

**Avis sur la pertinence d'ajouter la
vaccination contre le zona au
Programme québécois d'immunisation**

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Avis sur la pertinence d'ajouter la vaccination contre le zona au Programme québécois d'immunisation

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Février 2018

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Chantal Sauvageau

Gisèle Trudeau

Vladimir Gilca

Rachid Amini

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Institut national de santé publique du Québec

Marie-Claude Letellier, résidente en santé publique et médecine préventive

Université Laval

COLLABORATEURS

Marc Brisson

Mélanie Drolet

Zhou Zhou

Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval

MISE EN PAGES

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2018

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-81180-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

Liste des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Membres actifs

Julie Bestman-Smith, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL)

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Rodica Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

Membres de liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, représentante des vaccinatrices du terrain et des services de proximité des CISSS/CIUSSS, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Avis sur la pertinence d'ajouter la vaccination contre le zona au Programme québécois d'immunisation

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Direction de santé publique, Hôpital du Suroît

Membres d'office

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Richard Marchand, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Table des matières

Liste des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)	I
Liste des tableaux	V
Liste des figures.....	VII
Liste des sigles et acronymes	IX
Faits saillants.....	1
Sommaire.....	3
1 Mise en contexte	7
2 Description et fardeau du zona	9
3 Vaccins	19
4 Coût-efficacité et coûts estimés d'un programme de vaccination	29
4.1 Méthode.....	29
4.2 Résultats, discussion et conclusion de l'analyse d'efficacité populationnelle et de coût-efficacité	31
4.3 Coûts estimés pour vacciner une cohorte selon le groupe d'âge	33
5 Faisabilité	35
6 Conformité	37
7 Acceptabilité	39
8 Équité.....	41
9 Objectif de santé publique	43
10 Stratégies possibles de vaccination	45
11 Conclusions	47
12 Recommandations	49
13 Évaluation	51
Références	53
Annexe 1 Synthèse des déclarations d'intérêts.....	61
Annexe 2 Études canadiennes sur les consultations et hospitalisations en lien avec le zona	65
Annexe 3 Paramètres et résultats de l'analyse d'efficacité populationnelle et de coût-efficacité	71

Liste des tableaux

Tableau 1	Nombre et taux d'incidence de décès associés au zona et rapport de taux par période et par groupe d'âge, Québec, 1996-2013.....	16
Tableau 2	Estimation des coûts d'un programme de vaccination contre le zona par cohorte selon l'âge, la couverture vaccinale et le vaccin (vivant atténué (VA) ou sous-unitaire (SU)).....	33
Tableau A	Paramètres épidémiologiques et utilisation des ressources en soins de santé.....	73
Tableau B	Paramètres économiques	74
Tableau C	Pertes de qualité de vie (QALY lost)	74
Tableau A1	Nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 cas de zona, 1 cas de névralgie post-herpétique (NPH), 1 hospitalisation, et 1 décès selon l'âge à la vaccination	80
Tableau A2	QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %).....	82
Tableau A3	Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %)	85
Tableau A4a	Ratio coût-efficacité : analyses de sensibilité (vaccination comparée à aucune vaccination, coût de la vaccination = 140 \$)	88
Tableau A4b	Ratio coût-efficacité : analyses de sensibilité (vaccination comparée à aucune vaccination, coût de la vaccination = 200 \$)	88
Tableau A5	Analyse de sensibilité incluant les effets secondaires de la vaccination	89
Tableau A6	Couverture vaccinale de la deuxième dose de Shingrix pour obtenir une efficacité populationnelle similaire à Zostavax.....	89

Liste des figures

Figure 1	Études sur l'épidémiologie du zona au Canada	12
Figure 2	Variation des taux d'incidence de consultations (ensemble des services) pour zona dans 6 études canadiennes.....	13
Figure 3	Variation des taux d'incidence de consultations externes (excluant celles réalisées en milieu hospitalier) pour zona au Canada	13
Figure 4	Variation des taux d'incidence d'hospitalisations pour zona au Canada.....	14
Figure 5	Taux d'incidence de consultations (ensemble des services) pour zona par année et par groupe d'âge, Québec, 1996-2015	15
Figure 6	Taux d'incidence d'hospitalisations pour zona par année et par groupe d'âge, Québec, 1996-2015	15
Figure A1	Efficacité vaccinale contre le zona et la NPH reproduisant les données d'essais cliniques	75
Figure A2	Nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 cas de zona, 1 cas de névralgie post-herpétique (NPH) et 1 hospitalisation, selon l'âge à la vaccination ...	76
Figure A3	QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %).....	76
Figure A4	Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination (âge à la vaccination = 65 ans, taux d'actualisation = 3 %)	77
Figure A5	Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination, selon l'âge à la vaccination (taux d'actualisation = 3 %)	77
Figure A6	Analyses de sensibilité (vaccination comparée à aucune vaccination)	78
Figure A7	Analyse de sensibilité incluant les effets secondaires de la vaccination	78
Figure A8	Couverture vaccinale de la deuxième dose de Shingrix pour obtenir une efficacité populationnelle similaire à Zostavax (scénario extrême : efficacité vaccinale = 0 % pour 1 dose de Shingrix).....	79

Liste des sigles et acronymes

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CHSLD	Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CV	Couverture vaccinale
EV	Efficacité vaccinale
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ISQ	Institut de la statistique du Québec
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MCI	Manifestations cliniques inhabituelles
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NPH	Névralgie post-herpétique
PQI	Programme québécois d'immunisation
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cote
SMRA	Services médicaux rémunérés à l'acte
TI	Taux d'incidence
TMG	Titres moyens géométriques

Faits saillants

Le zona est un problème de santé important qui peut toucher toute la population. Environ une personne sur 3 en sera atteinte au cours de sa vie. La névralgie post-herpétique (NPH) en est la complication la plus fréquente. La douleur peut durer plusieurs mois, voire des années et réduit la qualité de vie, en particulier chez les personnes âgées.

L'âge avancé et l'immunosuppression sont les facteurs de risque les plus importants pour le zona et la NPH. Les taux d'incidence de consultation pour zona augmentent davantage autour de l'âge de 50 ans et sont particulièrement élevés après l'âge de 70 ans. La NPH survient chez environ 20 % des adultes atteints de zona et augmente avec l'âge.

On estime qu'il y a au Québec à chaque année environ 27 000 cas de zona, 600 hospitalisations et 10 décès causés par la maladie. La majorité ($\approx 80\%$) des décès surviennent chez des personnes âgées de 80 ans et plus.

Deux vaccins sont disponibles au Canada : le vaccin vivant atténué contre le zona Zostavax homologué en 2008 et le vaccin sous-unitaire Shingrix homologué en octobre 2017. Les deux vaccins sont sécuritaires et efficaces pour réduire l'incidence du zona et de la NPH.

L'efficacité du vaccin vivant atténué à prévenir le zona est d'environ 50 %. Elle diminue avec l'âge à la vaccination et le temps écoulé depuis la vaccination.

L'efficacité du vaccin sous-unitaire à prévenir le zona est d'environ 90 %, et ce, dans tous les groupes d'âge et elle demeure relativement stable pour au moins 4 ans. La persistance de titres élevés d'anticorps mesurée 9 ans après la vaccination suggère une protection à long terme.

Le vaccin sous-unitaire peut être utilisé chez les personnes immunodéprimées contrairement au vaccin vivant atténué. La réactogénicité du vaccin sous-unitaire apparaît élevée, mais la majorité des manifestations cliniques inhabituelles observées après la vaccination sont de courte durée et ne nécessitent aucune intervention médicale.

La vaccination des personnes âgées de 65 à 75 ans permet d'obtenir les ratios les plus avantageux au plan économique. Le coût moyen du zona pour le système de santé québécois est estimé à environ 25 millions de dollars annuellement.

Lors de sa rencontre de décembre 2017, après avoir pris connaissance de l'ensemble des données disponibles concernant notamment le fardeau de la maladie, la disponibilité de vaccins efficaces et sécuritaires et l'acceptabilité anticipée de la vaccination, les membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) ont recommandé de façon unanime la mise sur pied d'un programme de vaccination contre le zona selon l'ordre de priorité suivant :

- personnes âgées de 50 ans et plus ET immunodéprimées selon la définition du Protocole d'immunisation du Québec. Ces personnes ont un risque élevé de développer le zona et la NPH. À la différence du vaccin vivant, le nouveau vaccin inactivé, Shingrix, n'est pas contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées;
- personnes âgées de 65 ans et plus;
- s'il n'est pas possible de viser l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus, le CIQ recommande d'offrir la vaccination aux personnes âgées de 70 ans et plus. Dans ce groupe

d'âge, le risque du zona et celui de la NPH sont particulièrement élevés. La vaccination dans ce groupe d'âge permettra une réduction plus rapide du fardeau de la maladie;

- personnes âgées de 50 à 64 ans. Le fardeau du zona commence à augmenter à ces âges, sans être encore maximal. Des données d'efficacité vaccinale sont disponibles chez les 50 ans et plus. Par contre, la durée de l'efficacité vaccinale pourrait être un enjeu pour ce groupe d'âge.

Le CIQ recommande l'utilisation préférentielle du vaccin sous-unitaire contre le zona (Shingrix) compte tenu de la plus grande efficacité de ce vaccin et la possibilité de l'administrer aux personnes immunodéprimées.

Chez les personnes immunodéprimées, le vaccin vivant atténué pourra être considéré uniquement si le vaccin sous-unitaire n'est pas disponible ou s'il est contre-indiqué.

L'état des connaissances actuelles ne permet pas de formuler de recommandations pour les personnes âgées de moins de 50 ans.

Sommaire

Mise en contexte

En août 2010, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) un avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur la pertinence d'inclure la vaccination contre le zona au Programme québécois d'immunisation (PQI). À ce moment-là, seul le vaccin vivant atténué (Zostavax, Merck Frosst Canada inc.) devant être entreposé au congélateur était disponible. En 2014, une présentation stable au réfrigérateur de ce vaccin est devenue disponible et l'arrivée d'un vaccin sous-unitaire fabriqué par GlaxoSmithKline (GSK) était attendue dans un futur proche. À l'automne 2017, l'homologation du vaccin sous-unitaire de GSK (Shingrix) et la disponibilité des données épidémiologiques et économiques ont permis au CIQ de produire le présent avis.

Fardeau du zona

Le zona est causé par la réactivation du virus varicelle-zona. L'immunité cellulaire joue un rôle important pour empêcher la réactivation, rendant les personnes immunodéprimées particulièrement vulnérables au développement du zona. L'immunosénescence contribue également à une plus grande incidence du zona chez les personnes âgées. La névralgie post-herpétique (NPH) est la complication la plus fréquente du zona. Elle peut durer plusieurs mois, voire des années et réduit souvent de beaucoup la qualité de vie, en particulier chez les personnes âgées.

Le zona surviendrait au moins une fois dans la vie chez environ 30 % de la population. L'incidence et la gravité du zona augmentent avec l'âge, cette augmentation étant plus marquée après l'âge de 50 ans. À 85 ans, environ une personne sur deux aura souffert d'au moins un épisode de zona. La NPH survient chez environ 20 % des adultes atteints de zona et ce risque augmente également avec l'âge et une atteinte du système immunitaire. Une récurrence du zona survient chez environ 5 à 6 % des cas et jusqu'à 12 % chez les patients immunodéprimés.

Au Québec, en 2015, le taux d'incidence de consultations pour zona était de 346 par 100 000 p.-a dans la population générale et de 957 par 100 000 p.-a chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Entre 1995 et 2015, le nombre annuel moyen de premières consultations a été de 27 000 (augmentation de 22 840 à 31 760 de 1996 à 2015). Au cours de la même période, les taux d'incidence d'hospitalisations sont passés de 9 à 6 par 100 000 p.-a, soit environ 600 annuellement et sont à la baisse dans toute la population. Les taux de consultations et d'hospitalisations augmentent avec l'âge, particulièrement à partir de 60 ans pour les consultations et de 70 ans pour les hospitalisations.

Entre 1996 à 2013, 169 décès associés au zona ont été rapportés, la grande majorité (80 %) sont survenus chez des personnes âgées de 80 ans et plus.

Vaccins contre le zona

Deux vaccins sont disponibles au Canada : le vaccin vivant atténué contre le zona Zostavax homologué en 2008 et le vaccin sous-unitaire (recombinant adjuvanté) Shingrix homologué en octobre 2017. Les deux vaccins sont autorisés chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Le calendrier comprend 1 dose pour le vaccin vivant atténué et 2 doses pour le vaccin sous-unitaire.

Les deux vaccins sont sécuritaires et efficaces pour réduire l'incidence du zona et de la NPH.

L'efficacité du vaccin vivant atténué à prévenir le zona est d'environ 50 %. Elle diminue avec l'âge à la vaccination et le temps écoulé depuis la vaccination.

L'efficacité du vaccin sous-unitaire à prévenir le zona est d'environ 90 %, et ce, dans tous les groupes d'âge et elle demeure relativement stable pour au moins 4 ans. La persistance de titres élevés d'anticorps mesurée 9 ans après la vaccination suggère une protection à long terme.

Le vaccin sous-unitaire peut être utilisé chez les personnes immunodéprimées contrairement au vaccin vivant atténué. La réactogénicité du vaccin sous-unitaire apparaît élevée (douleur, œdème au site d'injection, par exemple), mais la majorité des manifestations cliniques inhabituelles observées après la vaccination sont de courte durée et ne nécessitent aucune intervention médicale.

Considérations économiques

Les résultats de l'analyse coût-efficacité suggèrent que la vaccination contre le zona serait coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné tant avec le vaccin sous-unitaire qu'avec le vaccin vivant atténué. Toutefois, le vaccin sous-unitaire apparaît plus coût-efficace que le vaccin vivant atténué. La vaccination des personnes âgées de 65 à 75 ans permet d'obtenir les ratios les plus avantageux au plan économique.

Le coût moyen du zona pour le système de santé québécois est estimé à environ 25 millions de dollars annuellement.

Autres considérations

La population à risque pour le zona est grande. Le risque augmente à partir de l'âge de 50 ans et il est particulièrement élevé chez les personnes immunodéprimées. Étant donné le nombre important de personnes âgées de 50 ans et plus, un programme visant toute cette population est difficilement envisageable. Par contre, offrir le vaccin contre le zona en même temps qu'un autre vaccin accroît la faisabilité et diminue les coûts liés à l'administration des vaccins (ex. à 65 ans en même temps que le vaccin contre le pneumocoque).

L'acceptabilité anticipée sera bonne si le vaccin est offert gratuitement. L'acceptabilité pourrait être moins bonne pour la 2^e dose du vaccin sous-unitaire en raison de la réactogénicité du vaccin et du 2^e rendez-vous qu'elle implique.

Recommandations sur l'utilisation du vaccin

Lors de sa rencontre de décembre 2017, après avoir pris connaissance de l'ensemble des données disponibles concernant notamment le fardeau de la maladie, la disponibilité de vaccins efficaces et sécuritaires et l'acceptabilité anticipée de la vaccination, les membres du CIQ ont recommandé de façon unanime la mise sur pied d'un programme de vaccination contre le zona selon l'ordre de priorité suivant :

- personnes âgées de 50 ans et plus ET immunodéprimées selon la définition du Protocole d'immunisation du Québec. Ces personnes ont un risque élevé de développer le zona et la NPH. À la différence du vaccin vivant, le nouveau vaccin inactivé, Shingrix, n'est pas contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées;
- personnes âgées de 65 ans et plus;
- s'il n'est pas possible de viser l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus, le CIQ recommande d'offrir la vaccination aux personnes âgées de 70 ans et plus. Dans ce groupe

d'âge, le risque du zona et celui de la NPH sont particulièrement élevés. La vaccination dans ce groupe d'âge permettra une réduction plus rapide du fardeau de la maladie;

- personnes âgées de 50 à 64 ans. Le fardeau du zona commence à augmenter à ces âges, sans être encore maximal. Des données d'efficacité vaccinale sont disponibles chez les 50 ans et plus. Par contre, la durée de l'efficacité vaccinale pourrait être un enjeu pour ce groupe d'âge.

Le CIQ recommande l'utilisation préférentielle du vaccin sous-unitaire contre le zona (Shingrix) compte tenu de la plus grande efficacité de ce vaccin et la possibilité de l'administrer aux personnes immunodéprimées.

Chez les personnes immunodéprimées, le vaccin vivant atténué pourra être considéré uniquement si le vaccin sous-unitaire n'est pas disponible ou s'il est contre-indiqué.

En ce qui concerne l'utilisation du vaccin sous-unitaire contre le zona, le CIQ recommande :

- Un calendrier à 2 doses administrées entre 2 et 12 mois d'intervalle. Si la 2^e dose est administrée moins de 4 semaines après la 1^{re} dose, elle est considérée non valide et devrait être donnée à nouveau en respectant l'intervalle minimal.
- Un délai d'au moins 12 mois entre un épisode de zona ou la vaccination avec le vaccin vivant contre le zona et l'administration du vaccin sous-unitaire. Cependant, l'administration du vaccin sous-unitaire dans un délai de 4 semaines et plus suivant ces deux situations devrait être considérée valide.
- Particulièrement dans ces deux situations (personnes ayant reçu le vaccin vivant atténué ou à la suite d'un épisode de zona), quelques données disponibles laissent croire qu'une seule dose de vaccin sous-unitaire pourrait apporter une bonne réponse immunitaire et éventuellement une bonne protection. Par contre, vu le peu de données, le CIQ recommande 2 doses de vaccin pour l'instant et réévaluera la nécessité de la 2^e dose dès que des données plus robustes seront disponibles.

Le CIQ réitère sa recommandation à l'effet que la recherche sérologique d'anticorps anti-VVZ n'est pas indiquée chez les personnes de 50 ans et plus étant donné qu'elles sont presque toutes séropositives. La recherche d'anticorps n'est donc pas recommandée avant l'administration du vaccin Shingrix. Dans les rares cas où des personnes de 50 ans ou plus auraient une sérologie négative pour les anti-VVZ, le CIQ recommande de leur offrir le vaccin contre la varicelle. Si le vaccin varicelle était contre-indiqué, le vaccin Shingrix pourrait être utilisé.

L'état des connaissances actuelles ne permet pas de formuler de recommandations pour les personnes âgées de moins de 50 ans.

Objectif du programme de vaccination contre le zona

En assumant une couverture vaccinale (CV) de 40 % dans les cohortes vaccinées dès les premières années d'un programme de vaccination, CV souvent obtenues avec la vaccination contre le pneumocoque à l'âge de 65 ans et une efficacité vaccinale de 90 % pour au moins 5 ans, l'objectif suivant est donc proposé :

- Diminuer les consultations et les hospitalisations pour zona de 30 % sur 5 ans chez les cohortes vaccinées.

Suivi et évaluation du programme de vaccination contre le zona

Le CIQ recommande d'évaluer la couverture vaccinale à 1 et à 2 doses à l'aide du registre de vaccination et lors des enquêtes régulières menées par l'INSPQ, de répéter l'évaluation épidémiologique pour les consultations et les hospitalisations, de suivre l'évolution des décès, de dresser le portrait des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) et enfin, de mener ou collaborer à des études évaluant l'efficacité et la durée de protection avec 1 et 2 doses de vaccin.

1 Mise en contexte

En août 2010, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) un avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur la pertinence d'inclure la vaccination contre le zona au Programme québécois d'immunisation. Si le CIQ recommandait son inclusion au programme, le MSSS demandait alors de préciser à quel groupe d'âge le vaccin devrait être offert gratuitement et s'il devrait y avoir un rattrapage. À ce moment, le seul vaccin disponible au Canada était le vaccin vivant atténué (Zostavax, Merck Frosst Canada inc.). Ce vaccin devait être entreposé au congélateur à une température moyenne de -15 °C. Depuis 2014, une version stable au réfrigérateur du vaccin vivant atténué (Zostavax II) a remplacé le vaccin Zostavax, facilitant ainsi son utilisation.

En mai 2014, le CIQ a fait parvenir une lettre en suivi de la question posée par le MSSS quant à la pertinence d'un programme de vaccination des adultes contre le zona. Comme l'homologation d'un vaccin sous-unitaire inactivé de GlaxoSmithKline (GSK) contre le zona était prévue dans un futur prochain, le CIQ proposait de retarder la production d'un avis jusqu'à ce que les données d'efficacité et de coût-efficacité des deux vaccins soient disponibles.

Lors de la rencontre du CIQ de juin 2015, des données sur l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité des deux vaccins ont été présentées. Compte tenu de la plus grande efficacité du vaccin sous-unitaire (> 90 % sur une période de 3,2 ans), comparativement au vaccin vivant atténué (~ 50 %) et de la possibilité de l'administrer aux individus immunodéprimés, il a été proposé au MSSS d'incorporer ce vaccin dans l'avis du CIQ. Bien que cet ajout puisse allonger à nouveau les délais de production de cet avis, il offrait un portrait plus global de la situation. Le vaccin sous-unitaire (Shingrix) a été homologué au Canada en octobre 2017.

Afin de soutenir la rédaction de cet avis, les analyses suivantes ont été réalisées :

- 1) Analyse des données épidémiologiques sur le fardeau du zona au Québec;
- 2) Analyse des données de la littérature sur le fardeau du zona et sur les vaccins contre le zona;
- 3) Analyses économiques et modélisation de l'impact populationnel d'une éventuelle vaccination contre le zona.

Cet avis a été rédigé en suivant le cadre d'Erickson et collab.(1).

2 Description et fardeau du zona

Virus, pathogénèse et manifestations cliniques du zona

L'humain est le seul réservoir du virus varicelle-zona, un virus à ADN à l'origine de la varicelle et du zona(2,3). La primo-infection se produit lorsque le virus vient en contact avec les muqueuses, les conjonctives ou le tractus respiratoire d'un hôte susceptible, donnant les manifestations cliniques de la varicelle(2–7). Après cette primo-infection, le virus reste latent dans les ganglions sensitifs. La réactivation ultérieure des virus dormants mène au zona et, contrairement à la varicelle qui se produit plus fréquemment à l'hiver et au printemps dans les pays tempérés qui n'ont pas encore implanté un programme de vaccination contre la varicelle, la réactivation du virus varicelle-zona ne suit pas de tendance saisonnière. L'immunité cellulaire joue un rôle important pour empêcher la réactivation, rendant les personnes immunodéprimées particulièrement vulnérables au développement du zona. Avec le vieillissement, il se produit aussi une immunosénescence, contribuant à une plus grande incidence du zona chez les personnes âgées. Le zona est peu fréquent chez les enfants et sa fréquence a diminué depuis l'introduction d'un programme de vaccination contre la varicelle(2–8). Les personnes atteintes d'un zona peuvent transmettre la varicelle aux personnes susceptibles (pas vaccinées contre la varicelle ou qui ne l'ont jamais eue). Généralement, cette transmission a lieu via un contact direct avec les vésicules. En présence d'un zona disséminé, il peut aussi y avoir transmission par voie aérienne.

La manifestation clinique la plus importante du zona est dermatologique; elle évolue à partir d'un rash maculopapulaire, en lésions vésiculeuses, pustules et finalement en croûtes(2,4,6). La réplication virale au niveau de l'épiderme est à l'origine de la formation des vésicules. Chez les hôtes en bonne santé, la réplication du virus dure en moyenne 72 heures, mais elle peut être plus longue chez les immunodéprimés(3,4). Les lésions regroupées sont typiquement unilatérales et, chez les personnes immunocompétentes, l'atteinte est le plus souvent limitée à un dermatome. Les dermatomes thoraciques, lombaires, cervicaux et ophtalmiques sont les plus souvent touchés. Les lésions sont associées fréquemment à du prurit, des paresthésies ou de la douleur; ces derniers symptômes pouvant apparaître de trois à cinq jours avant les lésions(3–5). Ce prodrome peut être accompagné de malaise général, de céphalées et de photophobie. Le zona peut aussi rarement se présenter par de la douleur en absence de rash (*zoster sine herpette*). Chez les patients immunodéprimés, le rash peut être disséminé. La gravité du zona et de ses complications augmente sensiblement avec l'âge. Environ de 1 à 4 % des personnes atteintes de zona sont hospitalisées pour des complications. L'âge et une atteinte du système immunitaire augmentent le risque d'hospitalisation(7,9–12).

La névralgie post-herpétique (NPH) est la complication la plus fréquente du zona aigu. Elle se caractérise par une douleur qui persiste plus de 90 jours après le début de l'éruption cutanée et qui peut durer plusieurs mois, voire des années. L'incidence de la NPH augmente avec l'âge(2). Elle réduit souvent de beaucoup la qualité de vie, en particulier chez les personnes âgées(7,9).

Le zona peut aussi être à l'origine de plusieurs autres complications neurologiques plus rares telles qu'une atteinte visuelle à la suite d'un épisode de zona ophtalmique, le syndrome de Ramsay-Hunt (paralysie faciale et lésions au niveau du conduit auditif), la méningite, l'encéphalite, la myélite transverse et le syndrome de Guillain-Barré(2–7). La littérature montre un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) de l'ordre de 20 à 40 % dans les 3 mois suivant un zona. Ce risque diminue ensuite et peut perdurer jusqu'à un an, particulièrement après un épisode de zona ophtalmique(13,14). Une méta-analyse récente a montré pour la première fois une faible augmentation du risque d'évènements cardiaques qui doit être interprétée avec prudence étant donné la qualité des études(13).

Les études faisant un suivi à long terme ont rapporté qu'une récurrence du zona survient chez environ 5 à 6 % des cas et jusqu'à 12 % chez les patients immunodéprimés(15-17). Les récurrences subséquentes seraient rares(15).

Populations à risque pour le zona

Presque toute la population est à risque de développer un zona dans sa vie. L'âge et l'immunosuppression sont les facteurs de risque les plus importants pour le zona et la NPH(9,18). Le zona surviendrait au moins une fois dans la vie chez environ 30 % de la population. On ne connaît pas bien les facteurs expliquant pourquoi les deux tiers de la population ne font pas de zona et en quoi ces personnes se distinguent de celles qui développent un zona. La NPH survient chez environ 20 % des adultes atteints de zona et augmente avec l'âge(9). Une méta-analyse récente rapporte un risque relatif de NPH variant entre 1,22 et 3,11 par tranche de 10 ans d'âge(19). Une étude prospective récente menée en Angleterre montre que l'augmentation du risque de NPH est surtout marquée entre 50 et 79 ans avec un rapport de cote ajusté (RC) de 1,70 (IC 99 % : 1,63-1,78) par tranche de 10 ans et une atténuation après 80 ans (RC 1,10, IC 99 % : 0,94-1,28)(20). Dans cette même étude, le risque de NPH est plus élevé chez les personnes ayant une immunodépression sévère incluant la leucémie (RC 2,07, IC 99 % : 1,08-3,96) ou le lymphome (2,45, IC 99 % : 1,53-3,92)(20).

Prévention et traitement du zona

Au moment d'écrire cet avis, la vaccination contre le zona ne fait pas partie du Programme québécois d'immunisation (PQI).

En présence d'un cas de zona, les précautions de contact sont recommandées, incluant couvrir les lésions jusqu'à ce qu'elles soient croûtées(3). En présence d'un zona disséminé ou d'un patient immunosupprimé ayant un zona, des précautions aériennes et contact doivent être mises en place pour toute la durée de la maladie(3,9).

Les agents antiviraux peuvent être utilisés, afin de diminuer la réplication virale, le développement de nouvelles lésions vésiculaires et la douleur aiguë(3,4,6,7). Le traitement est plus efficace s'il est débuté dans les 72 premières heures après le début du rash, mais peut être considéré plus tardivement en présence de nouvelles lésions. Chez les patients adultes autrement en bonne santé, le traitement par voie orale avec valacyclovir ou famciclovir est recommandé. Les cas sévères doivent être traités avec de l'acyclovir par voie intraveineuse(7,21).

Épidémiologie du zona au niveau mondial

L'incidence et la gravité du zona augmentent avec l'âge, cette augmentation étant plus marquée après l'âge de 50 ans. À 85 ans, environ une personne sur deux aura souffert d'au moins un épisode de zona(22). L'incidence du zona ne semble pas suivre de variations géographiques importantes. Deux revues de la littérature ont rapporté des taux d'incidence (TI) de l'ordre de 200 à 500 par 100 000 personnes-années (p.-a) à l'échelle mondiale(16,23). Après l'âge de 65 ans, l'incidence du zona est de 800 à 1100 cas par 100 000 p.-a(22).

Généralement, les études montrent que l'incidence du zona augmente au fil du temps, peu importe que les résultats soient standardisés pour l'âge ou non, et sans relation directe avec l'introduction de la vaccination contre la varicelle(16,24,25). Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse qu'une couverture vaccinale (CV) élevée contre la varicelle pourrait mener à une augmentation de l'incidence du zona par diminution de l'exposition exogène au virus, entre autres, par contacts avec des enfants malades(26,27). Selon eux, cette exposition permettrait de stimuler le système immunitaire et d'augmenter l'immunité contre le zona. En vaccinant les enfants contre la varicelle, ces contacts diminueraient tout comme l'immunité contre le virus varicelle-zona, d'où une augmentation présumée de l'incidence du zona. Cependant, la plupart des études menées jusqu'à maintenant montrent une augmentation de l'incidence du zona, indépendamment de la zone géographique et de l'introduction ou non du vaccin contre la varicelle(16,24,25). De plus, dans sept études sur l'évolution du zona dans le temps, aucune n'a montré d'accélération dans la tendance à l'augmentation observée avant et après l'arrivée du vaccin contre la varicelle(28).

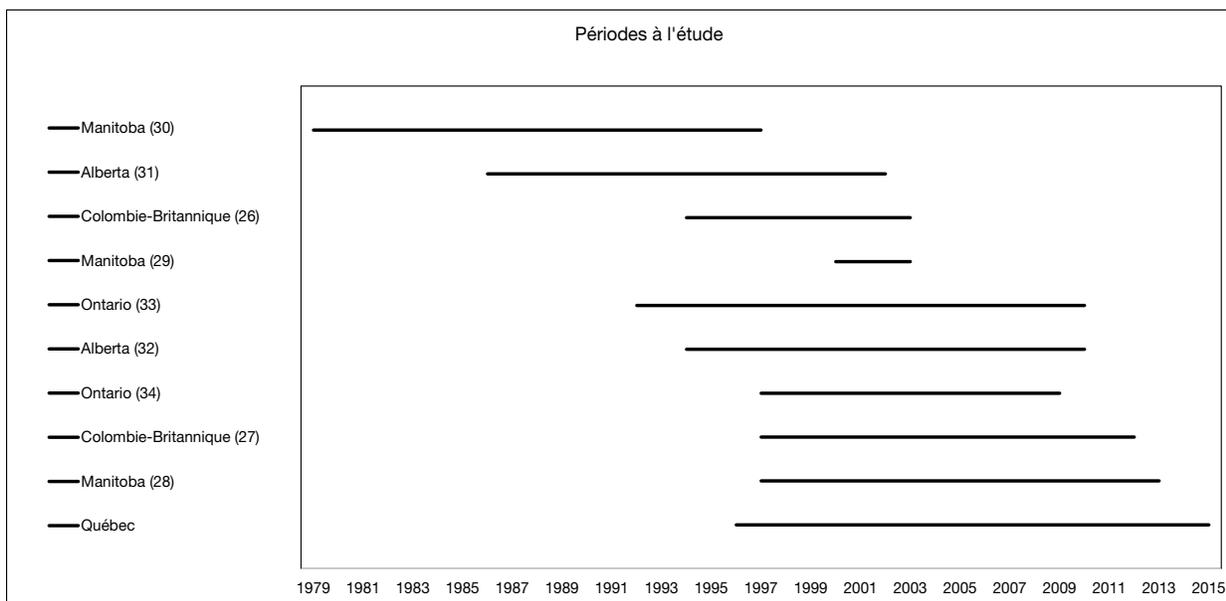
Épidémiologie du zona au Québec et dans les autres provinces canadiennes

Méthode utilisée pour évaluer l'épidémiologie du zona au Canada

Une revue systématique de la littérature a été menée pour évaluer l'incidence des consultations médicales, des hospitalisations et des décès causés par le zona au Canada de même que les tendances temporelles(29). Neuf études menées dans 4 provinces canadiennes ont été relevées : Colombie-Britannique(30,31), Manitoba(32-34), Alberta(35,36) et Ontario(37,38). La majorité de ces études visaient à réaliser un suivi épidémiologique du zona à la suite de l'introduction du vaccin contre la varicelle, de même qu'à établir des taux de base avant l'introduction du vaccin contre le zona(37,38). Ces études portent sur différentes périodes allant de 1979 à 2013 (figure 1). Toutes ont utilisé des bases de données administratives semblables à celles utilisées au Québec. Ces études se basent sur les codes de diagnostic de la classification internationale des maladies CIM-9 ou CIM-10 pour estimer les cas de zona et comparent les taux d'incidence au fil du temps (annexe 2).

Une analyse des données québécoises a également été effectuée(29). Les données de consultations, d'hospitalisations et de décès associés au zona ont été extraites de trois banques provinciales de données administratives, soit le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte (SMRA) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour les consultations, le fichier MED-ÉCHO (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière) pour les hospitalisations et le fichier des décès de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). L'analyse porte sur les années 1996 à 2015, sauf pour les décès qui couvrent la période de 1996 à 2013 (figure 1).

Figure 1 Études sur l'épidémiologie du zona au Canada



Les données reçues du fichier des SMRA ne permettent pas de séparer les consultations en externe de celles réalisées durant une hospitalisation et ces consultations sont donc appelées « Ensemble des services ».

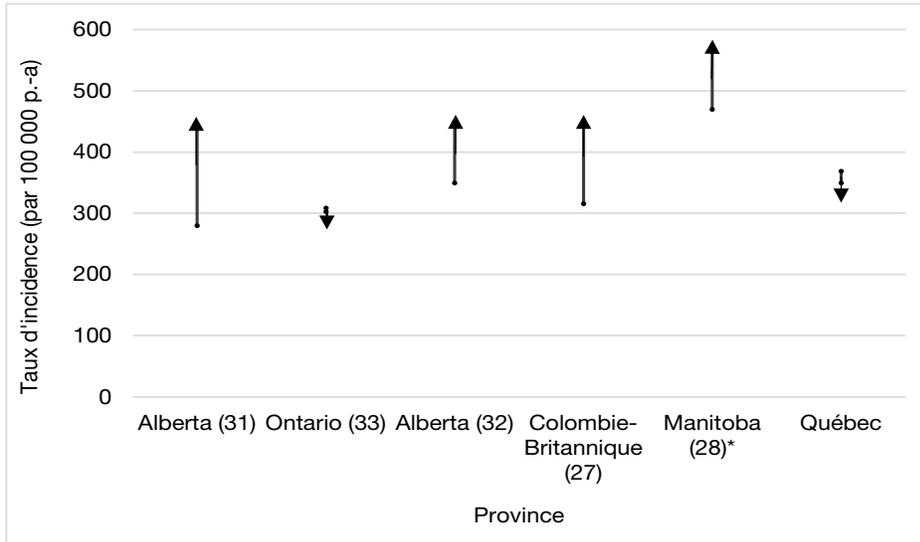
Les diagnostics de zona avec un code 053.x dans la CIM-9 et B02.x dans la CIM-10 ont été extraits des banques. Un cas incident a été défini comme le premier diagnostic de zona par catégorie d'âge et par année avec un code CIM-9 dans le fichier des SMRA, ou un diagnostic principal ou premier diagnostic secondaire de zona par année avec un code CIM-9 ou CIM-10 dans le fichier MED-ÉCHO. Les taux de consultations et d'hospitalisations présentés sont standardisés pour l'âge. Dans le fichier de l'ISQ, seuls les décès ayant le zona comme cause initiale ont été retenus.

Des analyses supplémentaires ont été effectuées en utilisant une définition plus restrictive des cas incidents de zona à partir des données du fichier des SMRA. Un cas incident était alors défini comme le premier diagnostic de zona par catégorie d'âge pendant toute la période à l'étude de 1996 à 2016.

Résultats de la revue canadienne

Quatre études ont évalué les TI de consultations (ensemble des services) pour l'ensemble de la population(31,35–37) et une cinquième étude a évalué ces taux pour la population âgée de 20 ans et plus(32) (figure 2). Ces études ont rapporté une augmentation des taux pendant la période à l'étude sauf pour une qui a rapporté une stabilité relative des taux(37). Les TI pour l'ensemble de la population variaient entre ≈ 280 et 450 par 100 000 p.-a, alors que l'étude menée chez les personnes âgées de 20 ans et plus rapportait des taux plus élevés passant de 470 à 570 par 100 000 p.-a pendant la période à l'étude.

Figure 2 Variation des taux d'incidence de consultations (ensemble des services) pour zona dans 6 études canadiennes



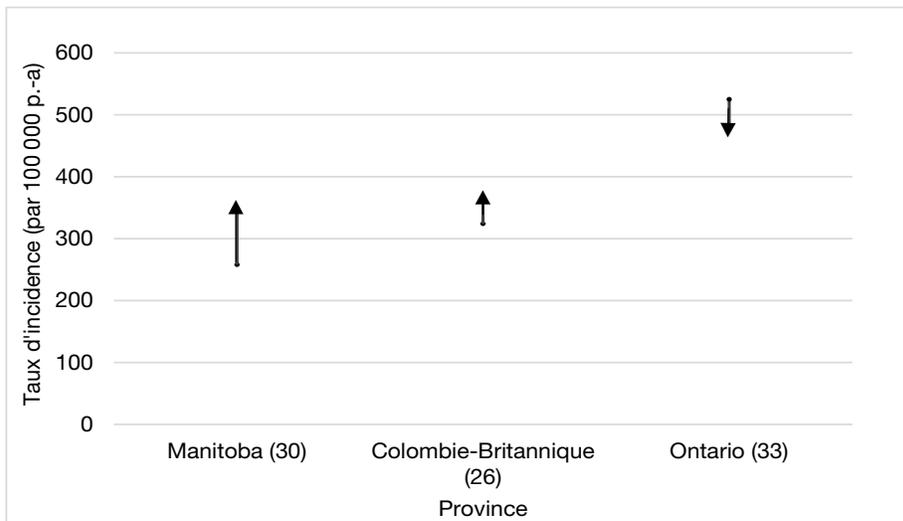
Alberta (31) : 1986-2002, Ontario (33) : 1992-2010, Alberta (32) : 1994-2010, Colombie-Britannique (27) : 1997-2012, Manitoba (28) : 1997-2013, Québec : 1996-2015.

* Chez les 20 ans et plus seulement.

La flèche indique la variation du taux d'incidence entre le début et la fin de l'étude.

Le TI des consultations externes (c'est-à-dire excluant celles réalisées en milieu hospitalier) a été rapporté dans trois études(30,34,37) (figure 3). Deux études rapportent une augmentation de ce taux (de 258 à 348 et de 324 à 366 par 100 000 p.-a)(30,34) et la troisième montre une diminution du taux dans le temps (de 525 à 479 par 100 000 p.-a)(37).

Figure 3 Variation des taux d'incidence de consultations externes (excluant celles réalisées en milieu hospitalier) pour zona au Canada

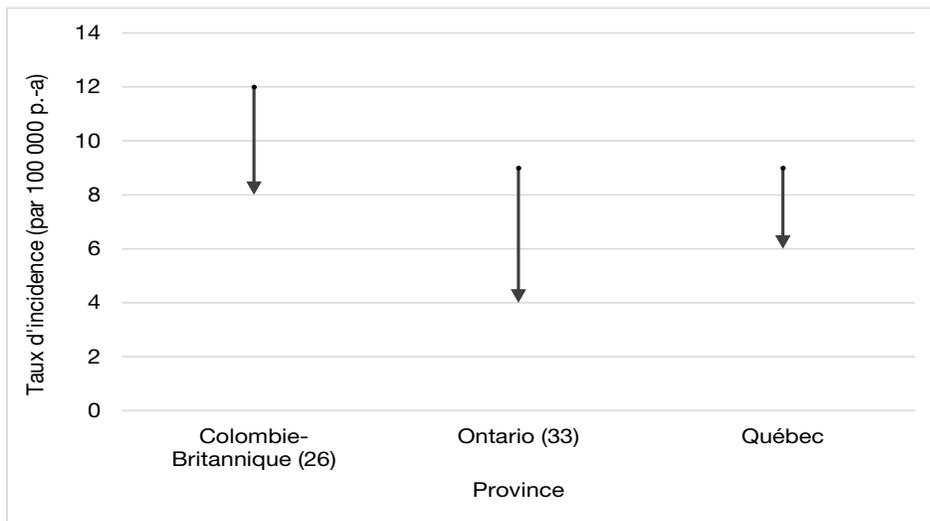


Manitoba (30) : 1979-1997; Colombie-Britannique (26) : 1994-2003; Ontario (33) : 1992-2010.

La flèche indique la variation du taux d'incidence entre le début et la fin de l'étude.

En ce qui concerne les hospitalisations, deux études ont rapporté une diminution du TI chez les personnes de tous âges, passant respectivement de 12 à 8 par 100 000 p.-a et de 9 à 4 par 100 000 p.-a(30,37) (figure 4). L'Alberta et la Colombie-Britannique rapportent une baisse du pourcentage des cas hospitalisés de 5 % à 3 % et de 4 % à 2 % respectivement(31,35,36).

Figure 4 Variation des taux d'incidence d'hospitalisations pour zona au Canada



Colombie-Britannique (26) : 1994-2003; Ontario (33) : 1992-2010; Québec : 1996-2016.

La flèche indique la variation du taux d'incidence entre le début et la fin de l'étude.

Quatre études présentent des données chez les personnes âgées selon les groupes d'âge suivants : 60 ans et plus(37), 65 ans ou plus(30,34) ou 66 ans et plus(38). Dans ces sous-populations, les TI de consultations (externes ou ensemble des actes facturés) et d'hospitalisations sont plus élevés que dans la population générale. Plus spécifiquement, les taux varient entre 703 et 812 par 100 000 p.-a pour les consultations seules, entre 740 et 1232 par 100 000 p.-a lorsque l'ensemble des services sont considérés et entre 51 et 86 par 100 000 p.-a pour les hospitalisations.

Une seule étude a rapporté les décès associés au zona. Durant la période à l'étude (1994-2003), 29 décès ont été recensés dont 28 chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour un taux de 0,55 par 100 000 p.-a dans ce groupe d'âge(30).

Résultats - données québécoises

Dans la population tous âges confondus, entre 1996 et 2015, on observe une légère diminution des TI de consultations (ensemble des services). Les TI de consultations sont passés de 369 à 346 par 100 000 p.-a (ratio de taux de 0,94; IC 95 % : 0,93-0,94) et ceux des hospitalisations sont passés de 9 à 6 par 100 000 p.-a (figures 2 et 4). Selon les données du fichier des SMRA, le nombre annuel moyen de premières consultations a été d'un peu plus de 27 000 (augmentation de 22 840 à 31 760 de 1996 à 2015). Selon les données du fichier MED-ÉCHO, les hospitalisations se sont chiffrées à environ 600 annuellement et sont à la baisse dans toute la population.

Les TI de consultations (ensemble des services facturés) et d'hospitalisations augmentent avec l'âge (figures 5 et 6). Toujours durant la période 1996-2015, chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les TI de consultations pour zona sont restés relativement stables. Plus spécifiquement, ces taux étaient entre 945 et 957 par 100 000 p.-a. (figure 5). Les taux d'hospitalisations ont quant à eux diminué, passant de 50 à 31 par 100 000 p.-a (figure 6).

Figure 5 Taux d'incidence de consultations (ensemble des services) pour zona par année et par groupe d'âge, Québec, 1996-2015

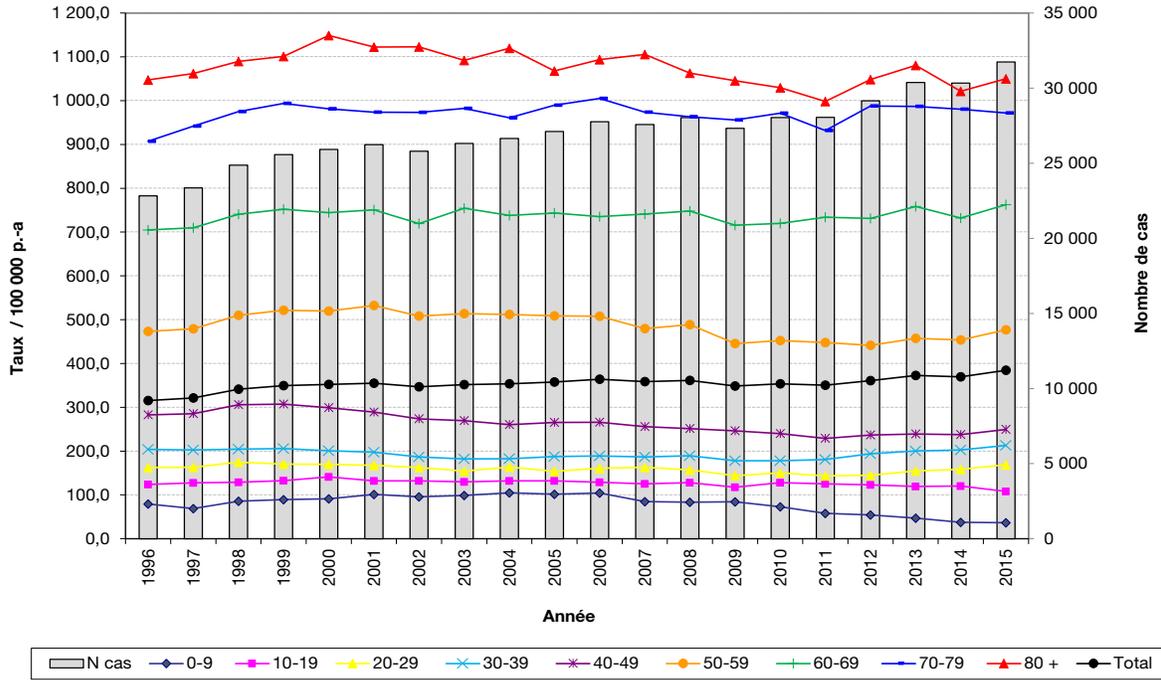
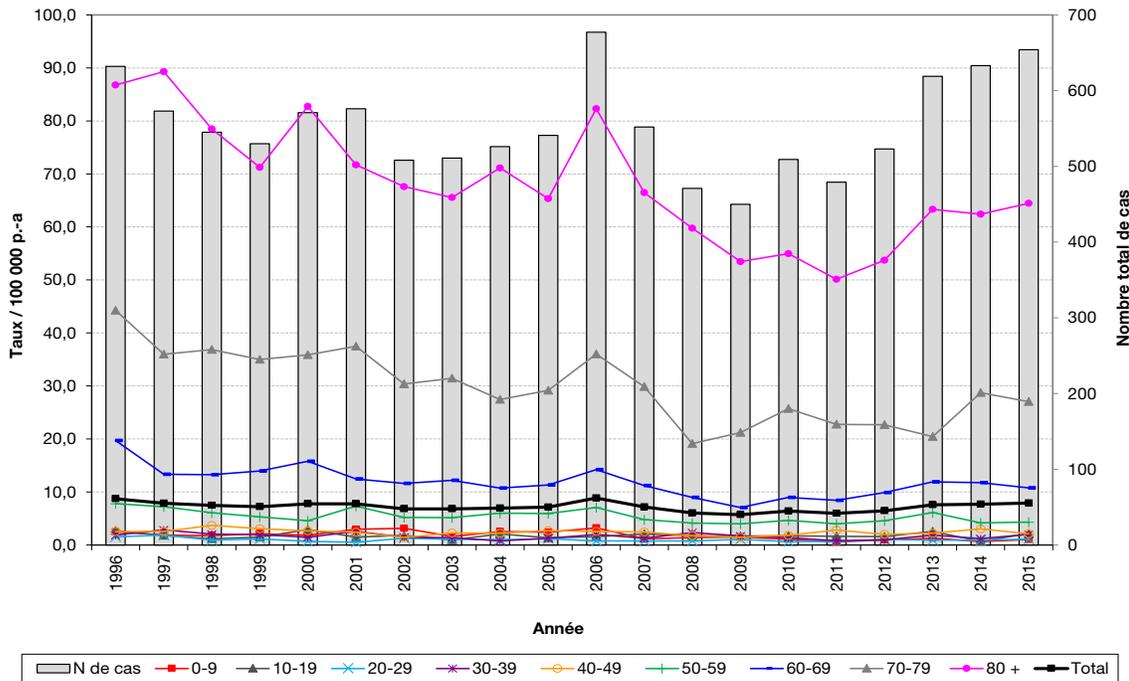


Figure 6 Taux d'incidence d'hospitalisations pour zona par année et par groupe d'âge, Québec, 1996-2015



Le TI des décès, obtenu avec les données de l'Institut de la statistique du Québec (fichier des décès) pour la période de 1996 à 2013, se situe autour de 1,4 par 1 000 000 p.-a pour l'ensemble de la population, pour un total de 169 décès sur une période de 18 ans. Ce taux était de 7,5 par 1 000 000 p.-a chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La grande majorité des décès associés au zona (80 %; 135/169) sont survenus chez des personnes âgées de 80 ans et plus. Vingt-sept décès (16 %) sont survenus chez des personnes âgées de 70-79 ans. Six décès (4 %) ont été rapportés chez les 60-69 ans et un décès chez une personne âgée de 40-49 ans (tableau 1).

Tableau 1 Nombre et taux d'incidence de décès associés au zona et rapport de taux par période et par groupe d'âge, Québec, 1996-2013

Groupes d'âge (ans)	Nombre de décès associés au zona (taux/1 000 000 p.-a) par période				RT (IC à 95 %)		
	P1	P2	P3	P4	P2 vs P1	P3 vs P1	P4 vs P1
	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2013			
< 40	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
40-49 ans	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,16)	0 (0,0)	-	-	-
50-59 ans	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
60-69 ans	0 (0,0)	2 (0,61)	3 (0,74)	1 (0,4)	-	-	-
70-79 ans	6 (2,84)	8 (3,42)	5 (2,03)	8 (4,9)	1,20 (0,42-3,47)	0,71 (0,22-2,34)	1,74 (0,60-5,02)
≥ 80	33 (34,16)	32 (27,41)	41 (28,15)	29 (28,3)	0,80 (0,49-1,30)	0,82 (0,52-1,30)	0,83 (0,50-1,36)
Total							
Taux brut	39 (1,07)	42 (1,12)	50 (1,29)	28 (1,57)	1,05 (0,68-1,62)	1,20 (0,79-1,83)	1,47 (0,94-2,29)
Taux standardisé*	1,41	1,27	1,25	1,37	0,90 (0,58-1,39)	0,88 (0,58-1,34)	0,97 (0,62-1,51)

* Taux standardisé pour l'âge (population de référence = population du Québec en 2007).

IC : Intervalle de confiance.

La deuxième analyse des données québécoises avec une définition plus restrictive d'un cas incident (premier diagnostic de consultations [ensemble des services] pendant toute la période à l'étude) a apporté peu de changements par rapport aux résultats de l'analyse primaire. Pour la même période, cette définition a fait passer le nombre total de cas incidents de 543 290 à 495 111, soit une diminution de 9 %, mais sans changement dans les tendances générales.

Comparaison des données québécoises avec celles des autres provinces

Les résultats du Québec apparaissent du même ordre de grandeur que ceux des autres provinces canadiennes (figures 2 et 4). Dans les études recensées, les taux de consultations (ensemble des services) variaient de 316 à 450 par 100 000 p.-a et ils ont varié entre 346 et 369 par 100 000 p.-a au Québec. Quatre études ont rapporté une augmentation des taux de consultations au fil du temps, et deux autres études, incluant celle du Québec, montrent une certaine stabilité ou une faible baisse. On ne peut pas exclure que la faible baisse (6 %) des taux de consultations au Québec soit expliquée par la diminution du nombre d'hospitalisations durant cette période. Chez les personnes âgées (≥ 60-65 ans), les taux de consultations (uniquement) rapportés par les études canadiennes varient de 703 à 812 par 100 000 p.-a, alors qu'il est de 949 par 100 000 p.-a au Québec pour les consultations (ensemble des services).

Comme dans les autres provinces, les taux d'incidence des hospitalisations dans la population générale tendent à baisser au fil du temps (figure 4). Les taux d'hospitalisations rapportés chez les personnes âgées de plus de 60 ans sont plus élevés. Ils étaient de 51 et 86 par 100 000 p.-a dans deux études recensées alors qu'au Québec, ils étaient plus faibles, soit de 35 par 100 000 p.-a.

Les différences et les limites des études peuvent expliquer certaines variations observées entre les provinces. Plus spécifiquement, les différentes périodes à l'étude (s'étendant de 1979 à 2015), le virage ambulatoire, l'utilisation des antiviraux, la disponibilité du famciclovir et du valacyclovir (qui permettent un traitement plus efficace par voie orale diminuant ainsi la nécessité d'hospitaliser pour recevoir un traitement intraveineux), les changements dans les systèmes de soins et l'arrivée du système électronique de facturation des médecins peuvent avoir contribué à la variation dans le temps des taux d'incidence observés. De plus, la définition des cas incidents de même que les groupes d'âge utilisés dans le calcul des taux (ex. personnes de 60, 65 ou 66 ans et plus) varient entre les études.

Au Québec, certains éléments ont été vérifiés pour déterminer s'ils peuvent influencer les taux d'incidence observés, tels que le mode de rémunération des médecins et la vaccination.

Comme les données du SMRA concernent la rémunération à l'acte, une baisse de ce mode de rémunération au profit par exemple de la rémunération à honoraires fixes pendant la période à l'étude aurait pu avoir un impact sur les taux d'incidence de consultations mesurés. Même si les modes de rémunérations évoluent constamment, la rémunération à l'acte reste le mode le plus utilisé. Le salariat est marginal et en diminution (5 % des médecins en 2006 et 3 % en 2014). La rémunération mixte nécessite quand même la facturation à l'acte et n'a donc pas d'impact sur le nombre d'actes facturés. Par ailleurs, ce type de rémunération n'était pas en place pour les médecins de famille pendant la période à l'étude et ce sont eux qui voient la majorité des cas de zona en première ligne. En centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD), la rémunération à l'acte est moins importante qu'en cabinet ou à l'urgence. Il peut donc y avoir une sous-estimation de faible ampleur étant donné le nombre de personnes hébergées en CHSLD. En effet, selon le nombre d'usagers résidant en CHSLD, on peut estimer que 3,4 % des personnes de 65 ans et plus étaient en CHSLD en 2006 et 2,4 % en 2015 (Yves Tremblay, direction générale adjointe aux aînés, MSSS, février 2017, communication personnelle)(39,40).

Il est peu probable, mais pas exclu que la vaccination contre le zona ait eu un impact sur les taux d'incidence de consultations et d'hospitalisations observés étant donné son efficacité modérée et son utilisation limitée au Québec (150 000 doses distribuées pendant la période à l'étude) pour une population de près de 2 millions de personnes âgées de 60 ans et plus(39,41).

3 Vaccins

Caractéristiques des vaccins vivants atténués (Zostavax et Zostavax II)

Le premier vaccin contre le zona (Zostavax, Merck Frosst Canada inc.) a été homologué au Canada en 2008. Ce vaccin vivant atténué a été mis au point par des passages successifs du virus en cultures tissulaires. Le vaccin contient les mêmes composants que le vaccin contre la varicelle, Varivax^{MC} de la même compagnie, mais sa concentration virale est au moins 14 fois plus élevée. Initialement, le Zostavax a été autorisé au Canada pour prévenir le zona chez les adultes de 60 ans et plus(42).

Zostavax est administré en une seule dose par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Chaque flacon unidose de 0,65 ml contient un minimum de 19 400 unités formatrices de plages (UFP) du virus varicelle-zona. Ce vaccin devait être conservé au congélateur à une température moyenne de -15 °C jusqu'à sa préparation pour injection, le vaccin lyophilisé étant reconstitué avec le diluant fourni. La reconstitution du vaccin devait se faire tout de suite après sa sortie du congélateur et au plus tard 30 minutes avant son administration, afin d'éviter qu'il ne perde son activité. Le diluant devait être entreposé séparément à la température ambiante (20-25 °C) ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ces procédures assez compliquées limitaient l'utilisation du vaccin sur le terrain(43,44).

Depuis 2014, une version stable au réfrigérateur du vaccin (Zostavax II) a remplacé le vaccin Zostavax. Tout comme son prédécesseur, il s'agit d'un vaccin à virus vivant atténué en préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du virus zona-varicelle. Il peut être utilisé pour prévenir le zona chez les personnes âgées de 50 ans et plus(45). Dans une étude clinique avec placebo menée auprès de 22 439 personnes âgées de 50 à 59 ans, l'efficacité du Zostavax contre le zona a été de 69,8 % (IC 95 % : 54,1 % à 80,6 %)(46). Dans cette étude, la période médiane de suivi a été de 1,3 an. Dans une autre étude contrôlée par placebo menée auprès de 38 546 sujets âgés de 60 ans et plus, l'efficacité du vaccin après un suivi de 3,1 ans a été estimée à 51 % (IC 95 % : 44 % à 58 %) pour prévenir le zona et à 67 % pour réduire l'incidence des NPH. L'efficacité vaccinale était de 64 % chez les personnes âgées de 60 à 69 ans et de 38 % chez les personnes âgées de 70 ans et plus(47).

Le manufacturier de Zostavax a mené une étude avec l'objectif principal de vérifier si un calendrier à deux doses augmentait l'immunogénicité du vaccin chez les sujets âgés de 70 ans et plus. Dans cette étude, 759 sujets (âge moyen de 76,1 ans) ont été recrutés et randomisés pour recevoir les deux doses de vaccin à un intervalle d'un mois ou de trois mois. Les anticorps contre le virus varicelle-zona (anti-VVZ) ont été mesurés avant la vaccination, un mois après chaque dose de vaccin et 12 mois après la dernière dose. La réponse immunitaire était similaire après la 1^{re} et la 2^e dose de vaccin. À 12 mois, les résultats dans les deux groupes à l'étude étaient similaires(48).

Le Zostavax peut être administré simultanément avec le vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques et le vaccin saisonnier contre l'influenza(49). Cependant, sur la base d'une seule étude, le fabricant ne recommande pas la co-administration avec le vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques puisque des titres d'anti-VZV plus bas ont été observés en comparaison avec le groupe ayant reçu les deux vaccins à 4 semaines d'intervalle. Il y avait aussi plus de réactions locales après la vaccination dans le groupe co-administration(50). Cependant, dans plusieurs juridictions incluant le Québec, la co-administration de ces deux vaccins est recommandée ou permise, car (I) le seuil de protection pour les anticorps anti-VZV n'est pas établi, (II) les réactions locales observées dans l'étude mentionnée ci-dessus étaient majoritairement légères et (III) la co-administration permet d'obtenir une couverture vaccinale plus élevée.

Dans les études cliniques avec les deux présentations du vaccin (congelé et réfrigéré), les réactions systémiques étaient rares (< 10 %). Par contre, certains effets indésirables au point d'injection étaient rapportés par une proportion importante de sujets (douleur 53,9 % vs 9 % dans le groupe placebo (GP), érythème 48,1 % vs 4,4 % GP, enflure 40,4 % vs 2,8 % GP et prurit 11,3 % vs 0,7 % GP)(51). Les études post-homologation ont montré que le vaccin administré par la voie intramusculaire est aussi immunogène, mais moins réactogène que la voie sous-cutanée(52).

En pré-homologation, le Zostavax II n'avait pas été étudié chez les personnes avec un épisode de zona antérieur. Conformément à la monographie du produit, il est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés ou immunodéficients(51). Cependant, les études post-homologation ont révélé que l'administration du vaccin vivant atténué chez les personnes ayant des antécédents de zona est sécuritaire et immunogène(53–55). En se basant sur ces données, certains organismes réglementaires et comités aviseurs, incluant le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et le CIQ, ont donné des avis favorables concernant l'utilisation de ce vaccin chez des personnes âgées de 50 ans et plus ayant des antécédents de zona ou prenant certains agents biologiques(45,56,57).

Une revue récente des données sur l'efficacité du vaccin vivant atténué contre le zona conclut que des preuves robustes existent en faveur du fait que le vaccin peut prévenir le zona et les NPH chez les personnes immunocompétentes. Cependant, les auteurs mentionnent aussi que l'efficacité du vaccin (EV) diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination(58). Une autre analyse des données montre la même tendance de diminution de l'EV du Zostavax II avec le temps après la vaccination. L'EV dans cette étude était respectivement de 62,0 %, 48,9 %, 46,8 %, 44,6 % et 43,1 % durant la 1^e, 2^e, 3^e, 4^e et 5^e année après la vaccination. L'efficacité du vaccin au-delà de 5 ans est incertaine (EV à 6 ans : 30,6; IC95 % : - 6,0 à 54,6 et EV à 7 ans : 52,8 %; IC95 % : -16,5 à 80,5). L'efficacité du vaccin contre les NPH 3 ans après la vaccination était de seulement 38,3 % (IC95 % : - 44,7 à 75,0)(59).

Description du vaccin sous-unitaire contre le zona (Shingrix)

Les vaccins recombinés sous-unitaires sont une alternative potentielle aux vaccins vivants atténués. Pour améliorer leur immunogénicité, il faut les combiner avec des adjuvants(60). C'est le principe utilisé pour le nouveau vaccin sous-unitaire recombinant adjuvanté contre le zona (Shingrix). En effet, ce vaccin contient la glycoprotéine la plus abondante du virus varicella-zoster, soit la glycoprotéine E (gE). Cette glycoprotéine est une cible majeure pour les cellules T anti-VZV CD4⁺ et pour l'immunité humorale. L'adjuvant utilisé est le AS01_B (*GlaxoSmithKline Vaccines*) qui est une émulsion huile-eau de MPL (3-O-monophosphoril lipide A) et de QS-21 (*Quillaja saponaria* Molina, fraction 21). Cet adjuvant a été utilisé dans plusieurs essais cliniques avec des vaccins recombinés contre la malaria, la tuberculose, le VIH et s'est montré sécuritaire et efficace pour la stimulation de la réponse immunitaire(61,62).

Immunogénicité du vaccin sous-unitaire contre le zona

L'immunogénicité du vaccin sous-unitaire contre le zona a été évaluée dans plusieurs études de phase I-III réalisées dans différents groupes d'âge avec différentes formulations et avec différents modes d'administration.

Dans la première étude chez les humains, le vaccin sous-unitaire contenant 50 μg de gE et l'adjuvant AS01_B (50 μg MPL et 50 μg QS21) a été administré à 20 sujets âgés de 18 à 30 ans et par la suite à 135 sujets âgés de 50 à 70 ans (3 groupes de 45 sujets recevant le vaccin sous-unitaire, le vaccin vivant atténué contre la varicelle Varilrix[®] de GlaxoSmithKline ou les 2 vaccins simultanément). Pour être admissibles, les sujets devaient être en bonne santé, être non vaccinés contre le zona et ne pas avoir fait de zona au cours des 5 dernières années. Deux doses à un intervalle de 2 mois étaient administrées par voie sous-cutanée. Dans cette étude, les cellules spécifiques T CD4⁺ et les titres d'anticorps anti-VVZ et anti-gE ont été mesurés aux temps 0, 1, 2, 3 et 12 mois. Chez les sujets âgés entre 50 à 70 ans, les anticorps ont également été mesurés 40 mois après la 2^e dose.

Les sujets vaccinés avec deux doses du vaccin sous-unitaire avaient plus de cellules spécifiques T CD4⁺ que les sujets vaccinés avec deux doses de Varilrix[®] (chez les sujets de 50 ans et plus un mois après la 2^e dose, $p < 0,0001$ pour la stimulation avec gE et $p < 0,002$ pour la stimulation avec le lysat VVZ). Par contre, dans cette étude, ni le vaccin sous-unitaire ni le vaccin Varilrix[®] n'a induit de cellules CD8⁺ détectables. Cette observation est consistante avec les résultats des études antérieures(63,64), mais pas avec les résultats d'études présentées plus récemment(65). Dans cette dernière étude, des tests de laboratoire différents ont été utilisés, ce qui explique probablement la détection de cellules CD4+, mais aussi de CD8+ spécifiques chez les personnes ayant reçu le vaccin sous-unitaire.

Dans le groupe des 50 à 70 ans, un mois après la 2^e dose du vaccin sous-unitaire, les titres moyens géométriques (TMG) d'anti-gE étaient 67,7 fois plus élevés qu'avant la vaccination (12 122 vs 179) et les TMG d'anti-VVZ étaient 10,0 fois plus élevés (7438 vs 744). Les TMG ont diminué des deux tiers entre les mois 3 et 12 de l'étude. Par contre, la diminution des TMG a été plus lente après 12 mois. Au mois 42 de l'étude, les TMG étaient encore 13,5 fois plus élevés qu'avant la vaccination pour les anti-gE (2413 vs 179) et 3,6 fois plus élevés pour les anti-VVZ (2 683 vs 744).

La co-administration de Varilrix[®] avec le vaccin sous-unitaire ne modifiait pas l'amplitude de la réponse humorale ou cellulaire en comparaison avec l'administration du vaccin sous-unitaire seul.

Dans le groupe ayant reçu deux doses de Varilrix[®] (0-2 mois), les titres d'anti-gE et d'anti-VVZ étaient environ 10 fois plus bas qu'après le vaccin sous-unitaire (titres mesurés aux mois 1, 2, 3 et 12 de l'étude). La deuxième dose de Varilrix[®] entraînait peu, voire pas d'augmentation des titres d'anticorps (gE et VVZ), mais une nette augmentation des marqueurs de l'immunité cellulaire (CD4+ T gE et VVZ)(66).

Immunogénicité du vaccin sous-unitaire selon le contenu et le nombre de doses

Dans une étude sur l'impact de différentes quantités d'adjuvant ajoutées au vaccin sous-unitaire, 410 sujets de 50 ans et plus ont été recrutés et randomisés (4 : 4 : 2 : 1) à recevoir le vaccin avec 50 μg MPL, 25 μg MPL, le vaccin sans adjuvant, ou une solution saline (placebo). Un mois après la 2^e dose, le nombre de cellules T CD4⁺ gE-spécifiques était 15,4 fois plus élevé dans le groupe vacciné avec le vaccin contenant 50 μg MPL, 12,8 fois dans le groupe ayant reçu le vaccin avec 25 μg MPL et 3,2 fois dans le groupe vacciné avec le vaccin sans adjuvant, en comparaison avec le nombre de ces cellules avant la vaccination ou chez ceux ayant reçu une solution saline (placebo). Les cellules VVZ-spécifiques ont suivi la même tendance, mais le niveau d'augmentation de ces

cellules était plus bas que pour les cellules gE-spécifiques. Un mois après la 2^e dose, les TMG d'anti-gE étaient plus élevés dans les groupes qui avaient reçu le vaccin avec adjuvant que sans adjuvant ($p < 0,0001$) et les TMG étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu le vaccin contenant une quantité plus élevée d'adjuvant ($p = 0,0002$)(61).

L'étude mentionnée ci-dessus a été suivie d'une étude de plus grande envergure ($n = 715$) chez des personnes âgées de 60 ans et plus. Les objectifs principaux de cette étude étaient de documenter l'impact de différentes quantités d'antigènes gE et du calendrier à deux doses versus une dose. Dans cette étude, les sujets ont été randomisés (1 : 3 : 3 : 3 : 3) pour recevoir, à deux mois d'intervalle, respectivement : 2 doses d'antigène gE 100 µg sans adjuvant, 2 doses d'antigène gE 25, 50 ou 100 µg avec l'adjuvant AS01_B, ou une dose de solution saline (placebo) suivie d'une dose d'antigène gE 100 µg avec l'adjuvant AS01_B.

Un mois après la 2^e dose de vaccin contenant 100 µg d'antigène, le nombre de cellules T CD4+ gE-spécifiques était > 3 fois plus élevé qu'après une seule dose du même vaccin ou 2 doses de vaccin sans adjuvant. Les titres d'anti-gE étaient comparables dans les groupes ayant reçu le vaccin avec 50 µg ou 100 µg d'antigène gE avec adjuvant, mais ils étaient supérieurs aux titres observés dans les autres groupes à l'étude. Alors que l'augmentation de la quantité d'antigènes s'accompagnait d'une amélioration de la réponse humorale, cet effet n'a pas été noté sur la réponse cellulaire. Au mois 36 de l'étude, l'immunité cellulaire et humorale restait environ 4 fois plus élevée dans les groupes ayant reçu 2 doses de vaccin adjuvanté, en comparaison avec les groupes contrôles ayant reçu une solution saline ou de l'adjuvant sans vaccin (nombres estimés à partir des graphiques)(63).

Dans une autre étude, la proportion ($n = 155$) de sujets ayant eu une augmentation des titres d'anti-gE de 4 fois ou plus à la suite de la 1^{re} dose était légèrement inférieure à celle observée après la 2^e dose (environ 90 % vs 100 %). Pour les anti-VVZ, une augmentation des titres de 4 fois et plus a été observée chez environ 65 % des sujets après la 1^{re} dose et 85 % après la 2^e dose (différence non statistiquement significative). L'impact de la 2^e dose était plus important pour l'immunité cellulaire. En effet, après l'administration de la 2^e dose de vaccin sous-unitaire, une augmentation substantielle (de 3 à 6 fois) des cellules-T4⁺ spécifiques a été observée en comparaison avec les résultats après la 1^{re} dose(66). À mentionner que l'importance clinique de ces différences reste inconnue et qu'il n'y a pas de consensus concernant le seuil de protection pour les anti-gE ou les anti-VZV.

Immunogénicité selon la voie d'administration et le calendrier

Une étude sur 60 sujets âgés de 50 ans et plus a décrit l'immunité humorale après l'administration de 2 doses de vaccin sous-unitaire à 2 mois d'intervalle, soit par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les résultats de cette étude suggèrent une bonne réponse humorale avec les 2 voies d'administration sans différence significative entre les deux(67).

Le manufacturier du vaccin sous-unitaire a aussi réalisé des études avec différents calendriers (0, 2; 0, 6 et 0, 12 mois). Dans une de ces études, 342 sujets âgés de 50 ans et plus en bonne santé ont été recrutés. Le ratio des TMGs anti-gE dans le groupe 0, 2 mois versus le groupe 0, 6 mois était de 1,16 (IC 97,5 % de 0,98 à 1,39). Le ratio des TMGs anti-gE dans le groupe 0, 2 mois versus le groupe 0, 12 mois était de 1,19 (IC 97,5 % de 0,93 à 1,53). Le critère de non-infériorité pour les TMGs 0, 2 mois versus 0, 6 mois et 0, 12 mois a été prédéterminé pour le niveau supérieur de l'intervalle de confiance à 97,5 %; il ne devait pas dépasser 1,5. Malgré des résultats très similaires entre les groupes à l'étude, ce critère n'a pas été respecté pour le groupe 0, 12 mois. En conséquence, le manufacturier a demandé l'homologation des calendriers 0, 2 mois et 0, 6 mois, mais pas 0, 12 mois. L'importance clinique de la petite différence observée entre les titres d'anti-gE dans le groupe 0, 2 mois (TMG ajustés 44 201 mUI/ml) et le groupe 0, 12 mois (TMG ajustés 37 020 mUI/ml) reste

inconnue. De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les TMG observés 12 mois après la 2^e dose de vaccin, dans les trois groupes à l'étude(68).

Immunogénicité et co-administration

La co-administration du vaccin sous-unitaire avec le vaccin quadrivalent contre l'influenza a été étudiée dans un essai clinique réalisé sur 828 sujets âgés de 50 ans et plus. Les sujets ont été répartis en 2 groupes : le 1^{er} groupe recevait le vaccin contre l'influenza en même temps que la 1^{re} dose du vaccin sous-unitaire et le 2^e groupe recevait le vaccin contre l'influenza, suivi de 2 doses du vaccin sous-unitaire 2 et 4 mois après le vaccin contre l'influenza. Dans cette étude, la non-infériorité des titres d'anticorps anti-gE et des anticorps HI contre l'influenza a été démontrée entre les deux groupes à l'étude(69).

La co-administration du vaccin sous-unitaire avec le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque (Pneumovax 23 ou Pneu-P-23) a été étudiée dans une étude multicentrique. L'objectif principal de cette étude était de mesurer la réponse immunitaire aux deux vaccins lorsque la première dose du vaccin sous-unitaire était co-administrée avec Pneumovax 23 ou administrée 2 mois après l'administration du Pneu-P-23 (groupe témoin). Au total, 865 sujets âgés de 50 ans et plus ont été recrutés et randomisés (1 : 1), soit dans le groupe à l'étude ou le groupe témoin. Un mois après la 2^e dose, la non-infériorité entre les deux groupes a été démontrée pour les taux de séroconversion et les TMG pour tous les antigènes contenus dans le Pneu-P-23 et pour les anti-gE. Le profil d'innocuité des vaccins était similaire dans les deux groupes(70).

Une autre étude a eu comme objectif cette fois la comparaison de l'immunité induite par le vaccin sous-unitaire et le vaccin dcaT (Boostrix) lorsque co-administrés (groupe co-administration) ou administrés à un mois d'intervalle (première dose du vaccin sous-unitaire seulement; groupe témoin). Au total, 830 sujets âgés de 50 ans et plus ont été recrutés et randomisés (1 : 1). Un mois après la 2^e dose du vaccin sous-unitaire, le taux de réponse immunitaire pour les anti-gE¹ dans le groupe co-administration était de 97,8 % (95 % IC : 95,8-99,1 %) (résultats non présentés pour le groupe témoin). Le ratio des TMG dans le groupe témoin versus le groupe co-administration était de 1,11 (95 % IC : 1,02-1,21) pour les anti-gE, 1,24 (95 % IC : 1,07-1,44) pour les anti-FHA, 1,17 (95 % IC : 1,00-1,36) pour les anti-PT et 1,27 (95 % IC : 1,02-1,58) pour les anti-PRN. Malgré ces différences, les critères prédéfinis de non-infériorité ont été respectés. Durant les 30 jours suivant l'administration de chaque dose de vaccin, au moins une réaction adverse non sollicitée a été rapportée par 25,5 % des sujets dans le groupe co-administration et par 28,2 % dans le groupe témoin. Durant toute la période de l'étude, au moins une réaction adverse grave a été rapportée par 5,1 % des sujets dans le groupe co-administration et par 7,4 % de ceux du groupe témoin(71).

Immunogénicité dans diverses sous-populations

L'immunogénicité du vaccin sous-unitaire a été évaluée dans différentes sous-populations incluant les personnes ayant eu une histoire de zona. Dans une étude effectuée sur 96 sujets âgés de 50 ans et plus avec une histoire de zona antérieure, le vaccin sous-unitaire s'est montré immunogène avec un profil de sécurité similaire à celui observé chez des sujets sans histoire de zona. Cependant, la réponse au vaccin, définie comme une croissance de 4 fois ou plus des titres d'anti-gE en comparaison avec les titres pré vaccination, était plus faible (85,2 % versus 100 %) chez les sujets ayant rapporté une histoire de zona dans les 4 années précédant la vaccination. Cette différence semble être expliquée par les titres plus élevés d'anti-gE en pré vaccination chez les sujets ayant une

¹ La réponse immunitaire est définie comme étant une augmentation des anti-gE de 4 fois le titre de base qui est ici de 97 mIU/ml.

histoire plus récente de zona(72). Lorsqu'analysé selon la durée du temps écoulé entre l'épisode de zona et la vaccination, le nombre de sujets par sous-groupe diminue considérablement. Toutefois, avant la vaccination on observe des titres d'anti-gE plus élevés chez les sujets ayant une histoire de zona plus récente. Ces titres plus élevés font en sorte que, même si les titres après la vaccination ne semblent pas affectés par l'intervalle entre l'épisode du zona et la vaccination, les ratios des anti-gE post/prévaccination sont moins élevés dans le cas d'une période plus courte entre les deux événements. Les ratios les plus bas ont été observés chez les sujets qui ont été vaccinés moins d'un an après l'épisode de zona. Chez certains sujets, ces ratios étaient même en dessous de 1 (communication écrite GSK). Cette observation suggère que par prudence, il serait préférable de respecter un intervalle d'au moins un an entre un épisode de zona et la vaccination subséquente.

Dans une autre étude, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin sous-unitaire ont été évaluées lorsqu'administré aux sujets âgés de 65 ans et plus vaccinés 5 ans et plus auparavant avec le vaccin Zostavax(73). Dans cette étude, 430 sujets ont été recrutés : 215 sujets ayant reçu une dose de Zostavax (groupe HZ-PreVac) et 215 non vaccinés contre le zona (groupe HZ-NonVac). La présence et les titres des anti-gE ont été mesurés par ELISA avant l'administration de la 1^{re} dose du vaccin sous-unitaire, un mois après la 1^{re} dose et 1 mois après la 2^e dose du vaccin sous-unitaire. La fréquence des cellules CD4 T gE-spécifiques a été mesurée aux mêmes moments. Avant la vaccination, tous les sujets dans le groupe HZ-PreVac et 98 % dans le groupe HZ-NonVac étaient séropositifs pour les anti-gE (au-dessus du seuil du test établi à 97 mIU/ml). Les TMG d'anti-gE avant la vaccination étaient similaires dans les deux groupes à l'étude. Un mois après la 2^e dose du vaccin sous-unitaire, les TMG étaient similaires chez les 2 groupes avec un ratio des TMG HZ-NonVac / HZ-PreVac de 1,04 (IC 95 % : 0,92-1,17). La fréquence des cellules CD4 T gE-spécifiques était comparable entre les deux groupes (avant la vaccination, 1 mois après la 1^{re} dose et un mois après la 2^e dose). Aucune donnée n'est disponible pour les personnes vaccinées moins de 5 ans auparavant.

La réponse humorale et cellulaire a aussi été rapportée dans une étude réalisée auprès de 123 sujets âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH. Les sujets ont été randomisés à recevoir 3 doses du vaccin sous-unitaire ou 3 doses de solution saline aux temps 0, 2 et 6 mois. Cette étude a montré que deux doses du vaccin sous-unitaire induisent une forte réponse cellulaire et humorale chez les personnes infectées avec le VIH et que la 3^e dose ajoutait très peu d'avantages immunologiques(74).

Une autre étude a évalué la réponse immunitaire après 2 et 3 doses du vaccin sous-unitaire chez les patients âgés de 18 ans et plus ayant reçu une autogreffe de cellules souches. Dans cette étude, 121 sujets ont été répartis en 4 groupes (2 ou 3 doses du vaccin sous-unitaire avec AS01_B, 3 doses du vaccin sous-unitaire avec AS01_E (50 µg MPL sans QS21) et administration d'un placebo). Cette étude a montré de fortes réponses humorales et cellulaires un mois après 2 et 3 doses de vaccin administré environ 6 mois après une greffe de cellules souches. Les auteurs mentionnent aussi que l'immunité se maintenait un an après la vaccination(75). Ces résultats suggèrent que la 3^e dose de vaccin n'apporte pas de bénéfices supplémentaires même chez les personnes potentiellement immunosupprimées.

Finalement, une analyse post-hoc des résultats des études cliniques réalisées par le manufacturier de Shingrix montre que parmi les sujets âgés de 50 ans et plus, de 0,5 % à 1,1 % des participants avaient un niveau des titres d'anti-gE en dessous de 97 mIU/ml et ont été considérés comme séronégatifs à l'entrée dans l'étude. Après la randomisation, 12 sujets séronégatifs pour les anti-gE ont reçu le vaccin et 10 ont reçu le placebo. Un mois après la 2^e dose de vaccin donnée 2 mois après la première, les 12 sujets avaient tous séroconverti et avaient des titres d'anticorps qui variaient entre 5 176 et 89 265 mIU/ml (communication écrite GSK, 8 février 2018). Ces titres d'anticorps étaient semblables à ceux rapportés dans la cohorte totale à l'étude (incluant tant les séropositifs que

séronégatifs avant la vaccination; ils avaient un titre moyen géométrique de 52 376 mIU/ml, 1 mois après la 2^e dose). Le suivi au mois 36 a montré une diminution importante des titres d'anticorps, mais les titres restaient de 3 à 205 fois plus élevés que le seuil de séropositivité. Ces résultats étaient semblables à ceux observés dans la cohorte totale à l'étude (séropositifs et séronégatifs ensemble). Ces quelques données suggèrent qu'une protection similaire pourrait être observée postvaccination chez les sujets séropositifs ou séronégatifs avant la vaccination.

Immunogénicité à moyen-long terme

À notre connaissance, l'immunogénicité à long terme du vaccin sous-unitaire reste peu étudiée. Dans une étude de phase I-II, 20 sujets âgés de 50-70 ans ont été suivis et testés pour la présence de cellules T CD4+ antigèneE-spécifique et anti-VVZ (deux mesures de l'immunité cellulaire) et d'anticorps anti-gE et anti-VVZ (deux mesures de l'immunité humorale) 42 mois après le début de la vaccination avec deux doses du vaccin administrées à deux mois d'intervalle. Le nombre de cellules T CD4+ antigèneE-spécifique avait diminué d'environ 4 fois en comparaison avec les résultats observés à 3 mois (511 versus 2323), mais restait 5 fois plus élevé qu'avant la vaccination (104). Par contre, le nombre de cellules CD4+ anti-VVZ à 42 mois était similaire au nombre de cellules observées avant l'administration de la première dose (361 versus 395). Du côté de l'immunité humorale, les TMG des anti-gE et des anti-VVZ au mois 42 de l'étude étaient respectivement 13,5 et 3,6 fois plus élevés qu'avant la vaccination (2 413 EU/ml versus 179 EU/ml et 2 683 EU/ml versus 744 EU/ml)(66).

Plus récemment, des données sur la persistance de l'immunité jusqu'à 9 ans postvaccination avec le vaccin sous-unitaire ont été présentées par le manufacturier(76). Au total, 70 sujets (âge moyen au moment de la vaccination \approx 72,3 ans) ont été suivis pendant 108 mois et testés pour la concentration des anti-gE et la fréquence des cellules CD4 T gE spécifiques. L'immunité était présente chez tous les sujets testés. Le niveau d'anti-gE et de cellules CD4 T gE spécifiques étaient respectivement 7,4 fois et 3,4 fois plus élevés 9 ans après la vaccination qu'avant la première dose de vaccin. On observe un plateau pour l'immunité humorale et l'immunité cellulaire entre l'an 4 et l'an 9 de l'étude. Les auteurs mentionnent qu'étant donné la haute efficacité du vaccin, le seuil immunitaire de protection n'a pas été encore identifié.

Efficacité du vaccin sous-unitaire

L'efficacité du vaccin sous-unitaire contre le zona a été étudiée dans deux larges études randomisées de phase III. Ces études pivots ont été réalisées dans 18 pays, incluant le Canada. Le vaccin utilisé contenait 50 μ g d'antigène gE et l'adjuvant AS01_B. Les sujets ont reçu deux doses de vaccin par voie intramusculaire à deux mois d'intervalle.

Dans la première étude (ZOE-50), l'efficacité vaccinale a été évaluée chez 15 411 sujets de 50 ans et plus. Pour être admissibles à l'étude, les sujets devaient être immunocompétents, sans histoire de zona et sans histoire de vaccination contre le zona. La moitié des sujets (n = 7 698) a reçu deux doses du vaccin à deux mois d'intervalle et l'autre moitié (n = 7 713) a reçu deux doses de placebo (solution saline 0,9 %). L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'efficacité vaccinale pour la réduction du risque de zona chez les adultes. La durée de suivi moyenne a été de 3,2 ans. Durant cette période, 6 cas de zona ont été confirmés parmi les sujets vaccinés et 210 cas parmi les sujets ayant reçu le placebo pour une incidence respective de 0,3 et 9,1 cas par 1000 p.-a pour une EV dans la cohorte conforme au protocole de 97,2 % (IC 95 % : 93,7 % à 99,0 %; p < 0,001). Il n'y avait pas de différences importantes entre l'efficacité observée dans l'analyse de la cohorte totale (96,2 %) et l'analyse conforme au protocole (97,2 %). Les sujets qui n'avaient pas reçu la 2^e dose du vaccin ou qui ont eu un diagnostic de zona moins d'un mois après la 2^e dose ont été exclus de l'analyse

conforme au protocole. Dans l'analyse stratifiée par groupe d'âge, l'efficacité vaccinale a été estimée à 96,6 %, 97,4 % et 97,9 %, respectivement chez les 50-59 ans, 60-69 ans et 70 ans et plus(77).

Dans la deuxième étude randomisée (ZOE-70), l'efficacité vaccinale a été évaluée chez 13 900 sujets âgés de 70 ans et plus. Similairement à l'étude ZOE-50, la moitié des sujets (n = 6950) a reçu deux doses du vaccin à deux mois d'intervalle et l'autre moitié (n = 6950) a reçu deux doses de placebo (solution saline 0,9 %). L'objectif de cette étude était de mesurer l'efficacité du vaccin contre le zona et contre les NPH parmi les participants à l'étude ZOE-70, mais aussi de réaliser une analyse des données combinées des études ZOE-50 et ZOE-70. La durée minimale de suivi dans cette étude était de 2,5 ans, avec une durée moyenne de 3,7 ans. Durant la période de suivi, 23 cas de zona ont été rapportés parmi les sujets ayant reçu le vaccin et 223 cas parmi le groupe placebo, pour une incidence respective de 0,9 et 9,2 cas par 1000 p.-a. L'EV a été estimée à 89,8 % (95 % IC : 84,2 % à 93,7 %; p < 0,001), sans différence par groupe d'âge; 90,0 % (95 % IC : 83,5 % à 94,4 %) parmi les 70-79 ans et 89,1 % (74,6 % à 96,2 %) parmi les 80 ans et plus. Dans l'analyse combinée des données en provenance de ZOE-50 et ZOE-70 chez les participants âgés de 70 ans et plus, l'efficacité contre le zona a été de 91,3 % (95 % IC : 86,8 % à 94,5 %; p < 0,001). Une légère diminution de l'efficacité avec le temps après la vaccination a aussi été rapportée : chez les 70 ans et plus, l'EV après un an était de 97,6 % (IC 95 % : 90,9 à 99,8 %) et après 4 ans de 87,9 % (IC 95 % : 73,3 à 95,4 %).

Parmi les participants des deux études ZOE-50 et ZOE-70, âgés de 50 ans et plus, 4 cas de NPH ont été rapportés parmi les sujets vaccinés et 46 cas parmi les sujets ayant reçu le placebo, sur une période de suivi moyen de 3,8 ans, pour une incidence de 0,1 et 0,9 cas par 1000 p.-a respectivement. Dans cette analyse, l'EV contre les NPH a été estimée à 91,2 % (IC 95 % : 75,9 % à 97,7 %). Aucun cas de NPH n'a été observé chez les sujets vaccinés âgés de moins de 70 ans. Parmi les sujets âgés de 70 ans et plus, l'efficacité contre les NPH a été estimée à 88,8 % (IC 95 % : 68,7 % à 97, %; p < 0,001).

La probabilité de NPH parmi les vaccinés et les non-vaccinés ayant développé un zona n'était pas différente (12,5 % et 9,6 % respectivement; p = 0,54)(78).

Sécurité du vaccin sous-unitaire

La sécurité du vaccin sous-unitaire a été évaluée dans au moins 5 études de phase I-II et deux études de phase III.

Initialement, la sécurité du vaccin avait été évaluée dans une étude randomisée avec 20 sujets âgés de 18 à 30 ans. Dans cette étude, 10 sujets avaient reçu deux doses de vaccin sous-unitaire (0, 2 mois), alors que les 10 autres avaient reçu deux doses de vaccin sous-unitaire et le vaccin vivant atténué contre la varicelle Varilrix[®] simultanément. Les réactions indésirables le plus souvent rapportées dans les deux groupes à l'étude étaient la fatigue, les maux de tête et la douleur au site d'injection. Dans la 2^e partie de cette étude, 135 sujets âgés de 50 à 70 ans ont été recrutés et randomisés (1 : 1 : 1) pour recevoir le vaccin Varilrix[®], le vaccin sous-unitaire, ou les deux vaccins simultanément. La majorité des réactions locales et générales étaient d'une intensité légère ou modérée. Similairement aux sujets plus jeunes, les réactions les plus souvent rapportées chez les sujets ayant reçu le vaccin sous-unitaire seul ou en combinaison avec le Varilrix[®] étaient la fatigue (52-66 %), les myalgies (67 %), les maux de tête (53-60 %) et la douleur au site d'injection (89-93 %). Les réactions de grade 3² ont été rapportées chez 4,4 à 6,7 % des sujets en ce qui concerne la

² Grade 3 : réaction ayant un impact sur les activités quotidiennes (douleur significative au repos, réaction empêchant les activités quotidiennes comme fatigue, symptômes gastro-intestinaux, céphalées, myalgies, frissons), ou rougeur ou gonflement de plus de 10 cm au site d'injection ou fièvre de plus de 39 °C.

fatigue, 6,7 % pour la myalgie, 6,7 % pour les maux de tête et entre 4,4 et 11,1 % pour la douleur au site d'injection(66).

Dans une autre étude de phase II (n = 410), la sécurité du vaccin avec différentes quantités d'adjuvant AS01_B ou sans adjuvant a été évaluée. L'ajout d'adjuvant augmentait la proportion de sujets qui rapportait des réactions indésirables systémiques (parfois de 2-3 fois en comparaison avec le vaccin sans adjuvant) et surtout des réactions locales telles que la douleur (71-84 % vs 23 %), la rougeur (17-29 % vs 4 %) et le gonflement (15-17 % vs 4 %). La proportion de sujets rapportant des réactions indésirables augmentait avec la quantité d'adjuvant administrée. Cependant, dans tous les groupes à l'étude, les réactions de grade 3 étaient relativement rares (réactions systémiques, 0-9,3 %; réactions locales, 0-5,3 %)(61). Dans une autre étude (n = 714), la sécurité de différentes quantités d'antigène par dose (25, 50, ou 100µg gE) a été évaluée. Les proportions de sujets qui ont rapporté des réactions systémiques ou locales étaient similaires dans les groupes ayant reçu le vaccin avec adjuvant, mais plus élevées que dans le groupe ayant reçu 100 µg gE sans adjuvant. Il n'y avait pas de différence entre les réactions rapportées après la 1^{re} et la 2^e dose de vaccin et aucune réaction grave n'a été jugée reliée à la vaccination(63).

Dans une autre étude réalisée au Japon, 60 sujets âgés de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir le vaccin sous-unitaire par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Les réactions locales comme la douleur, la rougeur et le gonflement ont été plus souvent rapportées par les sujets qui ont reçu le vaccin en sous-cutané (98,3 % vs 84,7 %). La rougeur et le gonflement de grade 3 ont aussi été rapportés plus souvent après l'administration sous-cutanée du vaccin (~30-40 % vs ~5 %; données estimées à partir des graphiques). Dans les deux groupes à l'étude, les réactions systémiques les plus souvent rapportées étaient la fatigue (35,6-50 %) et les maux de tête (~30-35 %)(67).

Dans l'étude ZOE-50 (n = 15 411), la présence d'au moins une réaction locale au site d'injection ou d'une réaction systémique sollicitée durant les 7 jours après la vaccination était plus élevée dans le groupe ayant reçu le vaccin (84,4 %) que dans le groupe placebo (37,8 %). La majorité des symptômes étaient légers ou modérés, mais 17 % des personnes ayant reçu le vaccin et 3,2 % ayant reçu le placebo ont rapporté des symptômes de grade 3. Des symptômes au site d'injection ont été rapportés par 81,5 % des sujets ayant reçu le vaccin (9,5 % de grade 3) et 11,9 % des sujets ayant reçu le placebo (0,4 % de grade 3). Des réactions systémiques ont été rapportées par 66,1 % des sujets vaccinés (11,4 % de grade 3) et 29,5 % des sujets du groupe placebo (2,4 % de grade 3). La douleur au site d'injection (79,1 %) et la myalgie (46,3 %) ont été les réactions systémiques le plus souvent rapportées. Les réactions rapportées étaient transitoires avec une durée médiane qui a varié de 1 à 3 jours. Pour les réactions systémiques de grade 3, la durée moyenne a été de 1 jour et pour les réactions locales de grade 3, de 2 jours. La fréquence des réactions sollicitées était similaire après la 1^{re} et la 2^e dose, mais les réactions de grade 3 ont été rapportées plus souvent après la 2^e dose (8,5 %; 95 IC : 7,7 % à 9,4 %) qu'après la 1^{re} dose (5,9 %; IC 95 % : 5,2 % à 6,6 %). Durant les 30 jours suivant la vaccination, des événements indésirables sérieux ont été rapportés par 1,1 % des sujets vaccinés et 1,3 % des sujets ayant reçu le placebo. Le nombre de sujets décédés durant le suivi de 3,5 ans était de 167 parmi les vaccinés (2,2 %) et 174 parmi ceux ayant reçu le placebo (2,3 %)(77).

Dans l'étude ZOE-70, la réactogénicité a été évaluée dans un échantillon aléatoire de 512 sujets vaccinés et de 513 sujets ayant reçu le placebo. Durant les 7 jours après la vaccination, 79,0 % des sujets vaccinés et 29,5 % ayant reçu le placebo ont rapporté au moins une réaction indésirable. Les réactions au site d'injection étaient le plus souvent rapportées (74,1 % parmi les vaccinés vs 9,9 % parmi ceux ayant reçu le placebo). Des réactions locales de grade 3 ont été rapportées par 8,5 %

des sujets vaccinés et 0,2 % de ceux ayant reçu le placebo. Des réactions systémiques ont été rapportées par 53 % des vaccinés et par 25,1 % parmi ceux ayant reçu le placebo (respectivement 6,0 % et 2,0 % de grade 3). Les réactions les plus souvent rapportées par les sujets vaccinés étaient la douleur au site d'injection (68,7 %) et la fatigue (32,9 %). Comme dans les autres études, les réactions indésirables étaient transitoires avec une durée médiane de 2 à 3 jours pour les réactions locales et de 1 à 2 jours pour les réactions systémiques. Dans cette étude, la fréquence et la gravité des réactions indésirables n'ont pas augmenté significativement après la 2^e dose, mais les réactions systémiques de grade 3 étaient plus fréquentes après la 2^e dose (8,5 % vs 5,9 %)(77). Durant la période moyenne de suivi de 4,0 ans, l'incidence d'évènements graves a été similaire parmi les vaccinés (16,6 %) et ceux ayant reçu le placebo (17,5 %). Durant la même période, dans la cohorte totale à l'étude, 6,1 % des sujets vaccinés et 6,6 % des sujets ayant reçu le placebo sont décédés. L'âge moyen des sujets décédés n'est pas présenté, mais au moment du recrutement dans cette étude, 10 834 sujets étaient âgés de 70-79 ans et 3068, de 80 ans et plus(78).

Dans toutes les études réalisées à ce jour avec le vaccin sous-unitaire adjuvanté, la proportion de patients ayant développé des maladies auto-immunes a été similaire parmi les sujets vaccinés et ceux ayant reçu le placebo (1,0 % à 1,4 %)(77,78).

Plus récemment, des données sur la sécurité du vaccin sous-unitaire dans différents sous-groupes de la population ont été rapportées. Par exemple, une étude de phase III a évalué la sécurité du vaccin administré à des sujets avec une histoire de zona documentée par un médecin. Dans cette étude, 96 sujets âgés de 50-59, 60-69, et 70 ans et plus (32 par groupe d'âge) ont reçu 2 doses de vaccin à deux mois d'intervalle et ont été suivis pendant 12 mois. Des réactions locales et systémiques ont été rapportées par 77,9 % et 71,6 % des sujets respectivement, sans différence par groupe d'âge. Similairement aux études précédentes, la douleur au site d'injection, la fatigue, les maux de tête et les myalgies étaient les réactions le plus souvent rapportées(72).

4 Coût-efficacité et coûts estimés d'un programme de vaccination

Les deux prochaines sections (4.1 et 4.2) présentent les résultats d'une analyse de l'efficacité populationnelle et du coût-efficacité de la vaccination contre le zona dans le contexte québécois. Les objectifs spécifiques sont 1) d'évaluer l'efficacité populationnelle et le coût-efficacité des deux vaccins disponibles (Zostavax et Shingrix) en comparaison avec l'absence de vaccination et 2) de comparer l'efficacité populationnelle et le coût-efficacité entre les deux vaccins. Ces deux sections ont été rédigées principalement par les trois collaborateurs au présent avis identifiés à la page des auteurs. Les tableaux et figures détaillant les informations résumées ici sont présentés à l'annexe 3.

4.1 Méthode

Structure du modèle

Nous avons utilisé un modèle mathématique statique, précédemment développé et publié par Marc Brisson et collab.(33) pour examiner l'efficacité populationnelle et le coût-efficacité de la vaccination contre le zona au Canada. Brièvement, le modèle suit une cohorte d'individus à travers les différentes phases du zona (pas de zona, zona, et névralgie post-herpétique (NPH)). Les personnes atteintes de zona et de NPH sont caractérisées selon la sévérité de la douleur : aucune douleur, douleur modérée ou douleur sévère. Le modèle compare l'incidence du zona et de la NPH, l'utilisation des ressources en santé, les pertes de qualité de vie (en anglais : quality-adjusted life years (QALYs)) et les coûts dans des cohortes d'individus vaccinés et non vaccinés.

Caractéristiques des vaccins

L'efficacité vaccinale est composée de 2 paramètres : 1) la proportion d'individus qui sont protégés par le vaccin et le degré de protection, 2) la perte d'efficacité vaccinale dans le temps. Nous avons estimé l'efficacité vaccinale des 2 vaccins en calibrant les taux d'incidence annuels par groupes d'âge prédits par le modèle aux données observées dans les essais cliniques(47,59,77,78) avec 6 fonctions différentes de perte d'efficacité vaccinale dans le temps (Linéaire, 1-Exponentielle, Puissance, Exponentielle, Log et 1-Puissance). Cette méthode, basée sur des études précédentes(33,79), nous permet d'extrapoler les données à court terme des études cliniques. En utilisant 6 fonctions, nous pouvons aussi explorer l'incertitude de l'efficacité à long terme des vaccins. La figure A1 (annexe 3) présente les résultats de la calibration de l'efficacité vaccinale des 2 vaccins aux données d'essais cliniques (efficacité contre le zona selon l'âge, contre le zona selon les années depuis la vaccination et contre la NPH selon l'âge). Pour Zostavax, l'efficacité vaccinale contre la NPH est supérieure à celle contre le zona, tel que mesuré dans l'essai clinique(47). Pour Shingrix, l'efficacité vaccinale est identique contre le zona et la NPH.

Paramètres épidémiologiques et utilisation des ressources en soins de santé

Les paramètres épidémiologiques et l'utilisation des ressources en soins de santé sont présentés au tableau A. De façon similaire aux études précédentes, nous avons assumé que toutes les personnes atteintes de zona consultaient un médecin (c'est-à-dire tous les cas de zona sont identifiés dans la base de données de la RAMQ). Nous avons défini la NPH comme étant une douleur qui persistait plus de 90 jours après l'apparition du zona.

Paramètres économiques et pertes de qualité de vie

Les paramètres économiques et pertes de qualité de vie sont présentés aux tableaux B et C. Les coûts ont été ajustés à l'année 2015 selon l'indice des prix à la consommation pour les soins de santé et soins personnels. Les coûts de consultations et d'hospitalisations ont été estimés à partir de bases de données administratives du Québec. Pour le scénario de base, nous avons considéré que le coût potentiel des vaccins dans un éventuel programme public, pour une série complète, était de 140 \$ ou 200 \$ incluant les coûts d'administration.

La mesure de résultat principale utilisée dans cette analyse est les années de vie ajustées pour la qualité (QALYs). Les QALYs ont été estimés selon la méthode décrite dans Brisson et collab.(33) en tenant compte des pertes de qualités de vie associées au zona et à la NPH (selon différents niveaux de sévérité de la douleur : aucune douleur, douleur modérée, ou douleur sévère) et du temps passé dans les différents états du modèle (pas de zona, zona, et névralgie post-herpétique (NPH)). Les estimations des pertes de qualité de vie ont été mises à jour à partir d'une étude pancanadienne longitudinale (MASTER) dont l'objectif principal était de décrire l'impact du zona et de la NPH sur la qualité de vie(80).

Analyse économique

Pour l'analyse économique, nous avons comparé la vaccination avec chacun des vaccins à l'absence de vaccination et nous avons comparé les deux vaccins entre eux. L'analyse économique a été réalisée selon la perspective du système de santé, en incluant tous les coûts directs. Nous avons utilisé les coûts/QALY gagné comme mesure de résultat principale, un taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et bénéfices, un horizon de temps à vie (l'espérance de vie), et nous avons inclus les coûts d'administration dans le coût du vaccin. Malgré qu'il n'y ait pas de seuil de coût-efficacité fixé pour le Québec (ou le Canada), nous avons utilisé un seuil de 45 000 \$ / QALY gagné qui correspond au produit intérieur brut du Canada par habitant (seuil suggéré par l'Organisation mondiale de la Santé). Tous les résultats sont présentés à partir de la médiane et des 5^e et 95^e percentiles de la distribution des prédictions du modèle.

Puisqu'il est probable que le coût d'une série complète de Shingrix (2 doses) soit plus élevé que Zostavax (1 dose), nous avons également examiné le coût additionnel d'une série complète de Shingrix, afin que son ratio coût-efficacité incrémental (par rapport à Zostavax) demeure coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné. Par contre, les résultats de ces analyses ont été présentés au CIQ, mais ne sont pas inclus dans le présent avis.

Analyses de sensibilité

Pour les analyses de sensibilité univariées, nous avons varié le coût des vaccins, l'âge à la vaccination, la couverture vaccinale de la deuxième dose de Shingrix, ainsi que tous les paramètres présentés aux tableaux A, B et C entre les valeurs minimales et maximales. À noter que pour nos analyses principales, nous avons varié l'âge à la vaccination de 60 à 80 ans et toutes les figures sont présentées pour ces âges. Toutefois, nous avons également réalisé des analyses supplémentaires pour des âges à la vaccination de 50, 85 et 90 ans. Les résultats de ces analyses sont présentés dans l'annexe. De plus, nous avons réalisé des analyses de sensibilité supplémentaires, afin de vérifier l'impact des effets secondaires de la vaccination et l'impact d'une diminution de couverture vaccinale à la deuxième dose de Shingrix.

Impact des effets secondaires : Des données suggèrent qu'une proportion plus importante de personnes vaccinées avec Shingrix rapportent des effets secondaires empêchant les activités (grade 3) en comparaison avec Zostavax (Shingrix = 13,8 %, Zostavax = 0,2 %)(47,77). Nous avons considéré que les QALYs perdus en raison des effets secondaires équivalaient à 1,5 jour de zona et que les coûts reliés à ces effets secondaires équivalaient à 1 consultation avec un médecin de famille.

Impact d'une diminution de couverture vaccinale à la deuxième dose de Shingrix : Étant donné que la série complète de Shingrix nécessite 2 doses et que des données suggèrent que Shingrix pourrait occasionner des effets secondaires non négligeables tel que mentionné précédemment, nous avons réalisé une analyse de sensibilité extrême en considérant une efficacité vaccinale nulle de Shingrix pour les gens qui seraient vaccinés avec 1 dose seulement (qui ne compléterait donc pas la série).

4.2 Résultats, discussion et conclusion de l'analyse d'efficacité populationnelle et de coût-efficacité

Efficacité populationnelle et coûts

La figure A2 et le tableau A1 présentent les prédictions du nombre de personnes à vacciner avec Zostavax ou Shingrix pour prévenir un cas de zona, un cas de NPH et une hospitalisation. Pour tous les groupes d'âge à la vaccination (50 à 90 ans), les nombres de personnes à vacciner sont toujours plus élevés avec Zostavax qu'avec Shingrix. Par exemple, en vaccinant les individus à 65 ans, les nombres de personnes à vacciner (médiane (5^e;95^e percentiles de la distribution des prédictions du modèle)) sont de 22 (14;33) et 9 (7;19) pour prévenir 1 cas de zona, 66 (34;98) et 32 (23;76) pour prévenir 1 cas de NPH et 539 (228;1020) et 223 (153;899) pour prévenir 1 hospitalisation, pour Zostavax et Shingrix, respectivement.

Le coût moyen du zona pour le système de santé québécois est estimé à environ 25 millions de dollars annuellement.

Coût-efficacité

La figure A3 et le tableau A2 présentent les QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination. La majeure partie des QALYs gagnés avec la vaccination provient de la réduction des cas de NPH. Le maximum de QALYs gagnés est observé avec la vaccination à 65 ans et les QALYs gagnés diminuent légèrement avec un âge plus avancé à la vaccination (70, 75 ou 80 ans). À noter que les QALYs gagnés sont toujours plus importants avec le vaccin Shingrix que Zostavax.

La figure A4 et le tableau A3 présentent les résultats de l'analyse coût-efficacité en termes de coûts par QALY gagné, lorsque chaque vaccin est comparé à l'absence de vaccination (l'âge à la vaccination est de 65 ans et le taux d'actualisation de 3 %). Les prédictions du modèle suggèrent que la vaccination avec l'un ou l'autre des vaccins contre le zona est coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné. Toutefois, si les prix des deux vaccins sont similaires, le modèle prédit que Shingrix serait plus coût-efficace que Zostavax (coûts/QALY gagné moindres). Ces prédictions sont très similaires lorsque l'on fait varier les paramètres des vaccins (ex. efficacité vaccinale, diminution de l'efficacité vaccinale dans le temps), tel qu'illustré par les diagrammes en boîtes. La figure A5 et le tableau A3 montrent que le ratio coût-efficacité de Zostavax est sensible à l'âge à la vaccination, alors que celui de Shingrix est plus stable lorsque l'on varie l'âge à la vaccination. Le modèle prédit que la vaccination avec Zostavax est plus coût-efficace entre 65 et 75 ans, et à ces âges, le prix du

vaccin peut atteindre 160 \$ pour demeurer coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné. Par contre, pour Shingrix le ratio coût-efficacité est relativement stable entre 50 et 85 ans et la vaccination demeure coût-efficace à un prix de 200 \$ pour tout le groupe d'âge. Par ailleurs, le modèle prédit que la vaccination avec Shingrix entre 65 et 75 ans pourrait même être économique (« cost-saving »), si le prix du vaccin était inférieur à 120 \$ pour la série complète incluant le coût d'administration. La figure A6 et le tableau A4a-b montrent que l'ensemble des prédictions sont similaires lorsque l'on fait varier les paramètres épidémiologiques du modèle entre les valeurs minimales et maximales (tableaux A, B, et C).

La figure A7 et le tableau A5 indiquent que les prédictions varient très peu en considérant qu'une proportion plus élevée des personnes vaccinées avec Shingrix présente des effets secondaires liés à la vaccination. Les prédictions indiquent que les ratios coût-efficacité de Shingrix et Zostavax sont augmentés de 1175 \$/QALY gagné et 39 \$/QALY gagné, respectivement, en tenant compte des effets secondaires.

La figure A8 et le tableau A6 indiquent que la couverture vaccinale pour la deuxième dose de Shingrix (parmi ceux ayant reçu la première dose) doit être entre 50-80 % pour avoir une efficacité populationnelle égale ou supérieure à Zostavax. Ainsi, si la couverture pour la deuxième dose de Shingrix est inférieure à 50 %, Zostavax produirait une efficacité populationnelle plus élevée. Toutefois, si 1 dose produit la même efficacité vaccinale pour Zostavax et Shingrix, alors Shingrix produirait une efficacité populationnelle plus élevée que Zostavax, indépendamment de la couverture vaccinale pour la 2^e dose (résultats non montrés). En résumé, Shingrix pourrait produire des bénéfices en santé moindres que Zostavax, seulement sous des conditions extrêmes (couverture inférieure à 50 % pour la seconde dose et efficacité vaccinale de 0 % pour une seule dose de Shingrix).

Finalement, la grande majorité des simulations du modèle prédisent que le coût pour la série complète de Shingrix pourrait être plus élevé que Zostavax et serait encore considéré comme une intervention coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné (par rapport à Zostavax). Ce résultat est similaire pour des âges à la vaccination variant de 60 à 80 ans (données présentées à la rencontre du CIQ de décembre 2017).

Conclusions de l'analyse de coût-efficacité

Les résultats du modèle suggèrent que la vaccination avec Zostavax est plus coût-efficace entre 65 et 75 ans, et parmi ces âges, le prix du vaccin peut atteindre 160 \$ pour demeurer coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné. Par contre, pour Shingrix, le ratio coût-efficacité est relativement stable entre 50 et 85 ans et la vaccination demeure coût-efficace à un prix de 200 \$. La vaccination des personnes âgées de 65 à 75 ans permet d'obtenir les ratios les plus avantageux au plan économique. Ces résultats sont similaires pour un vaste intervalle de paramètres et scénarios. Toutefois, à prix égal du vaccin, Shingrix serait plus coût-efficace que Zostavax. Ainsi, le coût pour la série complète de Shingrix pourrait être plus élevé que celui de Zostavax tout en demeurant une intervention considérée coût-efficace (au seuil de 45 000 \$/QALY gagné). Ces conclusions demeurent inchangées même en tenant compte des pertes de QALYs et coûts de consultations associés aux effets secondaires de la vaccination, plus fréquents avec Shingrix que Zostavax.

4.3 Coûts estimés pour vacciner une cohorte selon le groupe d'âge

Différents scénarios de coûts sont présentés au tableau 2 selon le vaccin contre le zona utilisé, l'âge visé et différentes couvertures vaccinales. Au moment d'écrire cet avis, le coût exact des deux vaccins et de leur administration à l'intérieur d'un programme public restent inconnus. Les coûts reliés à l'administration du vaccin dépendront du mode d'offre (cliniques de masse, CLSC, cliniques médicales, pharmacies, etc.) et de la co-administration ou non du vaccin contre le zona avec un autre vaccin (pneumocoque, influenza). Aux fins de calculs, nous avons estimé à 100 \$ le coût pour administrer 1 dose du vaccin sous-unitaire ou du vaccin vivant atténué dans le cadre d'un programme public (coût du vaccin et de son administration).

À titre d'exemple, le coût estimé pour vacciner les personnes âgées de 65 ans (102 000 personnes visées) avec le vaccin vivant atténué et une couverture vaccinale (CV) de 60 % (comparable à la CV cumulative atteinte dans le programme de vaccination contre le pneumocoque) serait de 6,1 M\$. Avec le vaccin sous-unitaire, et en supposant une baisse de 10 % de l'acceptation de la 2^e dose, le coût serait de 11,6 M\$ pour une même CV (60 % à la première dose et 54 % à la deuxième).

Tableau 2 Estimation des coûts d'un programme de vaccination contre le zona par cohorte selon l'âge, la couverture vaccinale et le vaccin (vivant atténué (VA) ou sous-unitaire (SU))

Âge	Nombre de personnes visées*	Coût** CV 100 %	Coût	
			CV 80 % (pour SU : CV 2 ^e dose 72 %)	CV 60 % (pour SU : CV 2 ^e dose 54 %)
65 ans	102 000	VA : 10,2 M\$ SU : 20,4 M\$	VA : 8,1 M\$ SU : 15,5 M\$	VA : 6,1 M\$ SU : 11,6 M\$
75 ans	61 000	VA : 6,1 M\$ SU : 12,2 M\$	VA : 4,8 M\$ SU : 9,3 M\$	VA : 3,7 M\$ SU : 7,0 M\$
80 ans	42 000	VA : 4,2 M\$ SU : 8,4 M\$	VA : 3,4 M\$ SU : 6,4 M\$	VA : 2,5 M\$ SU : 4,8 M\$

* Source : Statistique Canada, Estimations de la population. Adapté par l'Institut de la statistique du Québec.

** Coût par dose : estimé à 100 \$ (incluant l'administration).

5 Faisabilité

Des vaccins sont déjà prévus au calendrier régulier de vaccination à 60 ans (influenza) et à 65 ans (Pneu-P-23). En 2015-2016, dans le réseau de la santé, on a vacciné 59 % des personnes âgées de 65 ans et plus contre la grippe. Au moment de l'enquête menée en mars 2016, 36 % des personnes ayant atteint l'âge de 65 ans au cours de l'année 2015 avaient été vaccinées contre le pneumocoque au cours de leur vie. Ce pourcentage était de 53 % pour l'ensemble des personnes âgées de 65 ans ou plus(81). On pourrait profiter de l'occasion pour administrer le vaccin contre le zona en même temps que le vaccin contre le pneumocoque. La co-administration est un facteur facilitant, mais elle rend le processus plus complexe et plus long, notamment dans les cliniques de vaccination de masse. De plus, les disponibilités en CLSC de services de vaccination pour les adultes en dehors de la saison de la grippe sont limitées et l'accessibilité future est incertaine dans les bureaux de médecins en raison de l'abolition des frais accessoires. La capacité du réseau à répondre à une demande accrue de vaccination demeure donc un enjeu qui sera d'autant plus important si les personnes visées par le programme répondent en grand nombre (voir section *Acceptabilité*).

Il serait par ailleurs facile de promouvoir la vaccination contre le zona dans la lettre adressée par le Directeur de santé publique à toutes les personnes qui fêtent leur soixante-cinquième anniversaire les invitant à recevoir le vaccin contre le pneumocoque.

Même si le vaccin dT est prévu au calendrier régulier à 50 ans, il n'y a pas de programme de vaccination proprement dit, ni d'habitude de vaccination à cet âge. Introduire une vaccination systématique à cet âge représenterait un enjeu supplémentaire de mise en œuvre.

Un autre enjeu sera l'administration d'une 2^e dose deux mois après la première. Un calendrier 0,12 mois serait préférable au point de vue de la faisabilité si les doses sont administrées avec le vaccin contre la grippe.

Les impacts possibles d'une fréquence élevée d'effets secondaires (douleur, rougeur, fièvre, etc.) du vaccin sous-unitaire sur la surveillance et la déclaration des manifestations cliniques inhabituelles devront être anticipés par les directions de santé publique. À ce moment-ci, peu de données nous permettent de quantifier les impacts éventuels de ces manifestations cliniques sur le terrain.

6 Conformité

Les informations qui suivent concernent le vaccin vivant atténué Zostavax puisqu'au moment d'écrire cet avis, le vaccin sous-unitaire venait tout juste d'être homologué. À noter qu'au moment d'écrire cet avis, le CCNI n'avait pas encore eu de rencontres depuis l'homologation du produit et n'a donc pas encore émis de recommandation concernant l'utilisation du vaccin sous-unitaire contre le zona.

Aux États-Unis, depuis 2007, le vaccin vivant atténué Zostavax contre le zona est inclus au calendrier de vaccination à l'âge de 60 ans. Lors de sa rencontre du 27 octobre 2017, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a recommandé la vaccination à l'âge de 50 ans et plus avec une utilisation préférentielle du vaccin sous-unitaire(82,83).

Au Royaume-Uni, un programme de vaccination avec le vaccin vivant atténué Zostavax est en place depuis 2013. Il vise les personnes âgées de 70 ans avec un rattrapage progressif des personnes âgées entre 71 et 79 ans(84–86).

En Australie, la vaccination gratuite avec le vaccin vivant atténué est offerte aux personnes âgées de 70 ans depuis novembre 2016, avec un rattrapage d'une durée de 5 ans pour les personnes de 71 à 79 ans(87).

Au Canada, seule la province de l'Ontario a un programme de vaccination gratuite contre le zona. Introduit en janvier 2017, il vise les personnes âgées entre 65 et 70 ans(88).

7 Acceptabilité

L'information qui suit concerne le vaccin vivant atténué Zostavax puisqu'au moment d'écrire cet avis, le vaccin sous-unitaire venait tout juste d'être homologué.

Aux États-Unis, une étude portant sur la période de 2011 à 2013 a montré des couvertures vaccinales contre le zona de 1,7 % chez les personnes âgées de 50 à 59 ans, de 23,9 % chez les 60 à 64 ans et de 14,5 % chez les 65 ans et plus. Les personnes vaccinées contre la grippe avaient plus de chance d'être vaccinées contre le zona. Les autres facteurs associés à la vaccination étaient le fait d'être une femme, d'être immunocompétent et d'avoir eu des consultations médicales ou en pharmacie(89). Une enquête plus récente montrait une couverture vaccinale contre le zona de 30,6 % chez les 60 ans et plus et de 34,2 % chez les 65 ans et plus(90).

Au Royaume-Uni à la fin de la première année du programme, la couverture vaccinale était de 63 % pour la cohorte des personnes âgées de 70 ans (cohorte de routine) et de 60 % pour la cohorte de rattrapage (79 ans). Par la suite, les couvertures vaccinales ont légèrement diminué. Trois ans après le début du programme, la couverture vaccinale est de 56 % pour les cohortes de routine et de 54 % pour les cohortes de rattrapage(84,85).

En 2014, en Alberta où il n'y a pas de programme public de vaccination, on estimait avoir une couverture vaccinale de 8,4 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus(43).

En Ontario, la couverture vaccinale n'a pas encore été évaluée (communication personnelle, Shelley Deeks, novembre 2017).

Au Québec, en 2010, seulement 1,6 % des personnes âgées de 50 ans et plus ont mentionné avoir été vaccinées contre le zona(91). La couverture vaccinale actuelle est probablement très faible étant donné que seulement environ 150 000 doses du vaccin vivant atténué auraient été distribuées au Québec entre 2008 et 2015 (81 664 doses de Zostavax et 70 032 doses de Zostavax II (communication personnelle, Caroline Rodier, Merck mars 2017)). En faisant l'hypothèse que ces doses ont surtout été administrées à des personnes âgées de 60 ans et plus et en tenant compte de la taille de cette population (environ 2 millions en 2016), on peut avancer que la couverture vaccinale chez les 60 ans et plus est de moins de 8 %.

Deux études menées au Canada auprès des professionnels de la santé ont montré un intérêt mitigé pour la vaccination contre le zona(92,93). Cependant, ces études ont été faites il y a plusieurs années et portaient sur le vaccin vivant atténué. On peut s'attendre à une meilleure acceptabilité de la part des professionnels de la santé et possiblement de la population avec le vaccin sous-unitaire qui montre une meilleure efficacité. La recommandation du médecin a un impact important sur la décision d'une personne à se faire vacciner et cet impact serait particulièrement grand chez les personnes âgées(94–96).

Les réactions locales et systémiques à la suite du vaccin sous-unitaire pourraient avoir un impact sur l'acceptabilité du vaccin. La population et les professionnels de la santé devront en être informés. Dans les études cliniques, les réactions n'ont pas eu d'impact important sur la réception de la 2^e dose, mais cela pourrait être différent sur le terrain.

L'acceptabilité serait meilleure si le vaccin était inclus dans le Programme québécois d'immunisation et était offert gratuitement. L'étude menée au Québec en 2011 montre que chez les personnes non vaccinées contre le zona, un peu plus du tiers avait l'intention de recevoir le vaccin s'il était gratuit et seulement 10 % s'ils devaient déboursier 150 \$ afin de l'obtenir(91).

8 Équité

Le nombre de personnes potentiellement visées par un programme de vaccination gratuite contre le zona est très élevé (plus de 3 millions de personnes âgées de 50 ans et plus au Québec). Jusqu'à présent, la stratégie adoptée dans les pays où on a mis sur pied un programme de vaccination contre le zona a été de vacciner un groupe d'âge assez restreint (65 ans ou 70 ans) avec ou sans rattrapage. Le choix des groupes d'âge visés tenait compte notamment de la diminution de l'efficacité du vaccin vivant atténué avec l'âge et avec le temps, de la disponibilité du vaccin et de son coût élevé. Cette stratégie permet de vacciner les personnes avant que le risque soit le plus élevé, mais les cohortes qui sont plus à risque ne seraient pas vaccinées. L'arrivée sur le marché d'un vaccin efficace tant chez les personnes âgées de 50 ans que chez les personnes plus âgées pourrait permettre de revoir cette stratégie.

Quels que soient les groupes d'âge visés par un programme public, les personnes non visées pourront se faire vacciner à leurs frais, ce qui sera un frein surtout pour les populations moins favorisées au plan financier et pourrait augmenter les inégalités de santé.

9 Objectif de santé publique

Le CIQ propose que le but du programme soit de réduire le fardeau du zona et de ses complications, particulièrement la NPH. Les données disponibles (SMRA, MED-ÉCHO, fichier des décès) ne permettent pas de suivre l'incidence précise du zona et de la NPH. Par contre, elles permettent de suivre dans le temps les consultations, les hospitalisations et les décès associés au zona.

À l'heure actuelle, au Québec, il n'y a pas d'objectif de couverture vaccinale contre le pneumocoque à 65 ans(97). La couverture vaccinale généralement atteinte pour cette vaccination est d'environ 40 %. En assumant une même CV (40 %) dans les cohortes vaccinées dès les premières années d'un programme de vaccination contre le zona et une efficacité vaccinale de 90 % pour au moins 5 ans, l'objectif suivant est donc proposé :

- Diminuer les consultations et les hospitalisations pour zona de 30 % sur 5 ans chez les cohortes vaccinées.

10 Stratégies possibles de vaccination

Les stratégies proposées dans cette section ont été discutées lors de rencontres du CIQ. Elles ne sont pas mutuellement exclusives et la liste n'a pas la prétention d'être exhaustive.

- Offrir le vaccin aux personnes âgées de 50 ans et plus ET immunodéprimées (selon la définition du PIQ);
 - Ces personnes sont plus à risque de développer le zona et la NPH. Le Zostavax, un vaccin vivant atténué, n'est pas recommandé chez ces personnes. Le vaccin sous-unitaire Shingrix n'est pas encore homologué dans ce groupe spécifique. Par contre, des données montrant une bonne réponse immunitaire et une sécurité du vaccin chez des personnes immunodéprimées sont décrites dans le présent avis.
- Offrir la vaccination aux personnes les plus à risque de zona et de NPH avant que ce risque soit maximal en visant une cohorte d'âge;
 - Considérant qu'une activité de vaccination contre le pneumocoque a lieu à l'âge de 65 ans, la vaccination de cette cohorte d'âge apparaît avantageuse d'un point de vue opérationnel. De plus, au Québec, une intervention visant à informer les gens que la vaccination contre le pneumocoque est recommandée et gratuite pour eux est déjà en place sous la forme d'une lettre du MSSS envoyée à toutes les personnes fêtant leur 65^e anniversaire. L'information sur la vaccination contre le zona pourrait y être facilement ajoutée.
- Offrir de façon progressive le vaccin aux personnes les plus à risque en vaccinant par exemple les personnes de 70 ans ou de 75 ans, avec ou sans rattrapage, par exemple de 76 à 79 ans;
 - Le risque du zona et celui de la NPH sont particulièrement élevés à partir de 70 ans. La vaccination dans ce groupe d'âge permettrait une réduction plus rapide du fardeau de la maladie qu'en vaccinant des plus jeunes. De plus, si l'option retenue en est une de vacciner les plus jeunes uniquement (par exemple, la cohorte des 65 ans), les cohortes actuelles les plus à risque de développer le zona et ses complications (les 70 ans et plus) n'auraient jamais la possibilité d'avoir accès à une vaccination gratuite contre le zona.
- Offrir la vaccination à quelques cohortes d'âge, par exemple, les 65, 75 et 85 ans;
 - Une telle stratégie permet d'étaler dans les temps les ressources nécessaires à la vaccination tout en offrant une vaccination tant aux plus jeunes qu'aux plus vieux. Dans dix ans, il ne resterait que la cohorte des 65 ans à vacciner. Par contre, une telle stratégie laisse sans protection pendant plusieurs années des personnes ayant un risque élevé de zona. Par exemple, les personnes ayant 76 ans lors de l'implantation d'un tel programme n'auraient accès à la vaccination que lorsqu'ils auraient 85 ans.
- Offrir la vaccination en centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD);
 - La CV contre la grippe atteinte parmi les personnes vivant en CHSLD est élevée (plus de 80 %)(98). Cette clientèle est généralement considérée facile à rejoindre pour la vaccination. Par contre, les personnes qui doivent y être hébergées ont généralement une espérance de vie relativement courte (2 ans et 4 mois en moyenne)(99).

- Offrir la vaccination à toutes les personnes de 50 ans et plus (ou de 65 ans et plus ou de 70 ans et plus, etc.);
 - Une telle stratégie permettrait une réduction rapide et importante du fardeau de la maladie, mais nécessiterait d'énormes ressources financières et humaines. Selon les analyses décrites dans le présent avis, la vaccination des personnes âgées de 65 à 75 ans permet d'obtenir les ratios les plus avantageux au plan économique.
 - De plus, des données d'efficacité vaccinale sont disponibles dès l'âge de 50 ans. Par contre, en offrant la vaccination dès 50 ans, l'efficacité vaccinale devra être de longue durée pour assurer une bonne protection lorsque le risque de zona sera maximal.

11 Conclusions

Le fardeau du zona est important et augmente avec l'âge. La NPH est la complication la plus fréquente, elle augmente également avec l'âge et entraîne un fardeau important pour la société.

Le vaccin sous-unitaire contre le zona homologué récemment est efficace même chez les personnes plus âgées et peut être utilisé chez les personnes immunodéprimées contrairement au vaccin vivant atténué. La durée de l'efficacité du vaccin sous-unitaire est d'au moins 4 ans et la bonne persistance de l'immunité mesurée jusqu'à 9 ans après la vaccination suggère une protection à long terme, alors qu'il a été démontré que l'efficacité du vaccin vivant atténué est moindre et diminue rapidement. Le vaccin sous-unitaire entraîne des effets secondaires non négligeables, empêchant les activités habituelles pendant 1 à 2 jours chez environ 14 % des personnes vaccinées dans le cadre des études cliniques.

La population à risque pour le zona est grande. Le risque augmente à partir de l'âge de 50 ans et il est particulièrement élevé chez les personnes immunodéprimées. Étant donné le nombre important de personnes âgées de 50 ans et plus, un programme visant toute cette population est difficilement envisageable. Par contre, offrir le vaccin contre le zona en même temps qu'un autre vaccin accroît la faisabilité et diminue les coûts reliés à l'administration des vaccins (ex. à 65 ans en même temps que le vaccin contre le pneumocoque).

L'acceptabilité anticipée sera bonne si le vaccin est offert gratuitement. L'acceptabilité pourrait être moins bonne pour la 2^e dose du vaccin sous-unitaire à cause des effets secondaires du vaccin et du 2^e rendez-vous qu'elle implique. On peut envisager l'administration de la 2^e dose à un intervalle de 2 à 12 mois après la 1^{re} dose.

Les résultats de l'analyse coût-efficacité suggèrent que la vaccination contre le zona avec le vaccin sous-unitaire ou avec le vaccin vivant atténué serait coût-efficace au seuil de 45 000 \$/QALY gagné. Toutefois, à prix égal du vaccin, le vaccin sous-unitaire serait plus coût-efficace que le vaccin vivant atténué.

12 Recommandations

Lors de sa rencontre de décembre 2017, après avoir pris connaissance de l'ensemble des données disponibles concernant notamment le fardeau de la maladie, la disponibilité de vaccins efficaces et sécuritaires et l'acceptabilité anticipée de la vaccination, les membres du CIQ ont recommandé de façon unanime la mise sur pied d'un programme de vaccination contre le zona selon l'ordre de priorité suivant :

- personnes âgées de 50 ans et plus ET immunodéprimées selon la définition du Protocole d'immunisation du Québec. Ces personnes ont un risque élevé de développer le zona et la NPH. À la différence du vaccin vivant, le nouveau vaccin inactivé, Shingrix, n'est pas contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées;
- personnes âgées de 65 ans et plus;
- s'il n'est pas possible de viser l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus, le CIQ recommande d'offrir la vaccination aux personnes âgées de 70 ans et plus. Dans ce groupe d'âge, le risque du zona et celui de la NPH sont particulièrement élevés. La vaccination dans ce groupe d'âge permettra une réduction plus rapide du fardeau de la maladie;
- personnes âgées de 50 à 64 ans. Le fardeau du zona commence à augmenter à ces âges, sans être encore maximal. Des données d'efficacité vaccinale sont disponibles chez les 50 ans et plus. Par contre, la durée de l'efficacité vaccinale pourrait être un enjeu pour ce groupe d'âge.

Le CIQ recommande l'utilisation préférentielle du vaccin sous-unitaire contre le zona (Shingrix) compte tenu de la plus grande efficacité de ce vaccin et la possibilité de l'administrer aux personnes immunodéprimées.

Chez les personnes immunodéprimées, le vaccin vivant atténué pourra être considéré uniquement si le vaccin sous-unitaire n'est pas disponible ou s'il est contre-indiqué.

En ce qui concerne l'utilisation du vaccin sous-unitaire contre le zona, le CIQ recommande :

- Un calendrier à 2 doses administrées entre 2 et 12 mois d'intervalle. Si la 2^e dose est administrée moins de 4 semaines après la 1^{re} dose, elle est considérée non valide et devrait être donnée à nouveau en respectant l'intervalle minimal.
- Un délai d'au moins 12 mois entre un épisode de zona ou la vaccination avec le vaccin vivant contre le zona et l'administration du vaccin sous-unitaire. Cependant, l'administration du vaccin sous-unitaire dans un délai de 4 semaines et plus suivant ces deux situations devrait être considérée valide.
- Particulièrement dans ces deux situations (personnes ayant reçu le vaccin vivant atténué ou à la suite d'un épisode de zona), quelques données disponibles laissent croire qu'une seule dose de vaccin sous-unitaire pourrait apporter une bonne réponse immunitaire et éventuellement une bonne protection. Par contre, vu le peu de données, le CIQ recommande 2 doses de vaccin pour l'instant et réévaluera la nécessité de la 2^e dose dès que des données plus robustes seront disponibles.

Le CIQ réitère sa recommandation à l'effet que la recherche sérologique d'anticorps anti-VVZ n'est pas indiquée chez les personnes de 50 ans et plus étant donné qu'elles sont presque toutes séropositives. La recherche d'anticorps n'est donc pas recommandée avant l'administration du vaccin Shingrix. Dans les rares cas où des personnes de 50 ans ou plus auraient une sérologie négative pour les anti-VVZ, le CIQ recommande de leur offrir le vaccin contre la varicelle. Si le vaccin varicelle était contre-indiqué, le vaccin Shingrix pourrait être utilisé.

L'état des connaissances actuelles ne permet pas de formuler de recommandations pour les personnes âgées de moins de 50 ans.

13 Évaluation

- Évaluer la couverture vaccinale à 1 et à 2 doses à l'aide du registre de vaccination et en ajoutant des questions aux enquêtes régulières menées par l'INSPQ.
- Répéter l'évaluation épidémiologique menée à l'aide des fichiers SMRA et MED-ÉCHO de la RAMQ pour les consultations et les hospitalisations et suivre l'évolution des décès à l'aide du Fichier des décès.
- Dresser le portrait des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) via le fichier ESPRI.
- Mener ou collaborer à une étude d'efficacité avec une dose de vaccin :
 - chez ceux qui ne recevront pas la 2^e dose (étude de non-compliance);
 - au cours d'un essai clinique avec 1 dose dans un groupe d'âge non visé par le programme public;
 - en utilisant les fichiers de données existants et en les analysant de façon croisée : fichier des consultations médicales (SMRA) et registre de vaccination pour comparer les consultations pour zona en fonction des personnes vaccinées (1 dose et 2 doses) et non vaccinées.
- Mener ou collaborer à une étude évaluant la durée de la protection conférée par 1 ou 2 doses.

Références

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 31 mars 2005;23(19):2470-6.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Varicella-Zoster Virus Infections. In: *Harrison's principles of internal medicine* [Internet]. New York, N.Y: McGraw-Hill Medical.
3. Kimberlin D. Varicella-Zoster Virus Infections. 2015. In: *Red Book : 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases* [Internet]. American Academy of Pediatrics. 30th. [On line] <http://online.statref.com/Document.aspx?docAddress=6nsr8cnvcqjkKORalmgBsQ%3d%3d>.
4. Tintinalli J, Stapczynski J, Ma O, Cline D, Merckler G, Yealy D. Serious Viral Infections. 2016. In: *Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide* [Internet]. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC. 8th [On line] <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1658>.
5. Hazzard W, Halter J. Herpes zoster. 2009. In: *Hazzard's geriatric medicine and gerontology* [Internet]. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division. 7th ed [On line] <http://ariane.ulaval.ca/cgi-bin/recherche.cgi?qu=i9780071488723>.
6. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Varicella and Herpes Zoster. 2012. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* [Internet]. New York, N.Y: McGraw Hill Medical [On line] <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=392>.
7. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):255-63.
8. Ouhoumane N, Boulianne N, De Serres G, De Wals P, Brisson M. Fardeau de la varicelle et du zona au Québec, 1990-2008 : impact du programme universel de vaccination. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2011 p. 39 pages + annexes. Report No.: 978-2-550-63185-9.
9. Gouvernement du Canada. Guide canadien d'immunisation [En ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html>.
10. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. Sixth Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. 1550 p.
11. Heymann DL. *Control of communicable diseases manual*. 20th Edition. Washington: David L. Heymann; 2015. 729 p.
12. Centers for diseases control and prevention. Shingles (Herpes Zoster) [En ligne]. <https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>.
13. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, *et al*. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PloS One*. 2017;12(7):e0181565.
14. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis*. 7 mars 2017;17(1):198.
15. Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M. Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofx007.
16. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 10 juin 2014;4(6):e004833.

17. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc.* févr 2011;86(2):88-93.
18. Schmidt SAJ, Vestergaard M, Baggesen LM, Pedersen L, Schönheyder HC, Sørensen HT. Pre vaccination epidemiology of herpes zoster in Denmark: Quantification of occurrence and risk factors. *Vaccine.* 9 oct 2017;35(42):5589-96.
19. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, *et al.* A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain.* janv 2016;157(1):30-54.
20. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K, *et al.* Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology.* 5 juill 2016;87(1):94-102.
21. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2007;44 Suppl 1:S1-26.
22. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;25(89):265-88.
23. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. 6e édition, [En ligne]. <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/6335dde40226af59852575cc0048804d?OpenDocument>. 2016.
24. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 10 avr 2013;13:170.
25. Leung J, Harpaz R, Molinari N-A, Jumaan A, Zhou F. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2011;52(3):332-40.
26. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine.* 2002;20(19-20):2500-7.
27. Brisson M, Melkonyan G, Drolet M, De Serres G, Thibeault R, De Wals P. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. *Vaccine.* 26 avr 2010;28(19):3385-97.
28. Centers for Diseases control and Prevention. The Impact of the U.S. Varicella Vaccination Program on the Incidence of Herpes Zoster [On line] : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2017-06/varicella-01-harpaz.pdf>.
29. Letellier M-C, Amini R, Gilca V, Trudeau G, Sauvageau C. Herpes zoster burden in Canadian provinces: a systematic review and comparison with Quebec provincial data. :14 p. (submitted article).
30. Edgar BL, Galanis E, Kay C, Skowronski D, Naus M, Patrick D. The burden of varicella and zoster in British Columbia 1994-2003: baseline assessment prior to universal vaccination. *Can Commun Rep.* 1 nov 2007;33(11):1-15.
31. Marra F, Chong M, Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis.* 20 oct 2016;16(1):589.

32. Friesen KJ, Alessi-Severini S, Chateau D, Falk J, Bugden S. The changing landscape of antiviral treatment of herpes zoster: a 17-year population-based cohort study. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2016;8:207-14.
33. Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin*. 25 janv 2008;4(3):238-45.
34. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, *et al*. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. oct 2001;127(2):305-14.
35. Russell ML, Schopflocher DP, Svenson L, Virani SN. Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta. *Epidemiol Infect*. août 2007;135(6):908-13.
36. Russell ML, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Shingles in Alberta: Before and after publicly funded varicella vaccination. *Vaccine*. 4 oct 2013;32(47):6319-24.
37. Tanuseputro P, Zagorski B, Chan KJ, Kwong JC. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 3 nov 2011;29(47):8580-4.
38. Antoniou T, Zheng H, Singh S, Juurlink DN, Mamdani MM, Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2014;58(3):350-6.
39. Trudeau G. Consultations pour Zona : réponse aux questions sur les données de rémunération à l'acte de la RAMQ. Présentation orale au Comité sur l'immunisation du Québec, mars 2017.
40. Institut de la statistique du Québec. Population du Québec par âge et sexe 2001-2017 [En ligne]. <http://www.stat.gouv.qc.ca/docs-hmi/statistiques/population-demographie/structure/index.html>.
41. Institut de la statistique du Québec. Estimations de la population [En ligne]. <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/structure/index.html>, 27 septembre 2017.
42. Gouvernement du Canada. Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin contre le virus de l'herpès zoster [En ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2010-36/releve-maladies-transmissibles-canada.html> (Page accédée le 23 août 2017).
43. Liu XC, Simmonds KA, Russell ML, Svenson LW. Herpes zoster vaccine (HZV): utilization and coverage 2009 - 2013, Alberta, Canada. *BMC Public Health*. 23 oct 2014;14:1098.
44. Zhang D, Johnson K, Newransky C, Acosta CJ. Herpes Zoster Vaccine Coverage in Older Adults in the U.S., 2007-2013. *Am J Prev Med*. janv 2017;52(1):e17-23.
45. Gouvernement du Canada. Mise à jour sur l'utilisation du vaccin contre le zona [En ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/mise-a-jour-utilisation-vaccin-contre-zona.html#age> (Page accédée le 23 août 2017).
46. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2012;54(7):922-8.
47. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, *et al*. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2 juin 2005;352(22):2271-84.

48. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, Icardi G, Montero J, Thomas S, *et al.* Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Hum Vaccines Immunother.* avr 2013;9(4):858-64.
49. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee. Herpes Zoster Vaccine: Options for Consideration [On line] : https://www.publichealthontario.ca/fr/eRepository/Herpes_Zoster_Vaccine_En_2013.pdf.
50. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, Parrino J, Campbell BV, Su S-C, *et al.* Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin.* nov 2010;6(11):894-902.
51. Merck Canada Inc. ZOSTAVAX II (vaccin à virus vivant atténué contre le Zona [Oka/Merck]), stable au réfrigérateur). Québec: Merck Canada Inc.; 2016 oct, 31 p.
52. Diez-Domingo J, Weinke T, Garcia de Lomas J, Meyer CU, Bertrand I, Eymin C, *et al.* Comparison of intramuscular and subcutaneous administration of a herpes zoster live-attenuated vaccine in adults aged ≥ 50 years: a randomised non-inferiority clinical trial. *Vaccine.* 4 févr 2015;33(6):789-95.
53. Vermeulen JN, Lange JMA, Tying SK, Peters PH, Nunez M, Poland G, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥ 60 years of age. *Vaccine.* 20 janv 2012;30(5):904-10.
54. Mills R, Tying SK, Levin MJ, Parrino J, Li X, Coll KE, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine.* 7 juin 2010;28(25):4204-9.
55. Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis.* 15 juill 2012;206(2):190-6.
56. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur l'utilisation du vaccin contre le zona. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014 janvier, 28 p.
57. Carignan A. Vaccination contre le zona et prise d'agents biologiques anti-TNF. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2014 mars, 4 p.
58. Ansaldi F, Trucchi C, Alicino C, Paganino C, Orsi A, Icardi G. Real-World Effectiveness and Safety of a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine: A Comprehensive Review. *Adv Ther.* juill 2016;33(7):1094-104.
59. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, *et al.* Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2012;55(10):1320-8.
60. Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, McNeil SE, Bramwell VW. Vaccine adjuvant systems: enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. *Int J Pharm.* 8 déc 2008;364(2):272-80.
61. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, de la Pinta MLR, Ledent E, Mols JF, *et al.* 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.* 15 déc 2013;208(12):1953-61.
62. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Expert Rev Vaccines.* avr 2011;10(4):471-86.

63. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JAR, Richardus JH, *et al.* 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*. 26 mars 2014;32(15):1745-53.
64. Asanuma H, Sharp M, Maecker HT, Maino VC, Arvin AM. Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus by intracellular detection of cytokine expression. *J Infect Dis*. mars 2000;181(3):859-66.
65. Weinberg A, Johnson M, Kroehl M, Lang N, Reinhold D, Levin J. A comparison of the immunogenicity of a live attenuated herpes zoster vaccine (ZV) and the recombinant gE/AS01B candidate vaccine in older adults. Poster presented at: the Immunology 2017 meeting of American Association of Immunologists. *J Immunol* May 1, 2017, 198 (1 Supplement) 225.1.
66. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, *et al.* A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. oct 2012;206(8):1280-90.
67. Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, Eda M, Douha M, Heineman T, *et al.* Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccines Immunother*. 4 mars 2017;13(3):574-8.
68. Poder A, Geeraerts B, Lal H, Oostvogels L, Abeele C, Heineman T. Immunogenicity and Safety of 2 Doses of an Investigational Herpes Zoster Subunit Vaccine Administered 2, 6 or 12 Months Apart in Adults 50 Years and Older: Results of a Phase III, Randomized, Open-label, Multicenter Trial. Poster presented at IDSA ID Week, San Diego, CA, October 4-8, 2017.
69. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, *et al.* Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine co-administered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years and older. *J Infect Dis*. 26 sept 2017;
70. GlaxoSmithKline. Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Herpes Zoster (HZ) vaccine GSK1437173A when co-administered with Pneumovax 23TM in adults aged 50 years and older [On line] <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/116889%20-%20Clinical-Study-Result-Summary.pdf>.
71. GlaxoSmithKline. Immunogenicity and safety study of GSK Biologicals' Herpes Zoster vaccine GSK1437173A when co-administered with BoostrixTM in adults aged 50 years (YOA) and older [On line] <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/116887-Clinical-Study-Result-Summary.pdf>.
72. Godeaux O, Kovac M, Shu D, Grunning K, Campora L, Douha M, *et al.* Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccines Immunother*. 4 mai 2017;13(5):1051-8.
73. Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, *et al.* Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated with a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis*. 2017 Dec 12;216(11):1343-1351
74. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink H-J, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, *et al.* Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 15 avr 2015;211(8):1279-87.

75. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, *et al.* A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 6 nov 2014;124(19):2921-9.
76. Pauksens K, Volpe S, Schwarz TF, Smetana J, Toursarkissian N, Rombo L, *et al.* Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine for up to year 9 in older adults. Poster presented at IDSA ID Week, San Diego, CA, October 4-8, 2017.
77. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang S-J, *et al.* Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 28 mai 2015;372(22):2087-96.
78. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Díez-Domingo J, *et al.* Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1019-32.
79. Bilcke J, Ogunjimi B, Hulstaert F, Van Damme P, Hens N, Beutels P. Estimating the age-specific duration of herpes zoster vaccine protection: a matter of model choice? *Vaccine*. 5 avr 2012;30(17):2795-800.
80. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, *et al.* The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 9 nov 2010;182(16):1731-6.
81. Dubé E, Kiely M, Ouakki M, Sauvageau C, Guay M, Boulianne N, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque et sur les déterminants de la vaccination, 2016. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016, 103 p.
82. Centers for diseases control and prevention. Shingles (Herpes Zoster) [En ligne]. <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination.html>.
83. Centers for disease control and prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines1. [On line] : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6703a5.htm>. 2011.
84. Public Health England. Herpes zoster (shingles) immunisation programme September 2015 to August 2016: Report for England. London: Public Health England; 2016, 13 p.
85. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S, *et al.* Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2018 Feb;3(2):e82-e90.
86. Starr O. UK Immunisation Schedule [On line] : <https://patient.info/doctor/immunisation-schedule-uk>.
87. Australian Government. Shingles vaccine Zostavax® to be provided free for 70-79 year olds from November 2016 [On line] <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/news-20152307> (page accessed November 14, 2017).
88. Gouvernement du Canada. Programmes de vaccination des provinces et des territoires pour les adultes en santé et préalablement vaccinés au Canada [En ligne] : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/renseignements-immunisation-provinces-et-territoires/programmes-vaccination-systematique-adultes-sante-prealablement-vaccines.html>.
89. Zhang D, Johnson K, Newransky C, Acosta CJ. Herpes Zoster Vaccine Coverage in Older Adults in the U.S., 2007-2013. *Am J Prev Med*. janv 2017;52(1):e17-23.

90. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, *et al.* Surveillance of Vaccination Coverage among Adult Populations - United States, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 5 mai 2017;66(11):1-28.
91. Dubé E, Defay F, Kiely M, Guay M, Boulianne N, Sauvageau C, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière, le pneumocoque et la rougeole en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec et ministère de la Santé et des Services sociaux; 2013, 137 p.
92. Gilca V, Sauvageau C, McNeil S, Gemmill IM, Dionne M, Dobson S, *et al.* Setting priorities for new vaccination programs by using public health officers and immunization managers opinions. *Vaccine*. 5 août 2008;26(33):4204-9.
93. Dubé E, Defay F, Sauvageau C, Lavoie F, Gilca V. Priorités en vaccination chez les professionnels de la santé du Québec. Données Non Publiées, 2010.
94. Ellen M. Factors that influence influenza vaccination rates among the elderly: nurses' perspectives. *J Nurs Manag*. 2018 Mar;26(2):158-166.
95. Winston CA, Wortley PM, Lees KA. Factors associated with vaccination of medicare beneficiaries in five U.S. communities: Results from the racial and ethnic adult disparities in immunization initiative survey, 2003. *J Am Geriatr Soc*. févr 2006;54(2):303-10.
96. Schneeberg A, Bettinger JA, McNeil S, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, *et al.* Knowledge, attitudes, beliefs and behaviours of older adults about pneumococcal immunization, a Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network (PCIRN) investigation. *BMC Public Health*. 2014;14:442.
97. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme national de santé publique 2015-2025. Québec: Direction de la communication, ministère de la Santé et des Services sociaux; 2017, 85 p.
98. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Vaccination contre la grippe. Flash Vigie Octobre 2015 [En ligne] : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/flashvigie/FlashVigie_vol10_no8.pdf.
99. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Durée moyenne de séjour des usagers hébergés en CHSLD publics et privés conventionnés pour l'hébergement permanent et des soins aux personnes en perte d'autonomie (c/a 6060) ayant quitté l'établissement durant l'année, selon la région sociosanitaire, Québec, 2010-2015 [En ligne] : http://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/acces_info/documents/demandes_acces/2016-2017/2016-2017.164-Document.pdf.
100. Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM. Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada. *PharmacoEconomics*. 2009;27(12):991-1004.
101. Friesen KJ, Chateau D, Falk J, Alessi-Severini S, Bugden S. Cost of shingles: population based burden of disease analysis of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMC Infect Dis*. 13 2017;17(1):69.

Annexe 1

Synthèse des déclarations d'intérêts

Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

FÉVRIER 2018

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de déclarer toute situation pouvant entraîner un conflit d'intérêts relatif au sujet étudié au cours des trois dernières années. Ils ont donc eu l'obligation de remplir un formulaire de déclarations d'intérêts (DI), afin de divulguer tout lien direct ou indirect avec les entreprises privées ou les institutions publiques dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre le zona.

Ce document présente la synthèse des intérêts déclarés par les membres du comité.

1 Aucun intérêt déclaré pour les membres suivants :

François Boucher, Marjolaine Brideau, Dominique Biron, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Alex Carignan, Hélène Gagné, Rodica Gilca, Vladimir Gilca, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Caroline Quach, Céline Rousseau, Chantal Sauvageau, Bruno Turmel.

2 Subventions de recherche obtenues à titre de chercheur principal ou de co-chercheur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre le zona :

Gaston De Serres : GSK;

Philippe De Wals : GSK;

Marc Dionne : GSK, Merck;

Bruce Tapiéro : GSK, Merck.

3 Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre le zona :

Julie Bestman-Smith : Honoraires pour conférences et consultations versés à son organisation : Merck, FD pour congrès : Merck;

Philippe De Wals : FD pour présentation : Novartis, Consortium de Pharmaceutiques, FD pour consultation : GSK;

Marc Lebel : Honoraires et FD pour présentation Merck, Honoraires pour consultation : GSK, FD pour consultation GSK.

L'ensemble des intérêts déclarés ont été évalués par un comité incluant le président du comité, la chef de l'Unité immunisation et infections nosocomiales et la directrice de la Direction des risques biologiques et de la santé au travail (DRBST) de l'INSPQ. Ils ont examiné les déclarations d'intérêts en fonction de leur lien avec la vaccination contre le zona (intérêt spécifique) et des circonstances (type et importance de l'intérêt, période et durée de l'intérêt, etc.). Ils ont conclu que toutes les personnes ayant complété une DI résumée ci-dessus pouvaient intervenir à titre de membre du CIQ, sous réserve de la publication des intérêts à tous les membres.

Annexe 2

Études canadiennes sur les consultations et hospitalisations en lien avec le zona

Études canadiennes sur les consultations et hospitalisations en lien avec le zona

Auteur et année de publication	Périodes, province et nombre de cas incidents de zona (N)	Source de données et identification des cas	Taux d'incidence (par 100 000 p.-a) (standardisé à moins d'indication contraire)		
			Consultations	Hospitalisations	Ensemble des services
Brisson, <i>et al.</i> 2001(34)	1979-1997; Manitoba N : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> - Annual billing claims (toutes spécialités) : 1^{re} consultation avec code ICD-9 - Hospital separations : Hospitalisations ≥ 1 jour, avec code ICD-9/10 dans l'une des 3 premières positions 	<p><u>Taux bruts</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : augmentation de 258 à 348 - ≥ 65 ans : taux moyen de 812 	<p><u>Taux brut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 65 ans : taux moyen de 86 	Non documenté
Russell, <i>et al.</i> 2007(35)	1986-2002; Alberta N : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> - Provincial registration file (99 % des résidents, couverts par l'assurance publique) - Physician claims data system (> 99 % des médecins) - Hospital Morbidity Inpatient Database - 1^{re} utilisation d'un service avec code ICD-9/10 à toute position 	Non documenté	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : Diminution de 5 % des cas en 1993 à 3 % des cas en 2002 	<p><u>Taux brut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : augmentation de 1986 à 2002 (graphique sans les chiffres précis, environ de 280 à 440)
Edgar, <i>et al.</i> 2007(30)	1994-2003; Colombie-Britannique N de cas (consultations) : 114 596 N de cas hospitalisés : 3 887	<ul style="list-style-type: none"> - Physician billing data (bureaux, hôpitaux, urgences) : Code ICD-9 - Hospital separations : Code ICD9/10 à toute position - ≥ 365 jours entre 2 événements pour qu'ils soient comptabilisés - Standardisation pour l'âge → Population du BC (2003) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : augmentation de 324 à 366 - ≥ 65 ans : taux moyen de 703 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : diminution de 12 à 8 - ≥ 65 ans : taux moyen de 51 	Non documenté

Études canadiennes sur les consultations et hospitalisations en lien avec le zona (suite)

Taux d'incidence (par 100 000 p.-a) (standardisé à moins d'indication contraire)					
Auteur et année de publication	Périodes, province et nombre de cas incidents de zona (N)	Source de données et identification des cas	Consultations	Hospitalisations	Ensemble des services
Brisson, <i>et al.</i> 2008(33)	2000-2003; Manitoba N : Non disponible	<ul style="list-style-type: none"> - Canadian Institute for Health Information Hospital Morbidity Database : Diagnostic de zona - Analyses de sensibilité en prenant le 1^{er} code diagnostic seulement (vs toute position) 	Non documenté	<p><u>Taux brut parmi les 65 ans et plus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Code de zona en toute position : taux moyen de 3 pour les 65-69 ans et de 30 pour les 80 ans et plus - Code de zona en 1^{re} position : taux moyen de 1 pour les 65-69 ans et de 9 pour les 80 ans et plus 	Non documenté
Tanuseputro, <i>et al.</i> 2011(37)	1992-2010; Ontario N de cas (consultations) : 686 763 N de cas hospitalisés : 14 240	<ul style="list-style-type: none"> - Ontario Health Insurance Plan (98 % des médecins en urgences et bureaux) - Canadian Institute of Health Information Discharge Abstract database - 1^{re} consultation ou hospitalisation avec code ICD-9/10 (cas incidents seulement pour consultations + hospitalisations) - Standardisation pour l'âge : Population Canada 1991 - Analyses de sensibilité en prenant le 1^{er} code diagnostic seulement 	- Tous âges : diminution de 525 à 479	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : diminution de 9 à 4 (diminution de 5 à 2 dans les analyses de sensibilité avec le diagnostic principal) 	<p><u>Taux brut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : Taux stable entre 309 en 1992-1998 (avant disponibilité du vaccin varicelle) et 303 en 2005-2009 (programme de vaccination gratuite) - Rapport de taux de 0,98 (0,82-1,14) pour 2005-2009 versus 1992-1998 - ≥ 60 ans : taux moyen de 740 au cours de 2005-2009

Études canadiennes sur les consultations et hospitalisations en lien avec le zona (suite)

Auteur et année de publication	Périodes, province et nombre de cas incidents de zona (N)	Source de données et identification des cas	Taux d'incidence (par 100 000 p.-a) (standardisé à moins d'indication contraire)		
			Consultations	Hospitalisations	Ensemble des services
Russell, <i>et al.</i> 2014(36)	1994-2010; Alberta N de cas (consultations et hospitalisations) : 174 711	<ul style="list-style-type: none"> - Supplemental enhanced service event system (physician claims) - Alberta communicable disease reporting system - Morbidity and ambulatory care reporting databases (hospitalisations, urgences, consultations) - Alberta Health Care Insurance Plan Registry : estimés de la population à mi-année - ≥ 180 jours entre 2 événements avec code ICD-9/10 pour qu'ils soient comptabilisés 	Non documenté	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : diminution de 5 % des cas hospitalisés en 1994-1998 (avant la disponibilité du vaccin varicelle) à 3 % des cas hospitalisés en 2002-2010 (programme de vaccination gratuite) 	<p><u>Taux brut (épisodes de récurrences inclus)</u></p> <p>Tous âges : augmentation de 350 à 450</p>
Antoniou, <i>et al.</i> (38)	1997-2009; Ontario N : 19 143	<ul style="list-style-type: none"> - Ontario Health Insurance Plan (98 % des médecins en urgences et bureaux) - Canadian Institute of Health Information Discharge Abstract database - National Ambulatory Care Reporting System - Cas incident de zona : premier code de zona ICD-9/10 ou 1^{er} traitement antiviral pour zona 	Non documenté	Non documenté	<p><u>Taux brut</u></p> <p>- ≥ 66 ans : taux moyen de 1 232 (1 171 chez les patients non traités par statines et 1 325 chez les cas traités par statines)</p>

Études canadiennes sur les consultations et hospitalisations en lien avec le zona (suite)

Auteur et année de publication	Périodes, province et nombre de cas incidents de zona (N)	Source de données et identification des cas	Taux d'incidence (par 100 000 p.-a) (standardisé à moins d'indication contraire)		
			Consultations	Hospitalisations	Ensemble des services
Marra, <i>et al.</i> 2016(31)	1997-2012; Colombie-Britannique N : 238 295	<ul style="list-style-type: none"> - Population-DataBC : Medical Services Plan et Discharge Abstract Database - PharmaNet : Prescriptions - Cas incident : 1^{re} visite ou hospitalisation avec code ICD-9/10 toute position, excluant névralgie post-herpétique et sans code diagnostique dans les 12 mois précédents - Standardisation pour l'âge et le sexe 	Non documenté	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : diminution de 4 % des cas hospitalisés en 1997-1999 (avant la disponibilité du vaccin varicelle) à 2 % des cas hospitalisés en 2005-2012 (programme de vaccination gratuite) 	<ul style="list-style-type: none"> Tous âges : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de 316 à 449 (de 162 à 300 en analyse de sensibilité incluant les cas de zona avec un traitement antiviral) - Rapport de taux de 1,22 (1,20-1,24) pour 2005-2012 versus 1997-1999
Friesen, <i>et al.</i> (32)	1997-2013; Manitoba N : non documenté	<ul style="list-style-type: none"> - Hospital discharge abstracts and medical claim records - Premier code de zona ICD-9/10 en toute position - ≥ 2 ans entre 2 événements avec code ICD-9/10 pour qu'ils soient comptabilisés 	Non documenté	Non documenté	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 20 ans : Taux stable de 470 de 1997-1998 à 2008-2009 puis augmentation pour atteindre 570 en 2013-2014
INSPQ	1996-2015; Québec N de cas (consultations et hospitalisations) : 543 290	<ul style="list-style-type: none"> - RAMQ : code ICD-9 - MED-ÉCHO : code ICD-9/10 au diagnostic principal ou premier diagnostic secondaire - Cas incident : 1^{er} code diagnostique par catégorie d'âge et par an 	Non documenté	<ul style="list-style-type: none"> - Tous âges : diminution de 9 à 6 - ≥ 65 ans : diminution de 50 à 31 	<ul style="list-style-type: none"> Tous âges : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de 369 en 1996-2000 (avant disponibilité du vaccin varicelle) à 350 en 2006-2015 (programme de vaccination gratuite) - Rapport de taux de 0,94 (0,93-0,94) - ≥ 65 ans : taux moyen de 949 (taux stable au cours de la période à l'étude)

Annexe 3

Paramètres et résultats de l'analyse d'efficacité populationnelle et de coût-efficacité

Tableau A Paramètres épidémiologiques et utilisation des ressources en soins de santé

	Scénario de base	Min.	Max.	Référence
Incidence (par 1000 personnes-années)				
50 à 54 ans	3,65	3,54	4,15	
55 à 64 ans	5,25	5,12	6,90	RAMQ 2001-2015, Brisson 2008(33), Tanuseputro(37), Marra(31)
65 à 74 ans	7,42	7,26	10,00	
75+ ans	8,27	7,99	11,83	
Hospitalisations (par cas de Zona)				
50 à 54 ans	1,15 %	0,80 %	1,45 %	
55 à 64 ans	1,32 %	1,00 %	1,75 %	Med-Écho 2001-2015, Brisson 2008(33), Tanuseputro 2011(37)
65 à 74 ans	2,17 %	1,62 %	2,80 %	
75+ ans	5,71 %	4,77 %	7,22 %	
Consultations (par cas de zona)				
50 à 54 ans	1,5	1,0	2,4	
55 à 64 ans	1,6	1,0	2,9	RAMQ 2001-2015, Brisson 2008(33), Najafzadeh 2009(100)
65 à 74 ans	1,9	1,0	3,5	
75+ ans	2,4	1,0	4,2	
Séjours hospitaliers (jour)				
50 à 54 ans	9,1	5,9	12,7	
55 à 64 ans	8,6	6,2	15,9	Med-Écho 2001-2015, Brisson 2001(34), Najafzadeh 2009(100)
65 à 74 ans	11,0	8,3	16,9	
75+ ans	15,7	12,4	23,6	
Létalité				
50 à 54 ans	0,001 %	0,000 %	0,002 %	
55 à 64 ans	0,001 %	0,000 %	0,002 %	Brisson 2008(33)
65 à 74 ans	0,040 %	0,012 %	0,083 %	
75+ ans	0,076 %	0,040 %	0,083 %	
NPH (par cas de zona)				
50 à 54 ans	10,9 %	6,9 %	11,9 %	
55 à 64 ans	11,9 %	6,9 %	11,9 %	Oxman 2005(47), Brisson 2008(33)
65 à 74 ans	26,0 %	18,5 %	33,4 %	
75+ ans	30,1 %	22,0 %	33,4 %	

Tableau B Paramètres économiques

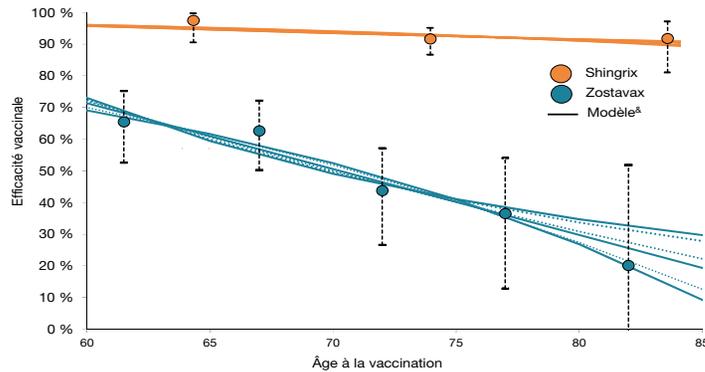
	Scénario de base	Min.	Max.	Référence
Coûts (2015 \$ CA)				
Séjours hospitaliers	876 \$	589 \$	2 055 \$	QC MSSS, Friesen 2017(101), Najafzadeh 2009(100)
Consultations	42 \$	40 \$	98 \$	QC MSSS, Friesen 2017(101)
Traitement par épisode de zona	127 \$	119 \$	222 \$	Friesen 2017(101), Najafzadeh 2009(100)
Traitement par épisode de NPH	1 568 \$	940 \$	2 507 \$	Friesen 2017(101), Najafzadeh 2009(100)

Tableau C Pertes de qualité de vie (QALY lost)

	Scénario de base	Min.	Max.	Référence
QALYs perdus				
Cas de zona				
50 à 54 ans	0,009	0,006	0,012	Brisson 2008(33), Drolet 2010(80)
55 à 59 ans	0,009	0,006	0,012	
60 à 64 ans	0,010	0,006	0,013	
65 à 69 ans	0,010	0,006	0,013	
70 à 74 ans	0,010	0,007	0,014	
75 à 79 ans	0,010	0,007	0,014	
80 à 84 ans	0,010	0,007	0,014	
85+ ans	0,010	0,007	0,014	
Cas de NPH				
0 à 49 ans	0,045	0,036	0,055	Brisson 2008(33), Drolet 2010(80)
50 à 59 ans	0,041	0,032	0,052	
60 à 69 ans	0,192	0,103	0,290	
70+ ans	0,234	0,191	0,290	

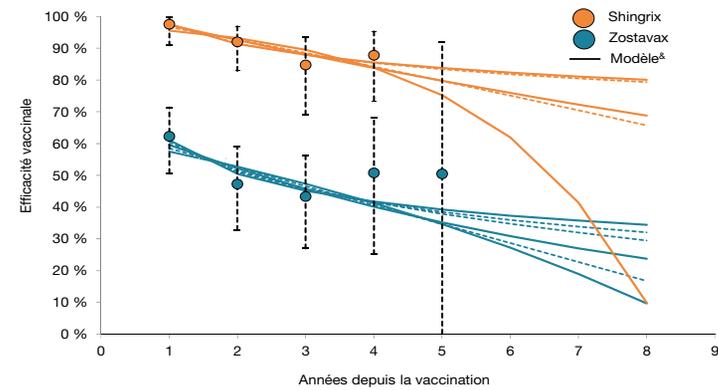
Figure A1 Efficacité vaccinale contre le zona et la NPH reproduisant les données d'essais cliniques

A) Contre le zona selon l'âge



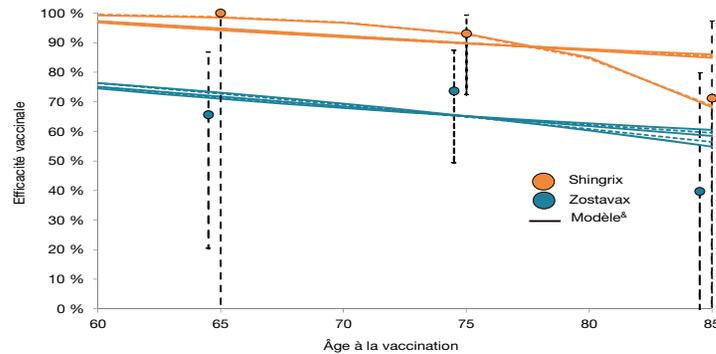
& Efficacité vaccinale calibrée en utilisant les méthodes développées par Brisson 2008, Bilcke 2012; 6 fonctions utilisées (Linéaire, 1- Exponentielle, Puissance, Exponentielle, Log, 1- Puissance); Suivi : Zostavax = 5 ans, Shingrix = 4 ans

B) Contre le zona selon les années depuis la vaccination



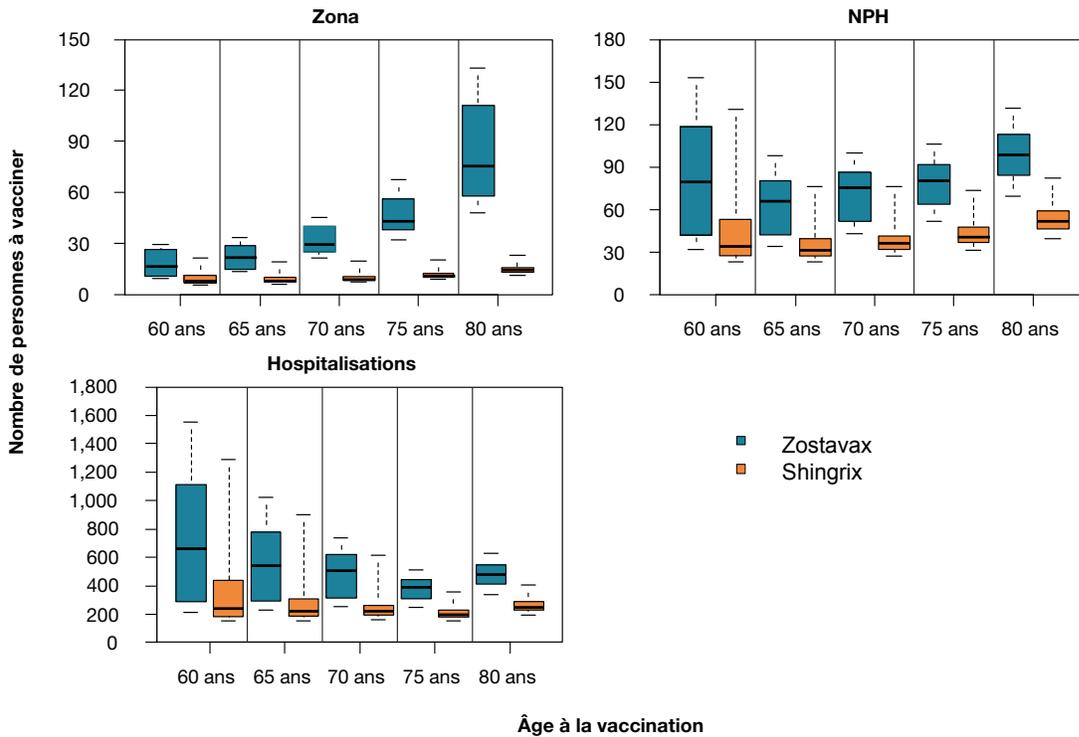
& Efficacité vaccinale calibrée en utilisant les méthodes développées par Brisson 2008, Bilcke 2012; 6 fonctions utilisées (Linéaire, 1- Exponentielle, Puissance, Exponentielle, Log, 1- Puissance)

C) Contre la NPH selon l'âge



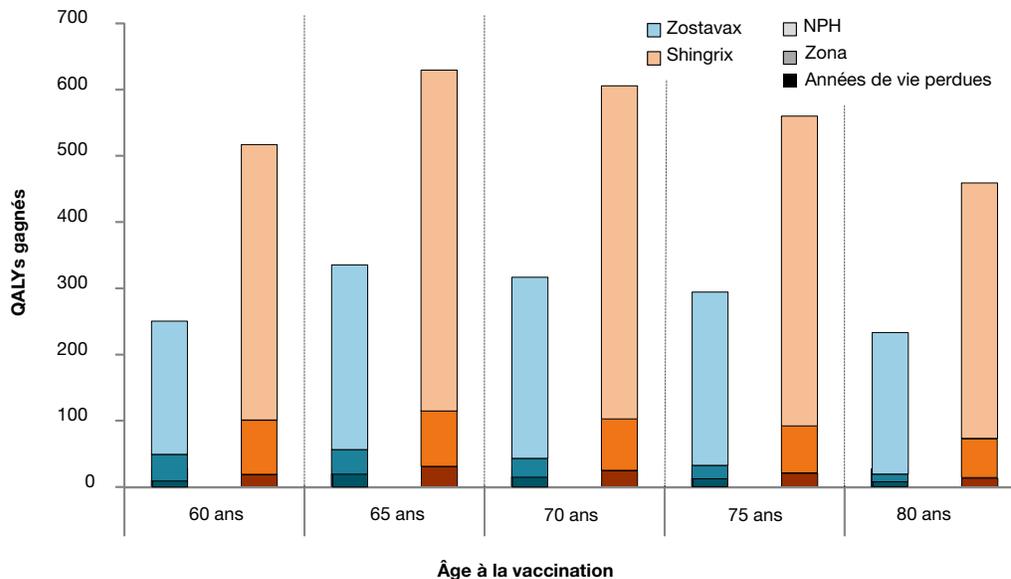
& 6 fonctions ont été utilisées (Linéaire, 1- Exponentielle, Puissance, Exponentielle, Log, 1- Puissance); Données observationnelles des États-Unis : Izurieta 2017; Suivi : Zostavax = 5 ans, Shingrix = 4 ans, Tseng = 8 ans, Izurieta = 3 ans. On assume que l'efficacité vaccinale de Shingrix contre la NPH est la même que contre le zona

Figure A2 Nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 cas de zona, 1 cas de névralgie post-herpétique (NPH) et 1 hospitalisation, selon l'âge à la vaccination



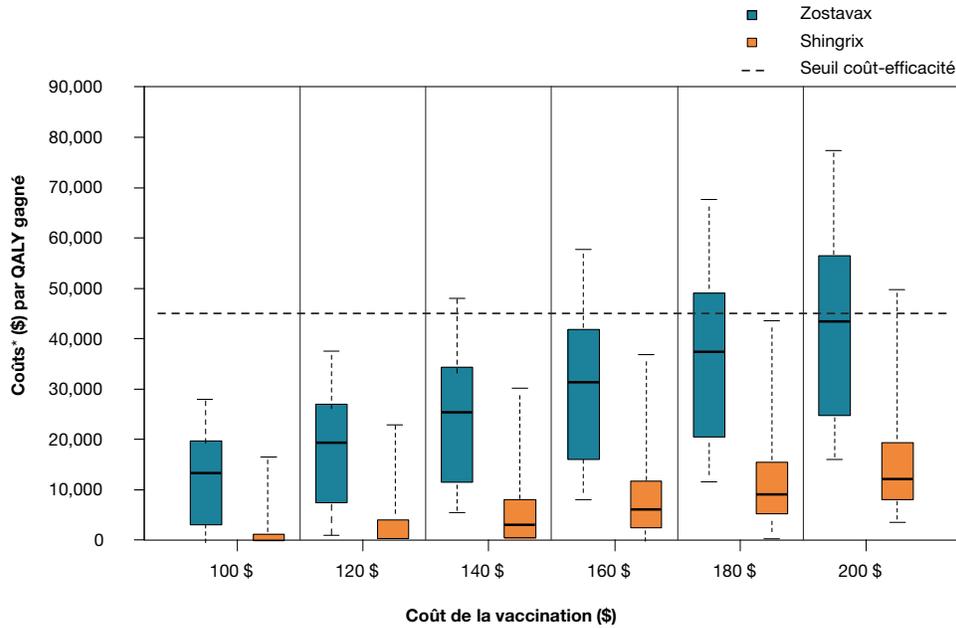
Les diagrammes en boîtes représentent les 5-25-75-95^e percentiles de la distribution des résultats du modèle; 30 000 simulations.

Figure A3 QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %)



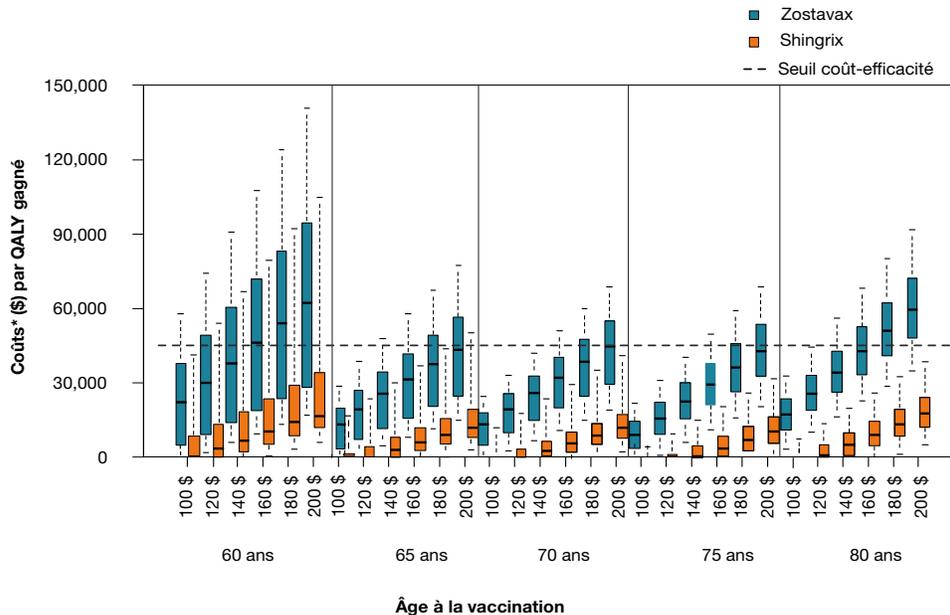
Médiane de la distribution des résultats de 30 000 simulations.

Figure A4 Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination (âge à la vaccination = 65 ans, taux d'actualisation = 3 %)



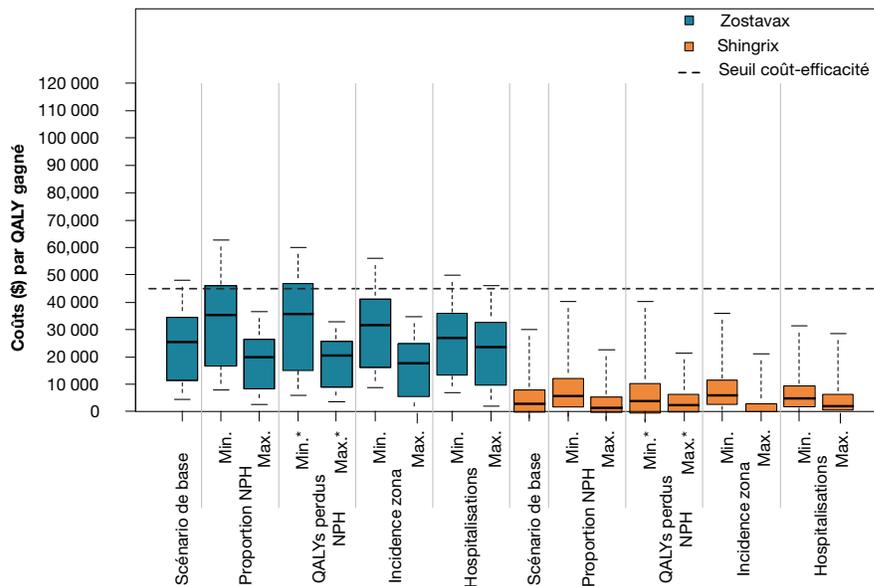
* Inclut l'ensemble des coûts, dont les coûts d'administration du vaccin.
Les diagrammes en boîte représentent les 5-25-75-95^e percentiles de la distribution des résultats du modèle; 30 000 simulations.

Figure A5 Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination, selon l'âge à la vaccination (taux d'actualisation = 3 %)



Les diagrammes en boîtes représentent les 5-25-75-95^e percentiles de la distribution des résultats du modèle; 30 000 simulations.

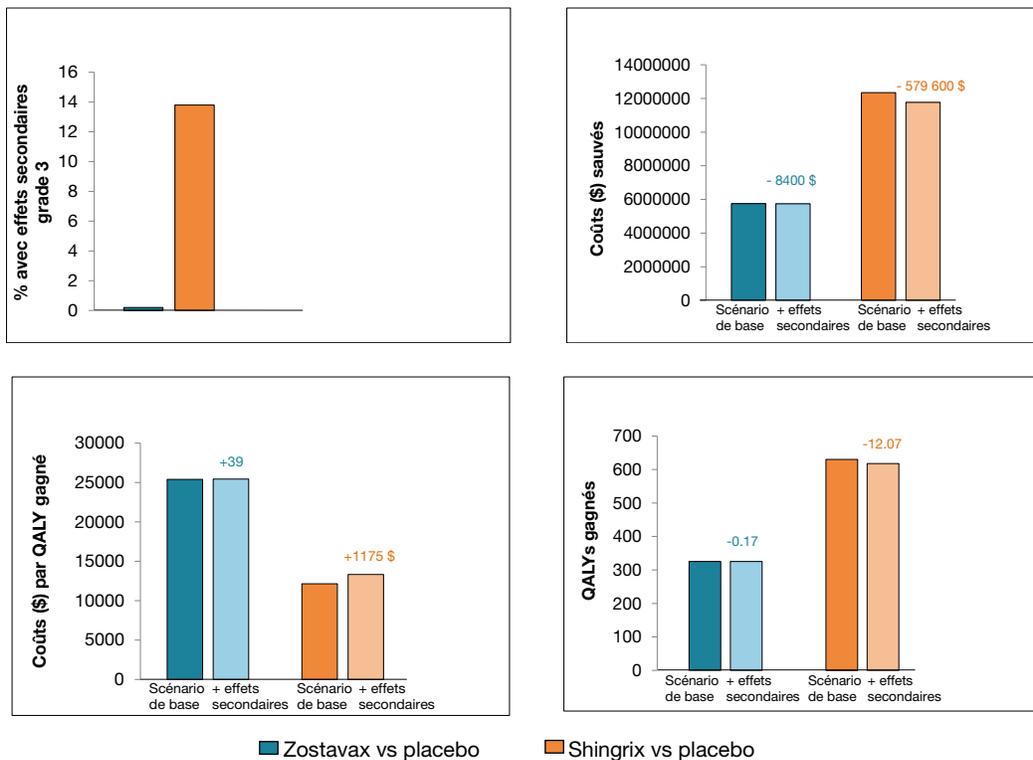
Figure A6 Analyses de sensibilité (vaccination comparée à aucune vaccination)



* 10^e, 90^e percentiles.

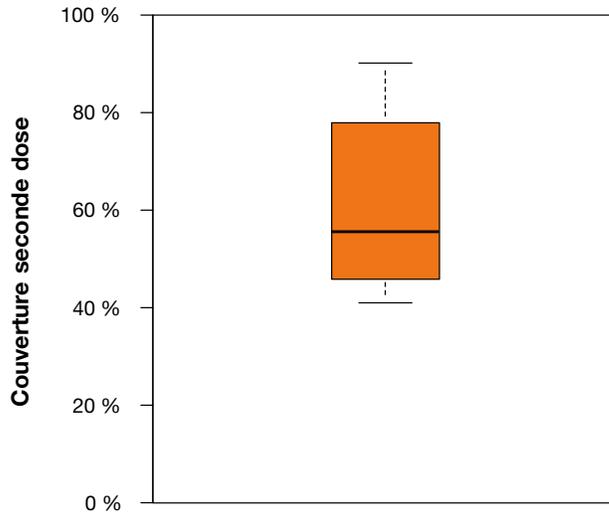
Critères utilisés : coût de la vaccination = 140 \$, âge à la vaccination = 65 ans, taux d'actualisation = 3 %.

Figure A7 Analyse de sensibilité incluant les effets secondaires de la vaccination



Critères utilisés : âge à la vaccination = 65 ans; taux d'actualisation = 3 %; population = 100 000; QALYs perdus en raison des effets secondaires équivalant à 1,5 jour de zona; coûts des effets secondaires équivalant à une consultation avec un médecin de famille

Figure A8 Couverture vaccinale de la deuxième dose de Shingrix pour obtenir une efficacité populationnelle similaire à Zostavax (scénario extrême : efficacité vaccinale = 0 % pour 1 dose de Shingrix)



Les diagrammes en boîtes représentent les 5-25-75-95^e percentiles de la distribution des résultats du modèle; 30 000 simulations.

Tableau A1 Nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 cas de zona, 1 cas de névralgie post-herpétique (NPH), 1 hospitalisation, et 1 décès selon l'âge à la vaccination

Âge à la vaccination	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
50 ans										
Zona	6	6	15	27	29	5	6	7	15	27
NPH	27	38	107	222	328	23	26	37	105	277
Hospitalisation	179	259	753	1 849	2 662	150	177	260	980	2 253
Décès	13 909	20 836	81 238	591 442	2 361 056	11 494	14 024	21 088	103 514	1 984 653
60 ans										
Zona	10	11	19	27	30	6	7	8	12	22
NPH	32	43	80	119	153	24	28	34	53	131
Hospitalisation	214	287	661	1 109	1 551	154	187	238	441	1 290
Décès	15 224	21 058	42 249	73 624	108 507	10 972	13 519	16 985	28 519	98 579
65 ans										
Zona	14	15	22	29	33	7	8	9	11	19
NPH	34	42	66	80	98	23	28	32	40	76
Hospitalisation	228	290	539	780	1 020	153	186	223	308	899
Décès	14 934	19 550	29 866	38 444	48 882	10 212	12 380	14 590	18 737	38 679
70 ans										
Zona	22	25	30	41	46	8	9	10	11	20
NPH	43	52	76	87	100	28	32	36	42	76
Hospitalisation	253	314	503	621	740	158	190	219	260	612
Décès	18 504	23 599	33 469	39 701	47 793	11 802	14 148	16 271	19 532	36 264

Tableau A1 Nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 cas de zona, 1 cas de névralgie post-herpétique (NPH), 1 hospitalisation, et 1 décès selon l'âge à la vaccination (suite)

Âge à la vaccination	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
75 ans										
Zona	33	38	44	57	68	9	11	12	13	21
NPH	52	64	80	92	106	31	37	41	48	73
Hospitalisation	250	311	388	446	514	151	178	200	230	357
Décès	21 235	27 725	34 028	39 775	50 448	12 961	15 383	17 726	22 018	31 995
80 ans										
Zona	48	58	76	111	133	12	13	15	16	23
NPH	70	85	99	113	131	40	46	52	59	83
Hospitalisation	336	410	480	547	631	193	225	251	288	404
Décès	28 854	35 779	42 341	49 059	62 031	16 503	19 410	22 267	27 097	36 613
85 ans										
Zona	70	86	146	294	412	16	18	19	21	28
NPH	95	113	128	145	170	53	61	68	77	97
Hospitalisation	460	546	620	702	820	253	295	329	372	471
Décès	39 323	47 341	54 760	63 636	79 815	21 580	25 419	29 096	34 439	44 026
90 ans										
Zona	106	130	321	700	1 051	21	24	26	29	33
NPH	131	154	173	197	233	72	83	92	103	120
Hospitalisation	633	743	838	950	1 129	349	403	448	498	581
Décès	54 101	64 299	74 220	86 560	109 242	29 710	34 750	39 390	45 511	56 970

Tableau A2 QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %)

Âge à la vaccination	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
50 ans										
QALYs total gagnés	40	58	109	348	491	40	136	351	487	601
Années de vie gagnées	0	1	3	8	11	1	4	9	12	14
Zona	18	28	41	78	118	25	44	73	103	136
NPH	14	29	74	250	383	12	85	260	374	475
60 ans										
QALYs total gagnés	120	176	249	404	563	158	372	524	643	799
Années de vie gagnées	6	8	10	14	20	7	15	19	23	28
Zona	20	31	40	58	86	34	57	82	106	137
NPH	83	136	201	325	472	110	287	416	521	660
65 ans										
QALYs total gagnés	203	268	333	450	603	295	511	636	746	911
Années de vie gagnées	14	17	20	24	30	21	27	31	36	44
Zona	19	29	37	48	68	39	62	85	106	135
NPH	156	218	279	377	520	223	404	513	614	763

Tableau A2 QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %) (suite)

Âge à la vaccination	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
70 ans										
QALYs total gagnés	221	267	316	398	525	335	512	610	707	859
Années de vie gagnées	11	13	16	18	22	18	22	25	28	33
Zona	15	22	28	35	46	39	59	79	98	123
NPH	185	227	274	347	469	267	414	502	590	731
75 ans										
QALYs total gagnés	205	250	295	352	450	346	474	563	654	802
Années de vie gagnées	9	11	13	15	18	15	19	22	24	28
Zona	10	16	20	25	32	37	55	71	88	111
NPH	176	219	261	315	412	281	389	467	552	688
80 ans										
QALYs total gagnés	164	201	235	275	345	303	394	461	535	651
Années de vie gagnées	6	7	9	10	11	10	12	14	16	18
Zona	6	9	12	16	22	31	46	59	72	91
NPH	146	181	214	253	321	248	326	386	455	562

Tableau A2 QALYs gagnés par la vaccination avec Zostavax ou Shingrix en comparaison avec l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %) (suite)

Âge à la vaccination	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
85 ans										
QALYs total gagnés	125	155	180	210	261	252	315	364	421	513
Années de vie gagnées	3	4	5	6	7	6	8	9	10	11
Zona	2	4	6	10	15	25	38	47	57	72
NPH	115	143	168	197	247	208	263	307	359	446
90 ans										
QALYs total gagnés	92	114	133	156	194	198	241	276	317	385
Années de vie gagnées	2	2	3	3	4	3	4	5	5	6
Zona	1	1	3	6	10	20	29	36	44	54
NPH	86	108	126	149	186	164	202	235	273	336

Tableau A3 Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %)

Âge à la vaccination/ Coût du vaccin	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
50 ans										
100 \$	É	5 317	59 279	135 942	202 029	É	É	5 116	47 036	199 952
120 \$	2 597	10 824	77 821	170 439	252 294	É	2 583	10 747	61 741	250 574
140 \$	6 974	16 437	96 364	205 023	302 284	1 620	6 632	16 489	76 418	301 119
160 \$	11 221	22 124	114 906	239 561	352 198	5 387	10 704	22 278	91 138	351 755
180 \$	15 405	27 829	133 360	274 023	402 298	8 995	14 816	27 856	105 759	402 131
200 \$	19 573	33 491	151 721	308 559	452 566	12 539	18 890	33 461	120 468	452 481
60 ans										
100 \$	É	4 541	22 108	38 035	57 964	É	É	É	7 896	41 530
120 \$	1 978	9 242	30 101	49 392	74 344	É	É	3 196	13 115	54 142
140 \$	5 854	13 980	38 025	60 668	90 792	É	2 364	6 841	18 343	66 902
160 \$	9 594	18 800	46 065	71 967	107 523	357	5 456	10 508	23 597	79 446
180 \$	13 275	23 618	54 102	83 303	124 224	3 196	8 554	14 223	28 865	92 201
200 \$	16 940	28 484	62 165	94 643	140 945	5 974	11 677	17 997	34 184	104 728
65 ans										
100 \$	É	3 125	13 294	19 654	28 603	É	É	É	776	16 591
120 \$	897	7 347	19 325	27 010	38 278	É	É	21	4 335	23 355
140 \$	4 542	11 661	25 401	34 364	48 006	É	É	3 014	8 017	30 118
160 \$	8 102	16 008	31 400	41 761	57 783	É	2 489	6 047	11 748	36 873
180 \$	11 618	20 403	37 453	49 134	67 587	300	5 229	9 092	15 486	43 661
200 \$	15 056	24 793	43 483	56 558	77 330	2 775	7 960	12 157	19 286	50 431

Tableau A3 Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %) (suite)

Âge à la vaccination/ Coût du vaccin	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
70 ans										
100 \$	É	5 100	13 065	18 097	24 540	É	É	É	É	11 765
120 \$	2 560	9 953	19 480	25 417	33 277	É	É	É	2 959	17 564
140 \$	6 797	14 882	25 865	32 802	42 095	É	É	2 457	6 477	23 418
160 \$	10 982	19 820	32 195	40 202	51 010	É	1 994	5 598	10 029	29 301
180 \$	15 029	24 714	38 543	47 626	59 960	É	4 938	8 751	13 681	35 190
200 \$	19 061	29 695	44 861	55 090	68 863	2 381	7 858	11 918	17 347	41 150
75 ans										
100 \$	É	3 614	9 038	14 561	21 895	É	É	É	É	4 198
120 \$	916	9 440	15 764	22 288	31 170	É	É	É	885	9 520
140 \$	6 060	15 191	22 525	30 072	40 445	É	É	360	4 670	14 944
160 \$	11 090	20 941	29 316	37 885	49 761	É	É	3 739	8 515	20 422
180 \$	15 889	26 670	36 097	45 791	59 162	É	2 577	7 156	12 458	26 006
200 \$	20 559	32 378	42 845	53 667	68 683	É	5 759	10 598	16 444	31 614
80 ans										
100 \$	3 298	11 321	17 172	23 459	32 806	É	É	É	447	7 477
120 \$	10 087	18 780	25 651	33 085	44 494	É	É	824	4 982	13 518
140 \$	16 459	26 172	34 104	42 789	56 208	É	573	4 960	9 679	19 704
160 \$	22 694	33 517	42 575	52 594	68 090	É	4 508	9 160	14 456	26 016
180 \$	28 730	40 842	51 029	62 419	79 991	1 259	8 357	13 372	19 276	32 362
200 \$	34 761	48 183	59 529	72 201	91 926	4 911	12 212	17 578	24 136	38 767

Tableau A3 Coûts par QALY gagné en comparant la vaccination avec Zostavax ou Shingrix à l'absence de vaccination (taux d'actualisation = 3 %) (suite)

Âge à la vaccination/ Coût du vaccin	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
85 ans										
100 \$	13 420	22 331	29 399	37 251	50 173	É	É	1 468	5 503	12 413
120 \$	21 760	32 008	40 437	49 917	65 565	É	2 315	6 796	11 437	19 696
140 \$	29 871	41 687	51 410	62 655	81 235	239	7 302	12 147	17 444	27 109
160 \$	37 762	51 336	62 503	75 428	97 104	4 885	12 220	17 530	23 558	34 674
180 \$	45 686	60 929	73 548	88 264	112 926	9 425	17 103	22 904	29 695	42 216
200 \$	53 520	70 514	84 605	101 078	128 534	13 775	21 950	28 310	35 891	49 887
90 ans										
100 \$	27 782	39 106	48 597	59 888	78 683	É	5 367	9 888	14 559	21 729
120 \$	38 614	52 106	63 505	77 225	100 232	4 812	11 956	17 013	22 488	31 100
140 \$	49 279	65 046	78 454	94 620	121 822	10 781	18 418	24 124	30 531	40 750
160 \$	59 806	77 969	93 450	112 073	143 511	16 577	24 874	31 277	38 655	50 472
180 \$	70 226	90 812	108 388	129 516	165 204	22 184	31 294	38 464	46 759	60 267
200 \$	80 565	103 723	123 392	146 988	186 901	27 701	37 684	45 689	54 882	70 071

É : économique, le ratio coût-efficacité est inférieur à 0 et considéré économique (ou *cost-saving*).

Tableau A4a Ratio coût-efficacité : analyses de sensibilité (vaccination comparée à aucune vaccination, coût de la vaccination = 140 \$)

Paramètres variés	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
Scénario de base	4 542	11 661	25 401	34 364	48 006	É	É	3 014	8 017	30 118
Proportion NPH min.	7 976	16 798	35 336	46 179	62 661	É	1 552	5 780	12 110	40 173
Proportion NPH max.	2 708	8 421	19 892	26 488	36 702	É	É	1 340	5 328	22 647
QALY perdus NPH min.	6 029	14 952	35 713	46 852	60 134	É	É	3 900	10 251	40 222
QALY perdus NPH max.	3 666	9 082	20 410	25 853	32 748	É	É	2 409	6 212	21 577
Incidence zona min.	8 727	15 837	31 615	41 262	56 021	É	2 709	6 101	11 530	35 807
Incidence zona max.	É	5 622	17 613	24 690	34 561	É	É	É	2 906	21 151
Hospitalisations min.	6 938	13 461	26 898	35 842	49 727	É	1 660	4 707	9 544	31 348
Hospitalisations max.	1 890	9 588	23 741	32 661	46 210	É	É	1 127	6 261	28 651

É : économique, le ratio coût-efficacité est inférieur à 0 et considéré économique (ou *cost-saving*).

Critères utilisés : âge à la vaccination = 65 ans, taux d'actualisation = 3 %.

Tableau A4b Ratio coût-efficacité : analyses de sensibilité (vaccination comparée à aucune vaccination, coût de la vaccination = 200 \$)

Paramètres variés	Zostavax					Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle					Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
Scénario de base	15 056	24 793	43 483	56 558	77 330	2 775	7 960	12 157	19 286	50 431
Proportion NPH min.	21 539	33 561	58 834	74 563	99 300	5 410	11 994	17 410	26 298	65 880
Proportion NPH max.	11 598	19 283	34 787	44 520	60 258	1 275	5 510	8 984	14 583	39 161
QALY perdus NPH min.	20 282	31 468	61 232	76 878	95 829	3 673	10 250	15 655	24 545	66 915
QALY perdus NPH max.	12 338	19 082	35 009	42 395	52 258	2 306	6 396	9 663	14 791	36 007
Incidence zona min.	20 736	30 857	52 340	66 475	89 019	7 033	12 128	16 600	24 420	58 639
Incidence zona max.	8 591	15 939	32 417	42 633	58 129	É	2 593	6 121	11 681	37 653
Hospitalisations min.	17 248	26 715	44 895	58 081	79 018	5 251	9 851	13 943	20 891	51 647
Hospitalisations max.	12 734	22 551	41 885	54 817	75 570	É	5 737	10 181	17 361	48 893

É : économique, le ratio coût-efficacité est inférieur à 0 et considéré économique (ou *cost-saving*).

Critères utilisés : âge à la vaccination = 65 ans, taux d'actualisation = 3 %.

Tableau A5 Analyse de sensibilité incluant les effets secondaires de la vaccination

	Zostavax vs placebo	Shingrix vs placebo
% avec effets secondaires (moyenne des 50-69 ans et 70 ans et +)	0,2 %	13,8 %
Coûts sauvés		
Scénario de base	5 744 718	12 341 389
Scénario de base + effets secondaires	5 736 318	11 761 789
QALYs gagnés		
Scénario de base	325	630
Scénario de base + effets secondaires	325	618
Coûts par QALY gagné		
Scénario de base	25 401	12 156
Scénario de base + effets secondaires	25 440	13 331

Critères utilisés : âge à la vaccination = 65 ans; taux d'actualisation = 3 %; population = 100 000; QALYs perdus en raison des effets secondaires équivalant à 1,5 jour de zona; coûts des effets secondaires équivalant à une consultation avec un médecin de famille.

Tableau A6 Couverture vaccinale de la deuxième dose de Shingrix pour obtenir une efficacité populationnelle similaire à Zostavax

	Couverture vaccinale de Shingrix				
	Percentiles de la distribution des prédictions du modèle				
	5 ^e	25 ^e	Médiane	75 ^e	95 ^e
Scénario de base	41,1 %	45,9 %	55,6 %	77,8 %	90,1 %

Scénario extrême : efficacité vaccinale = 0 % pour 1 dose de Shingrix.

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca