ne soient encore disponibles quant à la sécurité et à l'efficacité du vaccin pour ce groupe de personnes, des antécédents d'herpès zoster ne constituent pas une contre-indication pour l'administration de Zostavax® (Yawn et al., 2007). Lorsqu'en 1965, Hope-Simpson a formulé l'hypothèse selon laquelle l'exposition au virus de la varicelle permettait de développer une immunité contre le VZV, il a également reconnu que la moitié des personnes qui atteignaient l'âge de 85 ans connaîtraient un épisode d'herpès zoster, mais que seulement 1 % y seraient à nouveau confrontées. Dans l'étude SPS, sur les 642 personnes auxquelles un placebo avait été administré et chez lesquelles un premier épisode d'herpès zoster s'est manifesté, seules deux ont connu un second épisode (Weinberg et al., 2009). Le moment le plus opportun pour la vaccination et l'efficacité du vaccin après un premier épisode d'herpès zoster sont encore controversés. Étant donné que la réponse immunitaire cellulaire à Zostavax® au cours des trois ans qui suivent la vaccination est comparable à celle qui suit un épisode d'herpès zoster, nous pourrions recommander de reporter la vaccination de 3 ans au moins après un premier épisode de la maladie chez les personnes immunocompétentes (Cohen et al., 2013).

#### Personnes sous traitement antiviral

Le traitement par des médicaments antiviraux destinés à combattre les virus de l'herpès (acyclovir, famciclovir et valacyclovir) doit être interrompu au moins 24 heures avant et 14 jours après la vaccination par Zostavax® (CDC, 2008).

#### Personnes recevant des dérivés sanguins

Zostavax® peut être administré à tout moment (avant, pendant et après) la transfusion de sang et de dérivés sanguins. Les anticorps contre le VZV restent présents en titres élevés après que la varicelle a été contractée et sont présents dans les mêmes concentrations dans le sang et les dérivés sanguins (Levin et al., 2008).

#### Femmes allaitantes

Outre le fait que les femmes allaitantes ne font pas partie de la population cible (60 ans et plus), la vaccination de ce groupe de personnes n'est pas contre-indiquée car le VZV Oka/Merck ne passe pas dans le lait maternel (CDC, 2008).

#### Maladie aiguë modérée à grave

Chez les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave, mieux vaut reporter la vaccination par Zostavax® à la guérison de la maladie aiguë (CDC, 2008).

#### Risque de transmission du virus Oka/Merck après vaccination par Zostavax®

Il n'est pas nécessaire d'adopter des mesures particulières lorsqu'une personne vaccinée par Zostavax® entre en contact avec une personne présentant une prédisposition élevée à la contraction du VZV, à moins que la personne vaccinée présente une éruption semblable à celle provoquée par la varicelle. Les mesures de précaution habituelles en matière de contact sont alors d'application. La transmission du virus Oka/Merck n'a pas été documentée dans la « Shingles Prevention Study » (CDC, 2008). Il n'est pas nécessaire d'utiliser des immunoglobulines spécifiques (Varizig™) car le risque de contracter une maladie grave par la transmission du virus Oka/Merck est faible.. Le cas échéant, les agents antiviraux à disposition pour le traitement de l'herpès zoster peuvent être utilisés.

## 2.7 Effets indésirables

### 2.7.1 Effets indésirables graves

Dans l'étude « Shingles Prevention Study », aucune différence n'a été observée au niveau des effets indésirables graves entre le groupe qui s'est vu administrer le vaccin et celui qui a reçu un placebo. Dans une sous-étude menée auprès de 6 616 participants, un risque plus élevé ( $\times 1,5$  ; vaccin : 1,9 % vs placebo 1,3 %, 95 % CI : 1-2,3) d'effets indésirables graves a été observé au détriment du vaccin. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a pu être observé sur le plan du choix du moment ou du tableau clinique. La mortalité et le nombre d'hospitalisations étaient comparables au sein des deux groupes de l'étude (Oxman et al. 2005). Lors du suivi (11 ans) des sous-études STPS et LTPS, aucun effet secondaire grave pouvant être lié au vaccin n'a été signalé. De plus, la mortalité était comparable au sein des deux groupes (en moyenne 1 décès / 100 années-personnes).

### 2.7.2 Effets secondaires légers locaux et systémiques

Des effets secondaires ont été enregistrés lors des 42 jours qui ont suivi l'injection lors de la Shingles Prevention Study. Davantage d'effets secondaires ont été signalés au site d'injection (rougeurs, douleur, gonflement, échauffement et démangeaisons) pour le groupe vacciné (48,3 %) comparé au groupe qui s'est vu administrer un placebo (16,6 %  $P < 0,05$ ). Ce risque était plus élevé chez les 60-69 ans (58,3 %) que chez les 70 ans et plus (41,3 %). La plupart des effets secondaires locaux sont légers et disparaissent dans les 4 jours.

Le groupe vacciné était plus fréquemment confronté à des effets secondaires systémiques moins graves (6,3 %) que le groupe qui s'est vu administrer un placebo (4,9 %,  $P < 0,05$ ). Aucune différence n'a été observée sur le plan de la température corporelle entre les deux groupes de l'étude (Oxman et al., 2005).

Les réactions systémiques étaient rares, quoique légèrement plus fréquentes au sein du groupe ayant reçu un vaccin que celui ayant reçu un placebo. Il s'agissait essentiellement de maux de tête (respectivement 9,4 % vs 8,2 %).

Le nombre de personnes affichant une température corporelle plus élevée (supérieure ou égale à 38,3 °C [ $\geq 101,0^\circ\text{F}$ ]) dans les 42 jours suivant la vaccination était comparable dans le groupe qui s'est vu administrer Zostavax® et celui qui a reçu un placebo [respectivement 27 (0,8 %) vs 27 (0,9 %)]. Dans l'étude intitulée *Adverse Event Monitoring Substudy* du SPS (qui a porté sur les jours 0 à 42 après la vaccination), les effets secondaires suivants ont été rapportés avec une incidence égale ou supérieure à 1 % par les personnes qui ont reçu du Zostavax® et non le placebo, à savoir respectivement : infection des voies respiratoires (65 [1,9 %] vs 55 [1,7 %]), fièvre (59 [1,8 %] vs 53 [1,6 %]), syndrome de la grippe (57 [1,7 %] vs 52 [1,6 %]), diarrhée (51 [1,5 %] vs 41 [1,3 %]), rhinite (46 [1,4 %] vs 36 [1,1 %]), affection de la peau (35 [1,1 %] vs 31 [1,0 %]), affection des voies respiratoires (35 [1,1 %] vs 27 [0,8 %]), asthénie (32 [1,0 %] vs 14 [0,4 %]).

Les effets secondaires au site d'injection étaient fréquents chez les 50-59 ans (64 % dans le groupe vacciné vs 14 % dans le groupe placebo [différence de 49,5 % [IC 95 % 48,4-50,6]], mais les effets indésirables graves au site d'injection se produisent très rarement (0,7 % dans le groupe vacciné vs 0,1 % dans le groupe placebo [différence de 0,1 % [IC 95 % -1-3]]).

### 2.7.3 Éruption cutanée due au VZV Oka/Merck et transmission du virus

Lors de l'étude SPS, 20 personnes au sein du groupe vacciné (0,1 %) et 7 personnes dans le groupe placebo (0,04 %) ont développé une éruption cutanée semblable à celle de la varicelle au site d'injection ( $P < 0,05$ ). La PCR du VZV était négative dans les deux groupes.

Une éruption cutanée généralisée similaire à celle de la varicelle a t été observée dans les mêmes proportions au sein des deux groupes de l'étude. Des éruptions de types herpès zoster étaient moins fréquentes dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo.

Aucun cas d'éruption cutanée proche de la varicelle n'a pu être associé au VZV Oka/Merck. Rien n'indique également que le VZV Oka/Merck aurait été transmis à une personne de contact (Oxman et al., 2005).

## **(b) Shingrix® (GSK)**

GSK a développé un vaccin sous unitaire avec adjuvant contre le virus varicelle-zona (VZV) : Shingrix®. Les protéines de virus sont en effet faiblement immunogènes et doivent être administrées avec un adjuvant pour obtenir une meilleure réaction au vaccin (Coffman et al., 2010). La protéine de surface E du VZV est la glycoprotéine la plus immunogène sur la surface des virions de VZV et des cellules contaminées par le VZV. De plus, cette protéine est la principale cible des lymphocytes T CD4+ anti-VZV et de la réponse humorale (Arvin, 1996).

Une glycoprotéine E recombinante du VZV a d'abord été testée lors d'une étude de phase II sans adjuvant, ou avec différentes doses d'un adjuvant contenant des liposomes, développé par GSK, le AS01. (D'autres adjuvants, à savoir les AS03 et AS04, utilisés dans les vaccins de la grippe ou anti-HPV, se sont avérés moins efficaces que le AS01 pour stimuler l'immunité cellulaire contre le VZV) (Fochesato et al., 2016).

Deux doses généraient une réaction immunitaire plus forte qu'avec une seule dose, et les formulations avec adjuvant présentaient une immunogénicité humorale et cellulaire plus élevée (Chlibek et al., 2013).

Il est intéressant de noter également que les plus de 70 ans présentaient une réaction immunitaire comparable à celle des personnes de 50 ans et plus.

Pour les vaccins contenant un adjuvant, douleur et fatigue (légère généralement) étaient les effets secondaires les plus fréquents. Ces deux effets ont été plus souvent rencontrés qu'avec les formules de vaccin sans adjuvant.

Chez les personnes qui ont reçu deux doses de vaccin, la réponse immunitaire a duré jusque 3 ans (Chlibek et al., 2014).

Après 6 ans, l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire ont affiché une baisse de 20 à 25 % dès le 36e mois. Cela étant, elles demeuraient tout de même 4 (pour l'immunité à médiation cellulaire) à 7 fois (pour l'immunité assurée par les anticorps) plus élevées qu'avant la vaccination (Chlibek et al., 2015).

Aussi, il est intéressant de noter que des données immunologiques et des données relatives à la sécurité sont disponibles depuis deux études de phases I/II menées auprès de populations dans lesquelles l'incidence et la gravité du zona sont plus élevées. Chez les personnes qui ont subi une greffe de cellules hématopoïétiques, une réaction immunitaire humorale et cellulaire a été déclenchée. Celle-ci a duré un an et était comparable à celle de personnes âgées de 50 ans et plus en bonne santé (Stadtmauer et al., 2014).

Chez les adultes séropositifs pour le HIV, qui se sont vu administrer un traitement antirétroviral pour la plupart, et chez qui le nombre de lymphocytes T CD4+ était supérieur ou égal à 200 cellules/mm<sup>3</sup>, une réaction humorale et cellulaire comparable à celles d'individus de 50 ans et plus en bonne santé a été observée après 2 doses. Cette réponse s'est maintenue pendant 18 mois au moins, sans effet durable sur la charge virale du HIV (Berkowitz et al., 2015).

Deux études de grande envergure ont été publiées (les études ZOE 50 et ZOE 70) en vue de déterminer l'efficacité clinique d'un plan de vaccination à deux doses (avec un intervalle de 2 mois) chez des adultes en bonne santé : une chez des personnes de plus de 50 ans et une autre chez des personnes de plus de 70 ans (Lal et al., 2015 ; Cunningham et al., 2016).

Dans l'étude ZOE 50, une étude randomisée et contrôlée de phase III à laquelle plus de 15 000 personnes de plus de 50 ans ont participé, avant d'être suivies en moyenne pendant 3,2 ans, l'incidence du zona dans le groupe vacciné s'élevait à 0,3 ‰ contre 9,1 ‰ dans le groupe placebo (Lal et al., 2015). Ceci a permis d'arriver à une efficacité du vaccin correspondant à 97,2 % [95 % CI : 93,7-99,0], sans variation significative liée à l'âge (VE de 96,6 % [95 % BI : 89,6-99,3] pour le groupe de 50-59 ans, 97,4 % [95 % BI : 90,1-99,7] pour le groupe des 60-69 ans et 97,9 % [95 % CI : 87,9-100,0] pour le groupe des 70 ans et plus. Des symptômes de grade 3 (symptômes locaux ou systémiques) ont été observés chez 17 % des bénéficiaires du vaccin, contre 3,2 % pour le groupe placebo.

Les résultats de l'étude ZOE 70 ont été publiés récemment (Cunningham et al., 2016). Dans cette étude RPC de phase III comptant 13 900 participants (âge moyen 75,6 ans), l'incidence du zona s'élevait à 0,9 ‰ dans le groupe vacciné, contre 9,2 ‰ dans le groupe placebo. L'efficacité du vaccin était comparable pour les participants âgés de 70 à 79 ans (90 %) et les 80 ans et plus (89,1 %).

Après avoir rassemblé les données des études ZOE 50 et ZOE 70, il a pu être établi que l'efficacité du vaccin contre la névralgie post-herpétique était de 88,8 %.

## V CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

### 1.1 Synthèse

L'herpès zoster est une cause de morbidité pour un tiers de la population adulte. L'incidence de l'herpès zoster et de la NPH augmente avec l'âge.

Pour un traitement efficace, il convient d'entamer un traitement antiviral 72 heures après le début de l'éruption cutanée caractéristique de l'herpès zoster pour soigner le virus, ce qui demande une consultation et un diagnostic rapides. Le traitement disponible ne pourra réduire qu'en partie la douleur et la durée de l'épisode d'herpès zoster.

Les symptômes de NPH ne peuvent pas toujours être contrôlés au moyen d'un traitement. Ce sont surtout les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets indésirables des médicaments analgésiques utilisés pour soigner la NPH.

### 1.2 Recommandations quant à l'utilisation de Zostavax®

La FDA a approuvé Zostavax® en 2005. Selon le rapport de la HAS, les pays suivants ont financé la vaccination contre l'herpès zoster pour une partie de la population âgée en 2014. L'âge à partir duquel le vaccin est remboursé varie d'un pays à l'autre et se situe entre 50 et 70 ans.

| Country        | FUNDING          |                   |
|----------------|------------------|-------------------|
|                | Yes/No           | Population        |
| Germany        | No               | 50 years and over |
| Australia      | Under evaluation | 60 to 79 years    |
| Austria        | No               | 50 years and over |
| Canada         | Under evaluation | 60 years and over |
| USA            | Yes              | 60 years and over |
| Greece         | No               | 60 years and over |
| United Kingdom | Yes              | 70 to 79 years    |
| Netherlands    | Under evaluation | 70 to 79 years    |
| Switzerland    | No               | 70 to 79 years    |
| Sweden         | Yes              | 50 years and over |

En juin 2014, l'OMS n'a pas formulé de recommandation quant à l'utilisation en routine du vaccin contre l'herpès zoster par manque de données suffisantes à propos de la charge de morbidité et parce que l'efficacité du vaccin s'atténue au fil du temps et que l'on n'est pas encore en mesure de déterminer le groupe chez qui un plan de vaccination serait le plus opportun (<http://www.who.int/wer>).

En août 2014, aux États-Unis, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a mis à jour ses recommandations de 2008 relatives à l'utilisation du vaccin contre l'herpès zoster en proposant de vacciner en routine les personnes de plus de 60 ans au moyen d'une seule dose de Zostavax®.

En France, la *Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique* recommande la vaccination de routine des adultes non immunodéprimés de 65 à 74 ans, au moyen d'une seule dose. Une autre recommandation consistait également à vacciner les personnes âgées de 75 à 79 ans au cours de la première année suivant le lancement du plan de vaccination.

En 2016, le Gezondheidsraad des Pays-Bas a publié un rapport faisant état d'un manque d'éléments probants pour justifier l'intérêt pour la collectivité du vaccin contre l'herpès zoster. Il est ainsi arrivé à la conclusion que le vaccin contre le zona n'avait pas lieu d'être repris dans un programme public tel que le programme de vaccination national. Au Royaume-Uni, le vaccin est actuellement proposé de routine à charge du NHS sous la forme d'une seule injection administrée aux personnes âgées de 70 à 78 ans.

## Conclusion

- En Belgique, l'herpès zoster (HZ) est associé à une charge de morbidité considérable. Par ailleurs, l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. C'est pour ces raisons que le CSS recommande que le vaccin Zostavax® soit envisagé pour les personnes de plus de 65 ans.
- Une certaine incertitude règne encore quant à la tranche d'âge pour laquelle le vaccin serait le plus opportun, mais la vaccination peut être envisagée à l'échelle individuelle. Les avantages d'un plan de vaccination à l'échelle de la population méritent quelques éclaircissements.
- La vaccination doit s'effectuer au moyen d'une seule dose de Zostavax®. À l'heure actuelle, aucune donnée ne justifie l'administration d'une seconde dose.
- Les personnes ayant des antécédents d'herpès zoster souffrant de pathologies chroniques (le diabète, une insuffisance rénale chronique, la BPCO, une AR...) peuvent être vaccinées, à moins que la pathologie sous-jacente constitue une contre-indication. C'est le cas par exemple chez les patients atteints d'immunodéficience cellulaire.
- Il a été démontré que chez les personnes âgées de 50 à 79 ans, le vaccin à virus vivant atténué assurait une protection partielle contre l'herpès zoster (efficacité du vaccin [Vaccin Efficacy, VE] : 52 %) et la NPH (VE : 67 %) pendant 5 ans. Dans les faits, la protection assurée par le vaccin diminue progressivement sur une période de 10 ans. Aucune données ne sont encore disponibles quant à l'efficacité du vaccin après l'âge de 80 ans.
- Zostavax® ne peut être utilisé pour soigner la phase aiguë de l'herpès zoster, ni à des fins de prévention de la NPH en cas d'herpès zoster aigu, ni pour traiter la NPH. Il n'est pas nécessaire de contrôler si le patient a déjà contracté la varicelle ni d'effectuer des tests sérologiques pour déterminer l'immunité du patient contre la varicelle avant l'administration de Zostavax®.

Les présentes recommandations feront l'objet d'une révision dès que d'autres vaccins seront disponibles sur le marché ou si des données complémentaires relatives à l'efficacité du vaccin venaient à être publiées.

## VI. REFERENCES

- Adour KK. Otolological complications of herpes zoster. *Ann Neurol* 1994; 35: S62-S64.
- Arvin A. Aging, immunity, and the varicella--zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352: 2266-7.
- Arvin A. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361--81.
- Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; 211(8):1279-87.
- Bilcke J, Ogunjimi B, Marais C, de Smet F, Callens M, Callaert K et al. The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in Belgium. *Epidemiol Infect* 2012; 140(11): 2096-109.
- Braverman DL, Ku A, Nagler W. Herpes zoster polyradiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 880-2.
- CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2006;55(No. RR-15).
- CDC. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(No. RR-4).
- Chlibek R, Bayas JM, Collins H, de la Pinta ML, Ledent E, Mols JF, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults >=50 years of age. *J Infect Dis*. 2013; 208(12):1953-61.
- Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Cateau G, Lal H, Heineman TC. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*. 2016; 34(6):863-8.
- Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Ledent E, Heineman TC. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine*. 2014; 32(15):1745-53.
- Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010 ; 33: 492 – 503.
- Cohen JI Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1766-7.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016; 375(11):1019-32.
- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-9.
- Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998;178:76-80S.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 1):S1--26.

Fochesato M, Dendouga N, Boxus M. Comparative preclinical evaluation of AS01 versus other Adjuvant Systems in a candidate herpes zoster glycoprotein E subunit vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Aug; 12(8): 2092–2095.

Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R. Preherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1215-8.

Gilden DH, Dueland AN, Devlin ME, Mahalingam R, Cohrs R. Varicella-zoster virus reactivation without rash. *J Infect Dis* 1992; 166 (Suppl 1): S30-4.

Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 370-5.

Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340–6.

Gnann JW, Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002; 186: S91-8.

Gnann JW, Whitley RJ. Natural history and treatment of varicella-zoster virus in high-risk populations. *J Hosp Infect* 1991; 18: 317-29.

Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol.* 2013; 40(11): 1875-80.

Haanpaa M, Nurmikko T, Hurme M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 112-4.

Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-5):1-30.

Hayward A, Levin M, Wolf W, Angelova G, Gilden D. Varicella-zoster virus-specific immunity after herpes zoster. *J Infect Dis* 1991; 163: 873-5.

HRG/CSH aanbeveling voor varicella vaccinatie.

Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.

Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 342-8.

Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older.

Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol* 2003;70 Suppl 1:S111–8.

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087-96.

Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001420.

Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. VZV-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008;197:825--35.

Merselis JG Jr, Kaye D, Hook EW. Disseminated herpes zoster: a report of 17 cases. *Arch Intern Med* 1964; 113: 679-86.

Ogunjimi B, Buntinx F, Bartholomeeusen S, Terpstra I, De Haes I, Willem L et al. Herpes zoster is associated with herpes simplex and other infections in under 60 year-olds. *J Infect*. 2015; 70(2): 171-7.

Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, Verheij TJ, Moons K. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective. *Ann Epidemiol* 2006;1006;16:692-5.

Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, et al. Clinical diagnosis of herpes zoster in family practice. *Ann Fam Med* 2007; 5: 305-9.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2271-84.

Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010; 51(2): 197-213.

Rogers RS, Tindall JP. Geriatric herpes zoster. *J Am Geriatr Soc* 1971;19:495--504.

Sabbe M, Vanthomme K, Top G, Van Casteren V. Epidemiologie van windpokken en zona vastgesteld door huisartsen: 2006-2010. *Infectieziektebulletin* 2012-4

Schmader K, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1188-94.

Schmader K, Levin M, Gnann J, McNeil S, [Yesikari T](#), Betts R et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. [Clin Infect Dis](#) 2012 ;54(7):922-8.

Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1723-30.

Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124(19):2921-9.

Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 149-54.

Thomas JE, Howard FM. Segmental zoster paresis-a disease profile. *Neurology* 1972; 22: 459-66.

Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 26-33.

Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ* 2004;328:439.

Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678-82.

Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011 12;305(2):160-6.

Wang K, Lau TY, Morales M, Mont EK, Straus SE. Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus DNA in human trigeminal ganglia at the single-cell level. *J Virol* 2005; 79 :14079-87.

Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis* 2009; 200(7): 1068-77.

Yawn BP, Saddier S, Wollan P, Sauver JS, Kurland M, Sy L. A population-based study of the incidence and complications of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1341-9.

## VII. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Didier SCHOEVAERDTS** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle Mertens.

|                            |                                |                  |
|----------------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>BEUTELS Philippe</b>    | Health Economics, Infectiology | UAntwerpen       |
| <b>FLAMAING Johan</b>      | Geriatrics                     | KULeuven         |
| <b>LAPEERE Hilde</b>       | Dermatology                    | UZ Gent          |
| <b>MICHIELS Barbara</b>    | General Medecine               | UAntwerpen       |
| <b>SCHOEVAERDTS Didier</b> | Geriatrics                     | CHU UCL Namur    |
| <b>VAN LAETHEM Yves</b>    | Infectiology, Vaccinology      | CHU Saint-Pierre |
| <b>VANDUYNHOVEN Eric</b>   | Anesthesiology and Algology    | UZA              |

Le groupe de travail permanent en charge du domaine vaccination a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle Mertens.

|                               |                                                 |               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|
| <b>FLAMAING Johan</b>         | Geriatrics                                      | KULeuven      |
| <b>GOETGHEBUER Tessa</b>      | Infectiology                                    | ULB           |
| <b>HANQUET Germaine</b>       | Epidemiology                                    | KCE           |
| <b>LEURIDAN Eike</b>          | Vaccinology                                     | UA            |
| <b>MALFROOT Anne</b>          | Pediatrics, Infectiology                        | UZ Brussel    |
| <b>MANIEWSKI Ula</b>          | Travel Medicine                                 | IMT           |
| <b>MICHIELS Barbara</b>       | General medicine                                | UAntwerpen    |
| <b>PEETERMANS Willy</b>       | Internal Medicine, infectiology and vaccinology | UZ Leuven     |
| <b>PELEMAN Renaat</b>         | Infectiology and vaccinology                    | UZ Gent       |
| <b>SABBE Martine</b>          | Epidemiology                                    | ISP           |
| <b>SCHELSTRAETE Petra</b>     | Pediatrics, pneumology en vaccinology           | UZ Gent       |
| <b>SOENTJENS Patrick</b>      | Travel medicine                                 | IMT           |
| <b>SWENNEN Béatrice</b>       | Epidemiology and vaccinology                    | ULB           |
| <b>THEETEN Heidi</b>          | Vaccinology                                     | UAntwerpen    |
| <b>THIRY Nancy</b>            | Health Economics                                | KCE           |
| <b>TUERLINCKX David</b>       | Pediatrics and vaccinology                      | CHU UCL Namur |
| <b>VAN DAMME Pierre</b>       | Epidemiology and vaccinology                    | UA            |
| <b>VAN HERCK Koen</b>         | Epidemiology and vaccinology                    | UA            |
| <b>VANDERMEULEN Corinne</b>   | Vaccinology                                     | KULeuven      |
| <b>VAN DER LINDEN Dimitri</b> | Pediatrics, infectiology                        | UCL           |
| <b>VERHAEGEN Jan</b>          | Microbiology, Bacteriology                      | UZ Leuven     |
| <b>WAETERLOOS Geneviève</b>   | Biological Standardisation                      | ISP           |
| <b>WUILLAUME Françoise</b>    | Epidemiology                                    | ISP           |

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

**NEELS Pieter**

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| <b>BERTHELS Nele</b>                  | AFMPS         |
| <b>BOELAERT Kristel</b>               | Kind en Gezin |
| <b>BRASSEUR Daniel</b>                | AFMPS         |
| <b>CARRILLO SANTISTEVE<br/>Paloma</b> | ONE           |
| <b>CHEVALIER Pierre</b>               | INAMI         |
| <b>DAEMS Joël</b>                     | INAMI         |
| <b>DE SCHUTTER Iris</b>               | ZG            |
| <b>REYNDERS Daniel</b>                | SPF SPSC      |
| <b>TOP Geert</b>                      | ZG            |
| <b>TREMERIE Jean-Marie</b>            | COCOM         |

La traduction a été réalisée en externe.

## Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be) .

[www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral  
**SANTÉ PUBLIQUE**  
**SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE**  
**ET ENVIRONNEMENT**