

# Vaccination contre le zona pour tous?

Travail académique de résidence 1

Mélinka Blais-Retamal  
Médecine familiale-R1  
UMF Sacré-Coeur

Université de Montréal  
Mai 2015

# Mise en situation

- ▶ Patient 52 ans
- ▶ A vu la publicité sur le Zostavax
- ▶ Il vous demande conseil:
  - ▶ Efficace?
  - ▶ Coût justifié?
  - ▶ Risques?

**ZOSTAVAX<sup>®</sup> II**  
(vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Oka/Merck),  
stable au réfrigérateur)

EN

PARTAGER

Le zona a été décrit comme étant

« **insupportable** »

« **intense** »

« **potentiellement invalidant** »

et accompagné d'une névralgie  
pouvant durer des mois et même des années

**On estime que près d'une personne sur trois sera atteinte de zona au cours de sa vie. Si vous avez déjà eu la varicelle et avez 50 ans et plus, vous êtes à risque.**

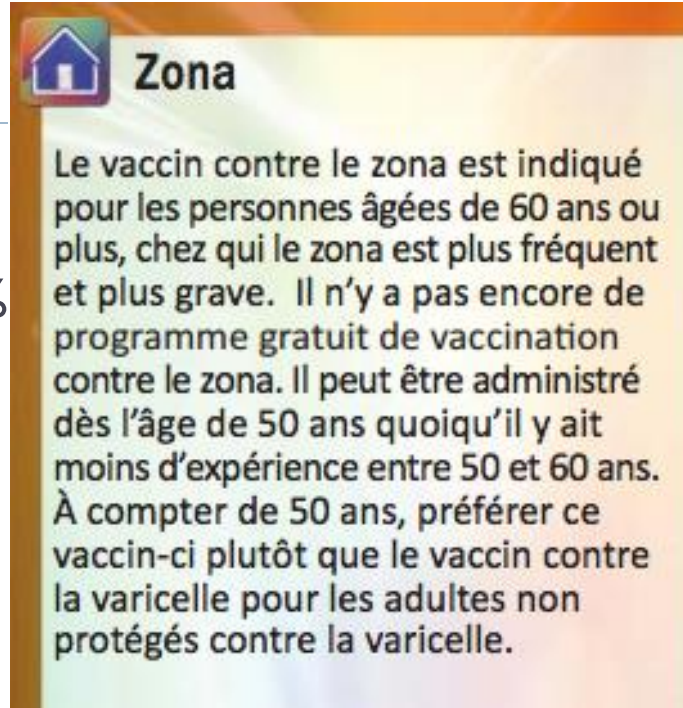
N'attendez pas qu'un être cher ou vous-même développez le zona. Si vous avez 50 ans et plus, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien au sujet de la vaccination contre le zona.


Entrez votre code postal pour trouver un endroit  
potentiel près de chez vous.

# Introduction

---

- ▶ Incidence à vie 20% (Canada)
  - ▶ Complication névralgie post herpétique 12%
  - ▶ Nouveaux cas par année: 140 000 / 17 000
  - ▶ Incidence augmente avec âge
  - ▶ Coût annuel soins santé : 68 millions \$
- ▶ Recommandations EMP
  - ▶ Vaccination recommandée chez  $\geq 60$  ans
    - ▶ Possible à partir de 50 ans
- ▶ Intégration partielle de cette recommandation dans la pratique
- ▶ **Les bénéfices sur l'incidence et conséquences du zona justifient-ils une recommandation systématique de la vaccination contre l'herpes zoster chez nos patients de soixante ans et plus?**



 **Zona**

Le vaccin contre le zona est indiqué pour les personnes âgées de 60 ans ou plus, chez qui le zona est plus fréquent et plus grave. Il n'y a pas encore de programme gratuit de vaccination contre le zona. Il peut être administré dès l'âge de 50 ans quoiqu'il y ait moins d'expérience entre 50 et 60 ans. À compter de 50 ans, préférer ce vaccin-ci plutôt que le vaccin contre la varicelle pour les adultes non protégés contre la varicelle.



# Méthode

---

## ▶ Bases de données

- ▶ MEDLINE, THE COCHRANE LIBRARY, GOOGLE SCHOLAR et TRIP DATABASE

## ▶ Mots-clés

- ▶ "herpes zoster" "shingle" "vaccine" "vaccination" "efficacy" "effectiveness" "effect" et "prevention"

## ▶ Critères d'inclusion

- ▶ Tous types d'études comparant le vaccin contre le VZV avec un placebo ou pas de vaccination en terme d'efficacité
- ▶ Population  $\geq 50$  ans

## ▶ Critères d'exclusion

- ▶ Études portant sur des sous-groupes particuliers
  - ▶ Pas de comparaison directe des sujets vaccinés et non vaccinés
  - ▶ Portant sur les effets économiques du vaccin
- 



# Méthode

---

- ▶ **Cinq articles retenus**
  - ▶ 2 Revues systématiques Cochrane
    - ▶ publiées en 2011 et 2012
- ▶ **Autres articles publiés après ces dates**
  - ▶ 1 essai clinique randomisé
  - ▶ 1 étude de cohorte
  - ▶ 1 étude cas-témoin



# I. Vaccines for preventing herpes zoster in older adult - Cochrane Review

<b>Édition</b>	The Cochrane Library
<b>Date</b>	2012
<b>Devis</b>	Méta analyse
<b>Population à l'étude</b>	≥60 ans, immunocompétents
<b>N</b>	Total 52 269 (38 546 The Shingle Prevention Study)
<b>Site</b>	ÉU, Suisse, multi pays : Canada/Allemagne/Espagne/Royaume-Uni/Belgique/Pays Bas
<b>Issue primaire</b>	Incidence herpes zoster
<b>Issues secondaires</b>	Effets indésirables
<b>Suivi</b>	Essais cliniques randomisé ou quasi randomisés 8 essais cliniques sélectionnés Données efficacité : The Shingle Prevention Study source: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL parus ad juillet 2012

<b>2. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia- Cochrane Review</b>	
<b>Édition</b>	The Cochrane Library
<b>Date</b>	2011
<b>Devis</b>	Méta analyse
<b>Population à l'étude</b>	≥60 ans, caucasiens, immunocompétents Sans atcd de zona/ vaccin varicelle
<b>N</b>	38 546
<b>Site</b>	États-Unis
<b>Issue primaire</b>	Incidence de NPH * ≥4 mois après l'atteinte aiguë : douleur persistante ou récurrente au site associé à l'épisode d'HZ * douleur persistante jours 30 à 182
<b>Issues secondaires</b>	Sévérité de la douleur après 4 à 6 mois Effets secondaires dans les 6 premières semaines
<b>Suivi</b>	ECR sans égard à la langue et statut de publication Une seule étude identifiée de haute qualité: The Shingle Prevention Study Source: Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialize register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, Chinesse Biomedical REtrival System, jusqu'à janvier 2011

### 3. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years

<b>Édition</b>	Clinical Infectious Diseases
<b>Date</b>	Avril 2012
<b>Devis</b>	Essai clinique randomisé à double aveugle
<b>Financement</b>	Merck, Sharp and Dohme Corp (sponsor)
<b>Population à l'étude</b>	50-59 ans ; région endémique varicella/VZV; immunocompétents
<b>N</b>	22 439
<b>Site</b>	Multicentres 105 sites, Amérique du nord, Europe
<b>Issue primaire</b>	Incidence herpes zoster Effets indésirables
<b>Issues secondaires</b>	Douleur associée
<b>Suivi</b>	Moyenne 1,3 ans Contact mensuel par système vocal interactif Si symptômes rapportés: suivi pendant 21 jours Effets indésirables : bulletin (jours 1-42) ; contact téléphonique à 4 et 6 mois (jours 43-182)



## 4. Herpes zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and post herpetic neuralgia in an older US population

<b>Édition</b>	PLOS medicine
<b>Date</b>	Avril 2013
<b>Devis</b>	Étude de cohorte
<b>Financement</b>	National Institute for Health Research, UK department of Health
<b>Population à l'étude</b>	≥65 ans 5% des bénéficiaires de Medicare (sélection aléatoire ) Pas d'atcd de zona dans année précédente/ vaccination antérieure
<b>N</b>	766 330
<b>Site</b>	États Unis
<b>Issue primaire</b>	Incidence herpes zoster
<b>Issues secondaires</b>	Incidence NPH (après 90 jours code diagnostic répété )
<b>Suivi</b>	Recherche codes diagnostiques dans dossiers médicaux Dossiers 01-01-2007 à 31-12-2009

## 5. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness and Manifestations of Herpes Zoster and Associated Pain by Vaccination Status

<b>Édition</b>	Human Vaccines and Immunotherapeutics
<b>Date</b>	Mars 2015
<b>Devis</b>	Étude cas-témoins
<b>Financement</b>	Center for Diseases Control and Prevention, American Recovery and Reconstruction Act of 2009
<b>Population à l'étude</b>	≥60 ans Cas: identifié dans les archives médicales Témoins: patients de la même clinique selon âge et sexe, pas de zona <3 ans
<b>N</b>	266 cas 362 témoins
<b>Site</b>	Cliniques médicales dans la région sud est du Minnesota
<b>Issue primaire</b>	Incidence herpes zoster
<b>Issues secondaires</b>	Caractéristiques de l'épisode, prodrome, NPH à 30, 60, 90 jours
<b>Suivi</b>	Archives médicales 01-01-2010 à 12-10-2011 Recherche de code diagnostic(données de facturation), dossier médical, appels, journal des symptômes

# Résultats – Efficacité réduction incidence HZ

	Total (95% IC)	50-59 ans (95% IC)	60-69 ans(95% IC)	≥ 70 ans(95%IC)
1	Risque relatif			
	0,49 (0,43-0,56)		0,36 ( 0,30-0,45)	0,63 (0,53-0,75)
3	Réduction relative risque de l'incidence dans groupe vacciné			
	a) Intention de traiter			
	b) Intention de traiter modifiée : exclue HZ < 30 jours après vaccination			
		a)69,8% (54,1-80,6)		
		b) 72,4% (57,0-82,9)		
4	(I-rapport de risque instantané) ajusté			
	0,48 (0,39-0,56)			
5	(I- rapport de cotes) ajusté			
	54% (32,0-69,2)		67,1% (42,6-81,2)	38,3% (0-64,2)

# Résultats - Efficacité réduction névralgie post-herpétique

	95% IC			
2	RR pour tous les sujets vaccinés 0,31 (0,18-0,54)			
	RR seulement chez sujets vaccinés ayant connu un épisode d'HZ 0,64 (0,38-1,09)			
4	(I-rapport de risque instantané) ajusté			
	0,59 (0,21-0,79)	90 jours		
5	(I-rapport de cotes) seulement chez sujets vaccinés ayant connu un épisode d'HZ			
	60,5% (22,0-80,0)	30 jours		
	69,1% (0-91,4)	60 jours		
	27 % (0-91,6)	90 jours		

# Résultats - Autres

---

## **Sécurité** (ensemble des études)

- ▶ Vaccin sécuritaire et bien toléré
- ▶ Groupes vaccinés
  - ▶ + effets secondaires locaux et systémiques surtout locaux au site d'injection, faible intensité, courte durée, sujets plus jeunes
- Mortalité non reliée au vaccin
  - ▶ faible, comparable dans les groupes

## **Prodrome** (1 étude)

- ▶ Total: 58% (95% IC 30,8-74,5)
- ▶ Prodrome ayant requis une attention médicale: 70,0% (95% IC 32,8-86,6)

## **Douleur** (3 études)

- ▶ Données pas assez spécifiques
- 
- ▶▶ Pas de différences significatives entre les groupes

# Discussion

---

## **Validité externe**

- ▶ Partielle : populations caucasiennes et immunocompétentes

## **Difficulté diagnostique**

- ▶ Issues primaires et secondaires: définition et mode d'évaluation non homogènes
  - ▶ codes diagnostics, données de facturation, évaluation par système téléphonique, tenue de journaux ou bulletin des symptômes

## **Évaluation de la douleur**

- ▶ Bénéfices du vaccin pas établi
  - ▶ Évaluation précise et objective: faiblesse des études
    - ▶ Évaluation subjective
    - ▶ Difficile à quantifier et analyser
  - ▶ Biais potentiels
    - ▶ Médication analgésique
    - ▶ Données manquantes
- 



# Discussion

---

## **Efficacité incidence**

- ▶ Relativement constante dans différents types d'études
- ▶ Efficacité démontrée à partir de 50 ans
- ▶ Efficacité décroissante avec l'âge
- ▶ Pas une couverture complète
- ▶ Bénéfice clair pour personnes âgées  $\geq 60$  ans
- ▶ Revue Cochrane : données proviennent d'un seul ECR
- ▶ Impact épisode zona pré vaccination non défini
  - ▶ Santé Canada: vaccin peut être donné avec atcd de zona  $> 1$  an



# Discussion

---

	Efficacité selon Agence Santé Publique du Canada
Rougeole	97%
Poliomyélite	>95%
Diphtérie	>95%
VPH type 6, 11, 16, 18 (gardasil)	95-99%
Hépatite B (pré exposition)	95-100%
Varicelle (dose unique)	70-90%
Influenza (syndrome grippal)	30% à 50%
<i>ECET (Diarrhée du voyageur)</i>	23-67%





# Discussion

---

## **Efficacité névralgie post herpétique (NPH)**

- ▶ Bénéfice indirect par réduction de l'incidence d'herpes zoster
- ▶ Données insuffisantes pour conclure à l'efficacité du vaccin dans la prévention de la NPH
  - ▶ Revue Cochrane : preuve GRADE de qualité modérée
- ▶ 1 étude montre effet préventif significatif sur la NPH
  - ▶ intervalle de confiance demeure large
  - ▶ incidence totale de NPH est inférieure à d'autres études
- ▶ 1 étude montre bénéfice statistiquement significative après 30 jours seulement



# Discussion

---

## **Durée et âge de vaccination**

- ▶ **Études: limite importante**
  - ▶ Aucune étude n'a évalué l'effet > 3 ans
- ▶ **Littérature(sous études): données sur efficacité à long terme**
  - ▶ Déclin annuel
  - ▶ Démontrée jusqu'à 5 ans
  - ▶ Effet demeure significatif jusqu'à la 8e année
- ▶ **Aucune recommandation pour 2<sup>e</sup> dose**
- ▶ **Age idéal pour la vaccination incertain**
  - ▶ 50-59 ans : efficacité maximale du vaccin, conséquences d'absentéisme au travail importantes
  - ▶ 60-69 ans : bonne efficacité du vaccin
  - ▶ >70 ans: incidence du zona ↑ avec l'âge; ↑ risque de complications et
- ▶ qualité de vie plus affectée

# Conclusion

---

- ▶ **Recommandation systématique  $\geq 60$  ans**
- ▶ **Choix éclairé**
  - ▶ Efficacité partielle
  - ▶ Durée protection limitée
  - ▶ Sécuritaire
- ▶ **Coût de vaccination**
- ▶ **Couverture systématique**
- ▶ **Pistes de recherche futures**
  - ▶ Rôle préventif potentiel de la NPH
  - ▶ Durabilité du vaccin
  - ▶ Utilité et effet d'une 2e dose de vaccin
  - ▶ Utilisation chez population immunosupprimée
  - ▶ Efficacité population multiethnique



# Références

---

## Articles principaux

- <sup>1</sup> GAGLIARDI, Anna et al. "Vaccines for preventing herpes zoster in older adults(Review)" The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2012, Issue 10, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008858.pub2/abstract>
- <sup>2</sup> CHEN, Ning et al. "Vaccination for preventing postherpetic neuralgia(Review)" The Cochrane Collaboration , The Cochrane Library 2011, Issue 4, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007795.pub2/abstract>
- <sup>3</sup> SCHMADER, KE et al. "Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years", Clinical Infectious Diseases, Janvier 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291101>
- <sup>4</sup> LANGAN SM et al. "Herpes zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and post herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study" PLOS medicine, Volume 10, Issue 4, Avril 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585738>
- <sup>5</sup> MARIN, M et al. "Herpes Zoster Vaccine Effectiveness and Manifestations of Herpes Zoster and Associated Pain by Vaccination Status" Human Vaccines and Immunotherapeutics, Accepted manuscript, March 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25806911>

## Autres références

- <sup>i</sup> ALBRECHT MA, "Epidemiology and pathogenesis of varicella-zoster virus infection: Herpes zoster", UptoDate mars 2015
- <sup>ii</sup> CANADIAN PAIN SOCIETY , " Safety and effectiveness of the herpes zoster vaccine to prevent postherpetic neuralgia: 2014 update and consensus statement from the Canadian Pain Society", Journal of the Canadian Pain Society, January/February 2015, Volume 20 Issue 1: 46- 47
- <sup>iii</sup> MORRISSON, V. et al. "Long-term Persistence of Zoster Vaccine efficacy" , Clinical Infectious Diseases, Novembre 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416754>
- <sup>iv</sup> NAJAFZADEH, M. " Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada", Pharmacoeconomics, 2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25166132>
- <sup>v</sup> SHAPIRO, M. " Update on herpes zoster vaccination", the College of Family Physicians of Canada, Canadian Family Physician October 2011 vol. 57 no. 10, <http://www.cfp.ca/content/57/10/1127.full>

# Remerciements

---

- ▶ **Dr Stéphane Vanier**
  - ▶ Superviseur du travail académique

