Une revue d'un comité consultatif (ECC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Revue de la littérature sur l'immunogénicité des vaccins contre le zona

PROTECTING AND EMPOWERING CANADIANS TO IMPROVE THEIR HEALTH

Public Health Agency of Canada
Agence de la santé publique du Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.
— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Literature Review on the Immunogenicity of Herpes Zoster Vaccines

Il est possible d'obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Janvier 2019

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-243/2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-28863-5
Pub. : 180583

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils continus et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI pour lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés publiquement à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, éthique, équité, faisabilité et acceptabilité. Au cours des années à venir, le CCNI s'emploiera à peaufiner ses approches méthodologiques dans le but de tenir compte de ces facteurs. Ce ne seront pas toutes ses déclarations qui exigeront une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Mais au fur et à mesure de la mise en œuvre de son mandat élargi, le CCNI produira des déclarations choisies qui incluront divers degrés d'analyses visant les programmes de santé publique.

L'ASPC confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document aux fins d'information. Les vaccinateurs doivent également connaître le contenu de la monographie de produit applicable. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Par ailleurs, les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE 3

I. INTRODUCTION 5

II. MÉTHODES 5

III. RÉSULTATS 6

III.1 Aperçu 6
III.2 Vaccins à virus vivant au sein de la population générale 6
III.3 Vaccins à virus vivant chez les personnes immunodéprimées 9
III.4 Vaccins sous-unitaires au sein de la population générale 12
III.5 Vaccins sous-unitaires chez les personnes immunodéprimées 14
III.6 Comparaisons directes entre les vaccins à virus vivant et les vaccins sous-unitaires 15
III.7 Administration concomitante du vaccin contre le zona avec d'autres vaccins 15

IV. LACUNES EN MATIÈRE DE DONNÉES PROBANTES 15

V. DISCUSSION ET RÉSUMÉ 15

VI. CONCLUSIONS 16

VII. LISTE DES ABRÉVIATIONS 18

VIII. REMERCIEMENTS 20

IX. RÉFÉRENCES 21

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE ET RÉSULTATS 25

ANNEXE B : ORGANIGRAMME 27

ANNEXE C : NIVEAU DES DONNÉES PROBANTES SELON LA MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE ET LA COTE DE QUALITÉ (VALIDITÉ INTERNE) DES DONNÉES PROBANTES 28

SOMMAIRE

Le zona est une infection virale aiguë causée par la réactivation du virus varicelle-zona (VVZ). Le VVVCZ, un vaccin à virus vivant (atténué) contre le zona, est offert au Canada depuis de nombreuses années. Un nouveau vaccin recombinant (sous-unitaire) contre le zona (VRZ) nommé Shingrix a été approuvé au Canada en octobre 2017. La présente revue de l'immunogénicité des vaccins contre le zona a pour but d'acquérir une compréhension approfondie de l'immunogénicité des vaccins à virus vivant et des vaccins sous-unitaires. Elle a été effectuée en combinaison avec une vaste revue de l'efficacité clinique et de l'innocuité des vaccins contre le zona à l'appui des recommandations formulées dans la déclaration du CCNI intitulée « Recommandations à jour sur l'utilisation des vaccins contre le zona », publiée le 30 août 2018.

Une stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un bibliothécaire de référence du gouvernement fédéral (Bibliothèque de la santé) et a été vérifiée par le groupe de travail sur le zona du CCNI. Quatre bases de données (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central et PsychInfo) ont été interrogées le 5 juin 2017 (une mise à jour a été effectuée le 12 octobre 2017). Dans le cadre de la présente revue de la littérature, 52 études pertinentes ont été incluses dans la synthèse des données probantes. En plus de cette recherche, un examen des affiches liées aux vaccins contre le zona consultées au cours de l'IDWeek[MC] 2017 a été effectué afin d'obtenir les renseignements les plus récents. Ces études visaient à évaluer l'immunogénicité du vaccin à virus vivant dans la population générale et les populations particulières, l'immunogénicité du VRZ dans la population générale et les populations particulières, ainsi que l'administration concomitante avec d'autres vaccins. Les données probantes extraites sur le sujet étaient de différents types, notamment des essais contrôlés randomisés (ECR) et des études de cohortes, et de qualité diverse (de bonne à piètre qualité).

Les corrélats sérologiques de protection humorale ou cellulaire contre le zona chez les patients ayant déjà contracté le VVZ ne sont pas manifestes et n'ont pu être clairement établis comme marqueurs de protection[1, 2]. Il semblerait que les cellules CD4+ et CD8+ jouent un rôle central dans la prévention de la réactivation du VVZ[3]. En outre, les tests en laboratoire offerts sur le marché pour évaluer l'immunité de l'infection naturelle au VVZ ne sont pas assez précis pour diagnostiquer l'immunité d'un vaccin antérieur[4]. Par conséquent, les études évaluant l'immunogénicité des vaccins contre le zona doivent être interprétées avec prudence.

Le VVVCZ s'est avéré immunogénique dans toutes les études dans la population générale. Dans les études sur les vaccins à virus vivant, l'immunité humorale était généralement mesurée d'après les niveaux d'anticorps anti-VVZ, tandis que l'immunité à médiation cellulaire (IMC) était mesurée à l'aide des cellules formant des taches (CFT) à interférons gamma propres au VVZ avec la technique ELISPOT ou des essais sur la fréquence des cellules répondantes dans les cellules mémoires CD4+. La durée du suivi allait jusqu'à 3 ans[5], ce qui donne à penser que la protection se prolonge pour la même durée au moins. Il semble que la corrélation entre l'IMC et le rythme de croissance de la concentration d'anti-VVZ soit plus forte avec la protection clinique que les niveaux absolus d'anticorps anti-VVZ[6, 7]. La réponse immune chez les personnes de 50 à 59 ans semble plus importante que chez les personnes de plus de 60 ans[8, 9, 10]. En outre, le VVVCZ était généralement immunogénique chez les personnes immunodéprimées, que leur état soit attribuable à une maladie ou à une thérapie immunosuppressive[11, 12]. Chez les patients atteints d'une hémopathie maligne[13, 14, 15], ayant une tumeur solide maligne[13], souffrant de polyarthrite rhumatoïde et suivant des traitements immunosuppresseurs[16], atteints de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et prenant des immunomodulateurs[17,

[18)], ainsi que les patients atteints du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) dont le nombre de cellules CD4 était supérieur à 200[13)], le vaccin à virus vivant atténué s'est avéré immunogénique. Aucune réponse immunitaire n'a été induite par le vaccin uniquement chez certains groupes de patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). L'administration concomitante du VVVCZ avec d'autres vaccins comme le vaccin antipneumococcique ou le vaccin antigrippal ne semble pas avoir plus d'incidence sur l'immunogénicité que la vaccination non concomitante[19, 20)].

De façon analogue, le VRZ s'est révélé immunogénique dans toutes les études menées dans la population générale. Dans les études sur les vaccins sous-unitaires, l'immunité humorale était généralement mesurée d'après les niveaux d'anticorps anti-gE, tandis que l'IMC était mesurée d'après les niveaux des cellules CD4+ avec au moins deux marqueurs d'activation (y compris l'expression des interférons gamma, des IL-2, des TNF alpha ou des ligands de CD40). Le suivi le plus long s'est déroulé sur une période de 9 ans, et il a été démontré que les marqueurs immunitaires demeuraient supérieurs par rapport au niveau de référence[21)]. Contrairement au vaccin à virus vivant, le VRZ semble aussi être immunogénique chez tous les adultes de plus de 50 ans[22, 23)]. L'immunogénicité semble demeurer telle quelle, qu'il soit administré avec un vaccin à virus vivant ou non[24)], par exemple, le Varilrix, un vaccin à virus vivant contre le virus varicelle-zona. Un résumé laisse aussi entendre que le VRZ est immunogénique chez les patients ayant déjà reçu le vaccin à virus vivant au moins 5 ans avant l'administration du VRZ (durée moyenne de 6,7 ans), et ne révèle aucune différence dans l'immunogénicité chez ceux ayant reçu un vaccin à virus vivant antérieurement par rapport aux personnes auxquelles aucun vaccin à virus vivant n'avait déjà été administré[25)]. Le VRZ semble également immunogénique chez les personnes immunodéprimées. Une étude a démontré que l'IMC et l'immunité humorale étaient importantes chez les patients atteints du VIH, même avec un nombre de cellules CD4 supérieur à 200 si les patients subissaient un traitement antirétroviral (TAR)[26)]. Une autre étude semble indiquer que, dans le cas des patients ayant subi une autogreffe de CSH, le VRZ pouvait induire une importante réponse immunitaire humorale et à médiation cellulaire[27)]. Selon trois résumés, le VRZ était au moins partiellement immunogénique chez les patients atteints d'une hémopathie maligne[28)], ayant une tumeur solide maligne[29)] ou ayant subi une transplantation rénale et suivant une thérapie immunosuppressive chronique[30)]. Une étude semble indiquer que l'administration concomitante du VRZ avec le vaccin antigrippal n'était pas associée à une diminution de l'immunogénicité[31)].

Une étude comparative qui est uniquement disponible sous forme de résumé pour le moment permet de penser que le VRZ pourrait mieux induire une réponse des cellules mémoires T que le VVVCZ[32)].

En définitive, de nombreuses données semblent indiquer que le VVVCZ et le VRZ sont tous les deux immunogéniques aussi bien dans la population générale que dans les populations particulières. En outre, selon une étude comparative, il semble plausible que l'immunogénicité du VRZ soit supérieure à celle du VVVCZ si l'on se fie à la réponse supérieure des cellules mémoires T.

I. INTRODUCTION

L'herpès zoster, ou zona, est une infection virale aiguë causée par la réactivation du virus varicelle-zona (VVZ). Le fardeau associé à la maladie est considérable, et il fait l'objet d'un examen dans la déclaration du CCNI intitulée « Recommandations à jour sur l'utilisation des vaccins contre le zona », publiée le 30 août 2018.

Le VVVCZ, un vaccin à virus vivant atténué contre le zona, est offert au Canada depuis 2008 (l'utilisation du Zostavax II, un nouveau produit stable au réfrigérateur, a été autorisée au Canada en 2011). L'utilisation d'un nouveau vaccin sous-unitaire avec adjuvant (c.-à-d. Shingrix) a récemment été autorisée au Canada, soit en octobre 2017. La présente revue de la littérature a été effectuée dans le but de déterminer l'immunogénicité des vaccins à virus vivant contre le zona par rapport aux vaccins sous-unitaires contre le zona, dans le cadre d'une mise à jour générale du CCNI sur tous les vaccins contre le zona. Une synthèse des données probantes de 52 études a été dressée aux fins de cette revue.

Les principaux objectifs de cette revue de la littérature étaient les suivants :

1) Évaluer l'immunogénicité de différents vaccins à virus vivant et sous-unitaires contre le zona dans la population générale pour laquelle ils sont indiqués.
2) Évaluer l'immunogénicité de différents vaccins à virus vivant et sous-unitaires contre le zona dans des sous-populations particulières telles que les personnes immunodéprimées (y compris les personnes atteintes d'une hémopathie maligne, ayant une tumeur solide, ayant subi une greffe de CSH, suivant des thérapies immunosuppressives parce qu'elles sont atteintes d'une maladie auto-immune comme la polyarthrite rhumatoïde et la MICI, ainsi que les personnes atteintes du VIH), les personnes ayant déjà été atteintes du zona et celles ayant déjà été vaccinées contre le zona.

II. MÉTHODES

La présente revue de la littérature a été réalisée en vue d'éclairer les recommandations du CCNI sur les vaccins contre le zona, qu'il a formulées en se fondant sur des données probantes et présentées dans sa déclaration intitulée « Recommandations à jour sur l'utilisation des vaccins contre le zona », publiée le 30 août 2018.

II.1 Question de recherche

Quelle est l'immunogénicité humorale et à médiation cellulaire des vaccins à virus vivant et sous-unitaires contre le zona?

Une stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un bibliothécaire de référence du gouvernement fédéral (Bibliothèque de la santé) et a été vérifiée par le groupe de travail sur le zona du CCNI. Quatre bases de données (OvidMEDLINE, EMBASE, PsycINFO et Cochrane) ont été interrogées le 5 juin 2017, et une mise à jour a été effectuée le 12 octobre 2017. La langue a été restreinte à l'anglais et au français. Tous les termes de recherche et un schéma des résultats sont présentés aux Annexes A et B, respectivement.

Bases de données consultées le 5 juin 2017 : MEDLINE (672 résultats), Embase (895 résultats) et Cochrane (164 résultats)
Bases de données consultées à nouveau le 12 octobre 2017 : MEDLINE, Embase et Cochrane (34 résultats ajoutés)

Critère d'inclusion :

- Études sur le vaccin contre le zona comprenant des données sur l'immunogénicité

Critères d'exclusion :

- Études sur le vaccin contre le virus varicelle-zona
- Études non originales (y compris les examens systématiques, les méta-analyses, etc.)
- Études de modélisation

Les deux examinateurs (JH et MT) ont trié les résultats pour en dégager les études pertinentes. L'un d'entre eux (JH) a évalué la qualité de chacune des études, conformément à la méthodologie du CCNI (Annexe C) et a attribué le niveau des données probantes, conformément à la méthodologie du CCNI. L'autre examinateur (MT) a passé en revue un échantillon d'études afin d'en évaluer la qualité et le niveau des données probantes, par souci d'uniformité. Toute divergence avec la sélection préalable ou l'évaluation de la qualité a été réglée par consensus. L'un des examinateurs (JH) a extrait les données dans un tableau des données probantes, puis a fait la synthèse de celles-ci dans un document sommaire.Tous les travaux ont été examinés par le président du groupe de travail sur le zona du CCNI.

III. RÉSULTATS

III.1 Aperçu

Une synthèse des données probantes de 52 études a été dressée dans le cadre d'une revue approfondie de la littérature (voir l'Annexe D). Les études pertinentes ont été regroupées comme suit :

1) Vaccins à virus vivant au sein de la population générale
2) Vaccins à virus vivant chez les personnes immunodéprimées
3) Vaccins sous-unitaires au sein de la population générale
4) Vaccins sous-unitaires chez les personnes immunodéprimées
5) Comparaisons directes entre les vaccins à virus vivant et les vaccins sous-unitaires
6) Administration concomitante du vaccin contre le zona avec d'autres vaccins

III.2 Vaccins à virus vivant au sein de la population générale

Résumé : *Vingt-deux études ont évalué l'immunogénicité des vaccins à virus vivant au sein de la population générale. De ce nombre, cinq (5) étaient de bonne qualité, six (6) étaient de qualité passable, neuf (9) étaient de faible qualité et le reste des études n'ont pas pu être évaluées (normalement parce qu'il s'agissait de résumés). Toutes les études utilisaient le Zostavax (il n'y avait aucun autre vaccin à virus vivant dans ce groupe de la population). De façon générale, les études ont évalué l'immunité humorale à partir des niveaux d'anticorps anti-VVZ, et bon nombre d'entre elles ont également évalué l'IMC, généralement à l'aide des CFT à interférons gamma propres au VVZ avec la technique ELISPOT ou des essais sur la FCR*

mesurant les comptes par minute d'intégration d'H^3-thymidine dans les cellules sanguines mononucléaires périphériques stimulées par le VVZ. Le VVVCZ s'est avéré immunogénique (c.-à-d. que l'on a observé d'importantes augmentations dans les niveaux d'anticorps ou de cellules T) dans toutes les études. Les principales conclusions tirées des études comprennent les suivantes :

- ***Durée de la protection :*** *la durée du suivi variait de quatre semaines à trois ans (à l'exception des études examinant les cas ayant reçu un vaccin de rappel). En général, l'immunité mesurée en fonction des niveaux d'anticorps et du nombre de cellules était maximale à six semaines, avant de redescendre par la suite.*
- ***Immunité humorale par rapport à l'IMC :*** *Une étude de bonne qualité[7] suggérait que l'IMC (telle que mesurée par les cellules T à interférons gamma) au moment de l'apparition du zona était associée à la gravité moindre de la maladie et à la probabilité réduite de la névralgie post-zostérienne, tandis que ce n'était pas le cas pour l'immunité humorale (telle que mesurée par les anticorps anti-VVZ). Une autre étude de bonne qualité suggérait une corrélation entre la hausse de la concentration d'anticorps jusqu'à six semaines après la vaccination et l'efficacité du vaccin, tandis que les niveaux d'anticorps après six semaines ne l'étaient pas[6].*
- ***Âge du sujet vacciné et immunogénicité :*** *Une étude[8] suggérait que la réponse humorale chez les personnes de 50 à 59 ans était légèrement plus importante que chez le groupe des 60 ans et plus. Une autre étude suggérait que la réponse à l'IMC était supérieure chez les personnes de 60 à 69 ans, par rapport à celles de plus de 70 ans[10]. Ces résultats ont été corroborés par une autre étude qui montrait généralement des réponses plus robustes sur le plan de l'IMC et de l'immunité humorale chez les personnes moins âgées[9].*
- ***Mécanisme d'administration :*** *Une étude de qualité passable suggérait que l'administration intradermique du vaccin était associée à une augmentation supérieure et plus persistante dans l'immunité humorale que l'administration sous-cutanée traditionnelle[33]. Une autre étude de qualité passable n'a révélé aucune différence entre l'administration par voie intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC)[34].*
- ***Nombre de doses :*** *Deux études suggéraient qu'il n'y avait aucune différence dans l'immunogénicité du VVVCZ, qu'il soit administré en une dose ou en deux doses[35, 36]. C'était également le cas pour l'immunité humorale et l'IMC.*
- ***Doses de rappel :*** *Une étude de qualité passable et une autre de faible qualité ont évalué l'effet d'une dose de rappel chez les personnes de plus de 70 ans par rapport à celles vaccinées pour la première fois. Pour les personnes recevant les vaccins de rappel, il semblait y avoir une réponse plus importante à l'IMC, mais aucune différence dans la réponse humorale[10, 37].*

Levin et al. (2013)[38] est une étude de bonne qualité menée auprès d'un échantillon de grande taille (n=2 269), qui évaluait les anticorps contre le VVZ au début de l'étude et à six semaines. L'étude a démontré un facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (FAMG) de 2,31 dans le groupe de personnes vaccinées, alors que les anticorps étaient les mêmes dans le groupe placebo. Levin et al. (2008)[5] est une autre étude de bonne qualité menée auprès d'un échantillon de grande taille (n=1 395), qui évaluait à la fois l'IMC et l'immunité humorale chez les patients de 60 ans et plus jusqu'à trois ans après le début de l'étude. Dans cette étude, l'IMC et l'immunité humorale étaient supérieures dans le groupe vacciné jusqu'à trois ans; toutefois, les niveaux étaient maximaux à six semaines, avant de redescendre par la suite.

Vermeulen et al. (2012)[35] est une étude de bonne qualité qui évaluait les différences entre l'administration d'une seule dose du VVVCZ et l'administration de deux doses. L'IMC ou l'immunité humorale était la même chez les groupes ayant reçu une seule dose et deux doses jusqu'à six mois après la vaccination. De façon analogue, Vesikari et al. (2013)[36], une étude de qualité passable, a révélé que la réponse humorale entre une seule dose et deux doses du VVVCZ (administrées au jour 0 et après 1 mois, et au jour 0 et après trois mois) n'était pas différente jusqu'à 12 mois après la vaccination.

Weinberg et al. (2009)[7] est une étude de bonne qualité qui évaluait l'association entre l'IMC et l'immunité humorale et la protection contre le zona. Elle a révélé qu'il existait une corrélation entre les niveaux de cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) (une mesure de l'IMC) produisant des interférons *y* au moment de l'apparition de la maladie et la gravité du zona et la probabilité de névralgie post-zostérienne, mais pas en ce qui concerne les niveaux d'anticorps contre le VVZ (une mesure de l'immunité humorale). Gilbert et al. (2014)[6] est une étude de bonne qualité qui a constaté que l'augmentation d'anticorps contre le VVZ du début de l'étude à six semaines après la vaccination était associée à la protection contre le zona, mesurée d'après l'efficacité du vaccin, tandis que les niveaux après plus de six semaines après la vaccination n'y étaient pas associés. Par conséquent, la meilleure variable explicative de l'efficacité réelle du vaccin est le taux d'augmentation d'anticorps dans les six premières semaines.

Beals et al. (2016)[33] est une étude de qualité passable qui évaluait les écarts d'immunogénicité entre l'administration intradermique et SC. L'étude a révélé que le FAMG était supérieur lorsque le vaccin était administré par voie intradermique (3,25) que lorsqu'il était administré par voie SC (1,74). L'augmentation des anticorps contre le VVZ s'est maintenue jusqu'à 18 mois dans le groupe vacciné par voie intradermique, mais pas dans le groupe vacciné par voie SC. Diez-Domingo et al. (2015)[39] est une étude de qualité passable qui évaluait l'IMC et l'immunité humorale entre l'administration SC et IM. À quatre semaines après la vaccination, il n'y avait aucune différence entre ces deux voies d'administration. Gilderman et al. (2008)[40] est une étude de qualité passable qui évaluait les différences entre le vaccin stable au réfrigérateur et la formule congelée du VVVCZ. Il s'est avéré que les deux formules induisaient des réponses similaires dans les niveaux d'anticorps contre le VVZ à quatre semaines après la vaccination.

Sutradhar et al. (2009)[8] est une étude de qualité passable qui évaluait les écarts dans la réponse humorale entre les personnes de 50 à 59 ans et les personnes de 60 ans et plus. Bien que les FAMG dans les deux groupes soient plus élevés qu'au début de l'étude (2,6 dans le cas des personnes de 50 à 59 ans et 2,3 pour les personnes de 60 ans et plus), le FAMG était beaucoup plus élevé chez les personnes de 50 à 59 ans, soit 1,13 (intervalle de confiance [IC] de 95 %, 1,02; 1,25).

Levin et al. (2016)[10] est une étude de qualité passable qui évaluait l'IMC et l'immunité humorale d'une dose de rappel chez les personnes de 70 ans et plus vaccinées au moins 10 ans avant, par rapport à des sujets vaccinés pour la première fois, des groupes d'âge de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans et de 70 ans et plus. En général, la réponse de l'IMC et la réponse humorale étaient plus fortes dans les groupes de personnes moins âgées. Les marqueurs de l'IMC (interférons gamma et IL2) étaient supérieurs chez les personnes de 70 ans et plus qui recevaient une dose de rappel par rapport à celles qui recevaient une première dose, ce qui donne à penser que la dose de rappel du VVVCZ joue peut-être un rôle. L'étude a également révélé une diminution de la réponse de l'IMC six semaines après la vaccination chez les personnes de plus de 70 ans comparativement aux personnes de 60 à 69 ans; cet écart n'a pas été observé en ce qui concerne la réponse humorale. De façon analogue, Weinberg et al.

(2015)[37] était une étude comparant la réponse humorale et IMC chez les personnes de 70 ans et plus qui recevaient une première dose à celle des personnes qui avaient été vaccinées au moins dix (10) ans avant. Bien que les réponses anticorps soient semblables dans les deux groupes, le nombre de cellules à interférons gamma était plus élevé dans le groupe qui avait été vacciné à la réponse maximale et à la première année de suivi. Weinberg et al. (2017)[32] est une étude de cohorte de faible qualité visant à évaluer les différences dans la réponse immunitaire chez les jeunes adultes et les adultes plus âgés. L'étude a révélé que les adultes plus âgés semblent avoir une proportion plus élevée de cellules T propres au VVZ sénescentes et épuisées.

Arnou et al. (2011)[41] est une étude de faible qualité utilisant le vaccin près de sa date de péremption. Elle a démontré une hausse acceptable des anticorps contre le VVZ dans tous les groupes d'âge de 28 à 35 jours après la vaccination, mais la réponse était plus forte chez les personnes de 50 à 59 ans que chez celles de plus de 60 ans. Choi et al. (2016)[42] est une étude de faible qualité menée auprès d'adultes coréens qui a démontré une hausse acceptable des anticorps six semaines après la vaccination. Yao et al. (2015)[43] est une étude de faible qualité menée auprès d'adultes taïwanais qui a démontré que quatre semaines après la vaccination, le FAMG s'élevait à 3,05.

Laing et al. (2015)[44] est une étude de faible qualité menée auprès d'un échantillon de petite taille (n=12) qui évaluait l'importance et l'ampleur de la réponse des cellules T CD4+ après la vaccination. La vaccination a augmenté l'importance (2,3 fois) et l'ampleur (4,2 fois) des cellules au premier mois, bien que les niveaux aient chuté avant le 6e mois Patterson-Bartlett et al. (2007)[45] est une étude de faible qualité visant la caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules T; elle a démontré que le vaccin avait permis d'accroître considérablement le nombre de cellules Th1 propres au VVZ, de mémoire, effectrices précoces et les cellules T cutanées portant un récepteur. Qi et al. (2016)[46] est une étude de faible qualité qui évaluait la différenciation cellulaire des cellules T de mémoire défectueuses. Elle a montré que les cellules T à interférons gamma ont atteint un sommet de 7 à 14 jours après la vaccination, avant de redescendre par la suite. Cette étude a également démontré qu'il n'y avait aucune corrélation entre les niveaux d'anticorps et la fréquence des cellules T. Sei et al. (2015)[47] est une étude de faible qualité qui a démontré qu'une augmentation des cellules CD4+ polyfonctionnelles et des cellules CD8+ propres au ORF9 contribue à l'efficacité du vaccin. Sullivan et al. (2013)[48] a comparé la réponse des cellules B et T chez les adultes de 25 à 40 ans et les personnes de 60 à 79 ans. Elle a démontré qu'il y avait eu une hausse de la prolifération des cellules B dans les deux groupes, mais que celle-ci avait chuté plus rapidement dans le groupe des personnes âgées. Par ailleurs, la réponse des cellules T était la même dans les deux groupes d'âge.

Macaladad et al. (2007)[49] est une étude de faible qualité qui évaluait le VVVCZ chez des adultes séronégatifs et séropositifs (niveau faible) de plus de 30 ans. Elle a révélé que le vaccin induisait une forte réponse anticorps contre le VVZ chez tous les patients, quel que soit l'état sérologique initial.

III.3 Vaccins à virus vivant chez les personnes immunodéprimées

Résumé

Les études visaient à évaluer l'immunogénicité du vaccin chez les personnes immunodéprimées en raison de leur maladie et de thérapies immunosuppressives. Douze études portaient sur ce groupe. De ce nombre, deux (2) étaient de bonne qualité, deux (2) étaient de qualité passable, trois (3) étaient de faible qualité et le reste des études n'ont pas pu

être évaluées parce qu'il s'agissait de résumés seulement. Les vaccins administrés dans le cadre des études pour ce groupe de la population comprenaient le VVVCZ, le vaccin contre le zona traité à la chaleur (ZV_{HT} – généralement administré 4 fois, à 30 jours d'intervalle) et le vaccin inactivé contre le zona (ZV_{in} – généralement administré 4 fois, à 30 jours d'intervalle). De façon générale, les études ont évalué l'immunité humorale (à partir des niveaux d'anticorps anti-VVZ), et bon nombre d'entre elles ont également évalué l'IMC (généralement à l'aide des CFT à interférons gamma propres au VVZ avec la technique ELISPOT). Les principales conclusions tirées des études comprennent les suivantes :

- ***Patients atteints d'hémopathie maligne :*** *Trois études[13, 14, 15] ont montré que les patients atteints d'hémopathie maligne affichaient une réponse de l'IMC et une réponse immunitaire humorale après la vaccination.*
- ***Patients ayant une tumeur solide maligne :*** *Une étude a montré que la réponse de l'IMC et la réponse immunitaire humorale dans ce groupe étaient importantes[13].*
- ***Patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques :*** *Chez les patients ayant subi une allogreffe de CSH, une étude[13] a montré une diminution du FAMG pour les cellules à interférons gamma, tandis qu'une autre n'a observé aucune hausse[50]. La réponse des cellules à interférons gamma chez les patients ayant subi une autogreffe de CSH était considérable dans les deux études. Par ailleurs, on n'a observé aucune réponse humorale chez les patients ayant subi une allogreffe ou autogreffe de CSH.*
- ***Patients prenant des corticostéroïdes pour un traitement d'entretien ou de manière chronique :*** *Une étude de bonne qualité a démontré une réponse humorale importante chez les patients prenant des stéroïdes qui avaient été vaccinés comparativement au groupe placebo non vacciné[11].*
- ***Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :*** *Une étude a démontré une forte réponse humorale comparable à celle de la population générale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde prenant du méthotrexate avec ou sans tofacitinib. La réponse de l'IMC était considérable, mais légèrement plus faible que chez les personnes en santé non atteintes[16].*
- ***Patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin :*** *Deux études [17, 18] ont démontré que la réponse de l'IMC et humorale était émoussée (mais tout de même importante) chez les patients atteints d'une MICI prenant des immunomodulateurs comparativement aux patients aussi atteints d'une MICI, mais qui n'étaient pas sous traitement.*
- ***Patients atteints d'une maladie auto-immune ne prenant aucun produit biologique :*** *Une étude a constaté d'importantes hausses de la réponse de l'IMC et humorale chez les patients atteints d'une maladie auto-immune ne prenant aucun produit biologique (prendre note que le type de maladie auto-immune n'était pas précisé)[12].*
- ***Patients séropositifs pour le VIH ayant moins de 200 cellules CD4 :*** *Une étude a montré que la réponse de l'IMC et la réponse immunitaire humorale dans ce groupe étaient fortes[13].*
- ***Patients souffrant d'autres maladies chroniques :*** *Une étude a constaté qu'il n'y avait aucune différence de réponse entre les patients diabétiques et le groupe témoin en santé[51]; une autre étude n'a révélé aucune différence de réponse entre les personnes atteintes d'une maladie rénale en phase terminale et le groupe témoin de donneurs en santé[52]. Une étude menée auprès de patients ayant un trouble dépressif majeur n'a révélé aucune différence dans la réponse des cellules à interférons gamma et la réponse anticorps contre le VVZ entre les patients atteints d'un trouble dépressif ayant subi un traitement, les patients atteints d'un trouble dépressif qui n'avaient pas été*

traités et les personnes qui n'étaient pas atteintes d'un trouble dépressif, mais l'étude a permis de constater une réponse plus faible de la FCR au VVZ, un autre marqueur de l'IMC, chez les patients atteints d'un trouble dépressif qui n'avaient pas été traités, que dans l'autre groupe[53].

Mullane et al. (2013)[13] est une étude de bonne qualité sur le ZV_{HT} administré à cinq différents types de populations immunodéprimées (populations ayant une tumeur solide maligne, atteintes d'hémopathie maligne, atteintes du VIH, ayant subi une allogreffe ou autogreffe de CSH). Quatre semaines après la vaccination, le FAMG pour les anticorps contre le VVZ et les cellules à interférons gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT avait augmenté dans tous les groupes, à deux exceptions. On a observé une baisse considérable du FAMG pour les cellules à interférons gamma chez les patients ayant subi une allogreffe de CSH, tandis qu'aucun FAMG important des anticorps contre le VVZ n'a été constaté chez les patients ayant subi une allogreffe ou autogreffe de CSH (il est à noter que la réponse des cellules à interférons gamma n'a pas augmenté chez les patients ayant subi une autogreffe de CSH). Winston et al. (2011)[50], une étude du ZV_{HT}, a donné des résultats semblables : il y a eu une légère diminution des anticorps contre le VVZ chez les patients ayant subi une allogreffe ou autogreffe de CSH, tandis qu'une hausse de la réaction des cellules à interférons gamma a été observée chez les patients ayant subi une autogreffe de CSH (FAMG 7,6 après la 4e dose), mais pas chez les patients ayant subi une allogreffe de CSH (FAMG de 0,2 après la 2e dose).

Russell et al. (2015)[11] est une étude de bonne qualité sur le VVVCZ qui évaluait la réponse humorale chez les patients prenant des corticostéroïdes pour un traitement d'entretien ou de manière chronique. Il s'est avéré que le FAMG était beaucoup plus élevé dans le groupe vacciné (2,3) que dans le groupe placebo (1,1).

Camacho et al. (2010)[14] est une étude sur l'administration du ZV_{HT} à des patients atteints d'affections hématologiques malignes, qui a démontré un FAMG aussi bien pour les anticorps contre le VVZ (1,3) que pour les cellules à interférons gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT (2,2). Parrino et al. (2017)[15] a administré le ZV_{in} à des patients atteints d'hémopathie maligne avec un traitement d'anticorps monoclonaux anti-CD20. L'IMC a été évaluée d'après les cellules à interférons gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT, et il s'est avéré que le FAMG de 28 à 35 jours après la vaccination était de 4,34.

McAdam et al. (2013)[12] est une étude du ZV_{in} chez les patients aux prises avec une maladie auto-immune et ne prenant pas de produits biologiques, qui a observé un FAMG important à la fois pour les anticorps contre le VVZ (1,57) et les cellules à interférons gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT (2,01) quatre semaines après la vaccination. Winthrop et al. 2017[16] est une étude de qualité passable sur le VVVCZ administré à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde prenant du méthotrexate avec ou sans tofacitinib. L'IMC et l'immunité humorale étaient toutes deux semblables dans ces deux groupes; les résultats étaient comparables à la réponse humorale attendue chez les personnes en santé et légèrement moins élevés en ce qui concerne la réponse de l'IMC.

Wasan et al. (2016)[17] est une étude de qualité passable menée auprès de 39 participants. Le VVVCZ a été administré à des patients atteints de MICI prenant des immunomodulateurs à faible dose (immunodéprimés) ou 5-ASA ou ne subissant aucun traitement (non immunodéprimés). Les patients immunodéprimés avaient une réponse immunitaire (IMC et humorale) plus faible comparativement aux patients non immunodéprimés, mais leur réponse était encore importante. Ces résultats reposent sur une étude antérieure menée par Wasan et al. (2012)[18] auprès de 17 participants, qui a aussi administré le VVVCZ à des patients atteints

de MICI prenant ou non des immunosuppresseurs. La réponse immunitaire des patients immunodéprimés était importante, mais inférieure à celle du groupe immunocompétent.

Hata et al. (2013)[51] est une étude de faible qualité qui évaluait le VVVCZ chez des patients diabétiques et des volontaires en santé. L'IMC et l'immunité humorale six mois après la vaccination étaient similaires dans les deux groupes. L'étude de Kho et al. (2016)[52] évaluait le VVVCZ chez des patients atteints de maladie rénale en phase terminale en attente d'une transplantation. Les titres IgG propres au VVZ mesurés aux premier, 3e et 12e mois après la vaccination étaient comparables à ceux du groupe de contrôle en santé après la vaccination. Irwin et al. (2013)[53] est une étude de faible qualité qui évaluait le VVVCZ chez des patients ayant un trouble dépressif majeur et des personnes ne souffrant d'aucun trouble dépressif (ainsi que chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur qui avaient subi un traitement et ceux non traités). L'IMC a été évaluée à l'aide de la FCR du VVZ et des cellules à interférons gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT, tandis que l'immunité humorale a été évaluée en fonction des anticorps contre le VVZ après la 6e, la 52e et la 104e semaine. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la réponse des cellules à interférons gamma ou la réponse anticorps, mais la réponse de la FCR du VVZ avait diminué chez les patients souffrant d'un trouble dépressif qui n'avaient pas été traités comparativement à la cohorte traitée et en santé.

III.4 Vaccins sous-unitaires au sein de la population générale

Résumé : *Neuf études ont évalué l'immunogénicité du VRZ au sein de la population générale. De ce nombre, une (1) était de bonne qualité, deux (2) étaient de qualité passable, trois (3) étaient de faible qualité et le reste des études n'ont pas pu être évaluées parce qu'il s'agissait de résumés. Le VRZ a été utilisé dans toutes les études (deux doses administrées à deux mois d'intervalle).Les études ont généralement toutes évalué l'immunité humorale à l'aide des niveaux d'anticorps anti-gE, et nombre d'entre elles ont également évalué l'IMC, généralement par les cellules T CD4+ avec au moins deux marqueurs d'activation (y compris l'expression des interférons gamma, des IL-2, des TNF alpha ou des ligands de CD40). Le VRZ contient un nouvel adjuvant, l'AS01$_B$. Celui-ci a été examiné dans les vaccins candidats contre la malaria, mais son usage n'a pas été précédemment autorisé au Canada. Le VRZ s'est révélé immunogénique dans toutes les études. Les principales conclusions tirées des études comprennent les suivantes :*

- ***Durée de la protection :*** *Une étude a révélé que, bien que l'immunité à médiation humorale et cellulaire ait atteint un plateau à trois mois, les niveaux d'anti-gE et de cellules T CD4+ étaient plus élevés que le niveau de référence 72 mois après la vaccination[22]. Une autre étude dont seulement le résumé était disponible a révélé que les niveaux demeuraient supérieurs par rapport au niveau de référence neuf ans après la vaccination, les niveaux d'anti-gE et de cellules T atteignant un plateau entre quatre et neuf ans après la vaccination[21].*
- ***Âge du sujet vacciné et immunogénicité :*** *Une étude a révélé des niveaux semblables d'IMC et d'immunité humorale chez les personnes de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans et de 70 ans et plus[54]. Parmi les sujets ayant des antécédents de zona, on a découvert que le vaccin à sous-unités générait une solide réponse humorale semblable chez tous les groupes d'âge de plus de 50 ans[23].*
- ***Formule du vaccin :*** *Une étude a révélé que la réponse au vaccin était plus forte chez les patients ayant reçu l'adjuvant AS01$_B$ que chez ceux ayant reçu l'adjuvant AS01$_E$ ou un vaccin sans adjuvant[54].*

- ***Administration concomitante du vaccin avec un vaccin à virus vivant :*** *Une étude a montré que la réponse immunitaire demeurait la même chez les patients ayant reçu le VRZ et chez ceux vaccinés au VRZ et au Varilrix (un vaccin à virus vivant[24]).*
- ***Mécanisme d'administration :*** *Une étude a révélé que la production d'anticorps anti-gE demeurait la même, que le vaccin ait été administré par voie IM ou SC[55].*
- ***Sujets ayant des antécédents de zona ou ayant été vaccinés contre le zona :*** *Une étude a démontré que les mesures de l'immunité étaient similaires chez les patients ayant reçu le VRZ, qu'ils aient déjà reçu ou non le vaccin à virus vivant contre le zona[25]. De même, une étude a démontré que parmi les patients ayant des antécédents de zona, le VRZ a entraîné une solide réponse immunitaire humorale semblable pour tous les groupes d'âge de plus de 50 ans[23].*

Chlibek et al. (2016)[22] est une étude de faible qualité sur le VRZ qui évaluait l'immunogénicité à long terme (suivi au 72e mois). Le nombre d'anticorps anti-gE et de cellules T CD4 a atteint un sommet au 3e mois, puis a diminué, bien qu'il ait été plus élevé que le nombre précédant la vaccination au 72e mois. Pauksens et al. (2017)[21] est une étude de cohorte à long terme qui évaluait l'IMC et l'immunité humorale 9 ans après la vaccination. L'IMC et l'immunité humorale étaient plus élevées à la 9e année qu'au début de l'étude (3,4 fois pour l'IMC et 7,4 fois pour l'immunité humorale). Les réponses ont atteint un sommet au 3e mois, bien qu'encore plus élevées à la 9e année, puis ont atteint un plateau entre la 4e et la 9e année.

Diez-Domingo et al. (2016)[34] a évalué une grande population d'adultes européens (n=23 289) sur plus de 50 ans pour l'administration du VRZ avec une moyenne géométrique des concentrations (MGC) des anticorps anti-gE et la fréquence des cellules T CD42+. Il y a eu une augmentation de 38,0 fois et de 21,2 fois des niveaux d'anti-gE et de la fréquence des cellules T CD42+, respectivement, un (1) mois après le début de l'étude.

Chlibek et al. (2013)[54] est une étude de bonne qualité qui évaluait les différences dans la réponse de l'IMC (cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation) et de l'immunité humorale (anticorps anti-gE et anti-VVZ) entre différentes combinaisons d'adjuvants avec le VRZ. L'étude a révélé que la réponse était plus forte chez les patients ayant reçu le $AS01_B$ que chez ceux ayant reçu le $AS01_E$. L'IMC et l'immunité humorale étaient semblables chez les patients ayant reçu l'adjuvant $AS01_B$ dans tous les groupes d'âge. Leroux-Roels et al. (2012)[24] est une étude de qualité passable qui évaluait l'IMC et l'immunité humorale chez les patients ayant reçu le VRZ, le Varilrix (un vaccin à virus vivant) et une combinaison du VRZ et du Varilrix. Jusqu'au 12e mois, la réponse immunitaire était plus élevée chez les patients ayant reçu le VRZ et le VRZ + Varilrix que chez ceux ayant reçu le Varilrix seulement; l'ajout du Varilrix au VRZ n'a pas amélioré l'immunogénicité. Un sous-ensemble de la population à l'étude a été suivi jusqu'au 42e mois suivant la vaccination : la réponse immunitaire avait diminué, mais elle était supérieure à celle notée au début de l'étude.

Vink et al. (2017)[55] est une étude de qualité passable qui évaluait l'administration du VRZ par voie SC par rapport à l'administration du vaccin par voie IM chez des adultes japonais. Elle a révélé une diminution d'anticorps anti-gE entre le premier et le 12e mois après la vaccination, mais aucune différence n'a été observée entre les deux modes d'administration.

Grupping et al. (2017)[25] évaluait l'utilisation du VRZ chez des patients ayant déjà reçu un vaccin à virus vivant au moins 5 ans auparavant. Elle a révélé que les mesures de l'IMC et de l'immunité humorale (cellules CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation, anticorps anti-gE) étaient similaires par rapport au début de l'étude et qu'elles étaient aussi élevées dans les deux groupes (vaccinés et non vaccinés). Godeaux et al. (2017)[23] est une étude de faible

qualité sur l'administration du VRZ à des patients ayant des antécédents de zona. Elle a révélé que les niveaux d'anticorps anti-gE avaient considérablement augmenté au premier mois après la vaccination par rapport au début de l'étude, et ce, dans tous les groupes d'âge (50-59, 60-69 et 70 ans plus).

Lal et al. (2013)[56] est une étude de faible qualité sur l'administration du VRZ à des patients d'origine japonaise. Elle a révélé d'importantes augmentations des concentrations d'anticorps anti-gE et anti-VVZ jusqu'à trois mois après la vaccination (concentration 31 fois supérieure et 11 fois supérieure, respectivement, chez les personnes de 50 à 69 ans). La réponse était plus élevée chez les personnes de 18 à 30 ans.

III.5 Vaccins sous-unitaires chez les personnes immunodéprimées

Résumé : *Cinq études ont évalué l'utilisation du VRZ chez les personnes immunodéprimées, y compris les patients atteints du VIH, les patients ayant subi une autogreffe de CSH, les patients atteints d'hémopathie maligne, les patients ayant une tumeur solide et les patients ayant subi une transplantation rénale. Les études ont évalué l'immunité humorale (à l'aide des niveaux d'anticorps anti-gE) et l'IMC (généralement par les cellules T CD4+ avec au moins deux marqueurs d'activation). Dans certains des résumés, seul le taux de réponse vaccinal a été mentionné. En général, ces études ont montré que le VRZ induisait une réponse immunitaire (humorale et IMC) au sein de ces populations. Il est important de noter que trois des cinq études dont il est question dans cette partie ont été présentées sur des affiches à la conférence de la semaine de l'IDWeek^MC^ 2017 et qu'il ne s'agissait donc pas des textes intégraux.*

Berkowitz et al. (2015)[26] est une étude de bonne qualité qui évaluait l'administration de trois doses de VRZ à des patients séropositifs pour le VIH (subissant un TAR), CD4 ≥200; subissant un TAR, CD4 entre 50 et 199; sans TAR, CD4 ≥500). L'étude a révélé que jusqu'au 18e mois, les niveaux d'IMC et d'immunité humorale étaient supérieurs par rapport au début de l'étude dans les trois groupes, les RMG étant de 21,95 et 46,22 en comparaison avec le groupe placebo, respectivement. L'immunogénicité n'était pas plus élevée après la troisième dose.

Stadtmauer et al. (2014)[27] est une étude de qualité passable qui laisse entendre qu'une troisième dose a été utile chez les patients ayant subi une autogreffe de CSH. Cette étude évaluait l'administration de deux doses et de trois doses du VRZ avec l'adjuvant $AS01_B$, ainsi que l'administration de trois doses du VRZ avec l'adjuvant $AS01_E$ à des patients ayant subi une autogreffe de CSH. L'immunogénicité était supérieure avec l'administration de trois doses du vaccin avec l'adjuvant $AS01_B$ qu'avec l'administration de trois doses du vaccin avec l'adjuvant $AS01_E$ et de deux doses du vaccin avec l'adjuvant $AS01_B$.

Oostvogels (2017)[28], Vink (2017)[29] et Vink (2) (2017)[30] ont évalué l'immunogénicité chez des patients atteints d'hémopathie maligne, des patients ayant une tumeur solide avant et après un traitement immunosuppresseur et les patients ayant subi une transplantation rénale, respectivement. Oostvogels (affiche de l'IDWeek^MC^ 2017) a obtenu une réponse de l'IMC de 80 % comparativement à moins de 10 % dans les groupes ayant reçu le vaccin et ayant reçu le placebo, respectivement, un mois après la vaccination. Vink (affiche de l'IDWeek^MC^ 2017) a obtenu une moyenne géométrique des concentrations (MGC) ajustée de l'immunité humorale de 23,2 et une MGC ajustée de l'IMC de 9,9. Vink et al. (2) (affiche de l'IDWeek^MC^ 2017) a obtenu une MGC ajustée de l'immunité humorale de 17,0 et une MGC ajustée de l'IMC de 14,0.

III.6 Comparaisons directes entre les vaccins à virus vivant et les vaccins sous-unitaires

Seule une étude de Weinberg et al. (2017)[32] a offert une comparaison directe de l'immunogénicité. Cette étude suggère une réponse plus importante des lymphocytes mémoires CD4+ et CD8+ chez les personnes recevant le VRZ par rapport à celles recevant le vaccin à virus vivant.

III.7 Administration concomitante du vaccin contre le zona avec d'autres vaccins

Deux études[19, 20] ont évalué l'immunogénicité du VVVCZ administré de façon concomitante avec d'autres vaccins, et une étude a évalué l'immunogénicité du VRZ administré de façon concomitante avec le vaccin antigrippal[31].

MacIntyre et al. (2010)[19] est une étude de bonne qualité qui évaluait l'administration concomitante du VVVCZ et du Pneumovax 23. Le ratio de la moyenne géométrique des titres (RMGT) était de 0,70 (IC de 95 %, 0,61; 0,80) pour l'administration de manière concomitante par rapport à l'administration de manière non concomitante) (VVVCZ administré 28 jours plus tard), ce qui suggère une réponse plus faible. Toutefois, le FAMG estimé pour l'administration concomitante correspondait à une réponse acceptable des anticorps contre le VVZ en termes absolus. Levin et al. (2018)[20] est une étude de bonne qualité qui évaluait l'administration concomitante du VVVCZ et du vaccin antigrippal quadrivalent. L'administration concomitante s'est avérée non inférieure, selon des critères préétablis (RMGT de 0,87), à l'administration non concomitante, et le FAMG des anticorps contre le VVZ observé était de 1,9. Schwarz et al. (2017)[31] est une étude de qualité passable qui évaluait l'administration concomitante du VRZ et du vaccin antigrippal quadrivalent. L'administration concomitante s'est avérée non inférieure (le ratio de la MGC du groupe témoin par rapport au groupe de l'administration concomitante était de 1,08) aussi bien pour le VRZ que pour le vaccin antigrippal, telle que mesurée au moyen des ratios de la MGC un mois après la vaccination.

IV. LACUNES EN MATIÈRE DE DONNÉES PROBANTES

Il existe peu de données probantes sur les comparaisons directes de l'immunogénicité du VVVCZ et du VRZ. Par ailleurs, les données probantes sur l'utilisation du VRZ au sein de populations particulières, dont les personnes suivant un traitement immunosuppresseur, sont assez rares. Trois des cinq études comprises dans l'examen du VRZ dans ce groupe proviennent d'affiches présentées au cours de l'IDWeek[MC] 2017 et n'avaient pas été examinées par les pairs au moment de la publication de la présente revue de la littérature.

V. ANALYSE ET RÉSUMÉ

En général, la plupart des rapports de recherche donnent à penser que le VVVCZ et le VRZ sont tous les deux immunogéniques au sein de la population générale. La durée de l'immunogénicité semble être d'au moins 3 ans pour le VVVCZ et d'au moins 9 ans dans le cas du VRZ. Chez les personnes immunodéprimées, le VVVCZ semble être généralement immunogénique, sauf chez les patients subissant une allogreffe ou autogreffe de CSH. Le VRZ

semble également immunogénique chez les personnes immunodéprimées, mais cette conclusion repose sur un petit nombre d'études qui, pour la plupart, n'ont pas été examinées par les pairs. Selon une étude non examinée par les pairs qui visait à comparer de façon directe le vaccin à virus vivant et le vaccin sous-unitaire, celui-ci induirait une réponse des cellules mémoires T plus solide, ce qui porte à croire qu'il peut être plus immunogénique.

Malheureusement, le nombre d'études comparant directement l'immunogénicité du VVVCZ et du VRZ est insuffisant. Est également insatisfaisant le nombre d'études examinées par les pairs portant sur le VRZ chez les personnes immunodéprimées. Du point de vue de la qualité des données, une grande proportion des études incluses étaient des résumés, ce qui rend difficile l'évaluation de la qualité des études.

VI. CONCLUSIONS

Bien qu'aucune corrélation entre l'immunogénicité des cellules mémoires T et la protection contre le zona n'ait été prouvée, certaines données probantes laissent croire qu'elles y jouent un rôle important. Parmi les études qui ont évalué le vaccin à virus vivant, l'immunité humorale a été le plus souvent mesurée à l'aide des niveaux d'anticorps contre le VVZ, tandis que l'IMC était normalement mesurée à l'aide des CFT à interférons gamma propres au VVZ avec la technique ELISPOT ou des essais sur la fréquence des cellules mémoires CD4+ répondantes. Parmi les études qui ont évalué le vaccin sous-unitaire, l'immunité humorale a été le plus souvent mesurée à l'aide des niveaux d'anticorps anti-gE, tandis que l'IMC était normalement mesurée à l'aide des cellules CD4+ avec au moins deux marqueurs d'activation.

Les données probantes laissent croire que le VVVCZ et le VRZ sont tous les deux immunogéniques au sein de la population générale et chez les personnes immunodéprimées. La durée de protection du VVVCZ est allée jusqu'à 3 ans (selon l'étude de suivi la plus longue). L'immunogénicité du VVVCZ semble décroître selon l'âge du sujet vacciné, la réponse la plus élevée ayant été observée chez les personnes de 50 à 59 ans. La réponse diminuait chez les personnes de 70 ans et plus. Enfin, la réponse humorale ou de l'IMC ne changeait pas selon que le vaccin était administré en une dose ou en deux doses. L'administration concomitante du VVVCZ et du vaccin antipneumococcique ou antigrippal était non inférieure à l'administration non concomitante. Chez les personnes immunodéprimées, une formule modifiée du vaccin à virus vivant (habituellement traité à la chaleur ou inactivé avec administration de quatre doses) s'est avérée immunogénique dans tous les groupes, sauf dans le cas des patients ayant subi une allogreffe ou autogreffe de CSH.

La durée de protection du VRZ est allée jusqu'à 9 ans (selon l'étude de suivi la plus longue). L'immunogénicité du VRZ ne semble pas diminuer avec l'âge du sujet vacciné. L'adjuvant $AS01_B$ s'est avéré très immunogénique, et l'administration du VRZ avec un vaccin à virus vivant contre le zona n'a apporté aucun bienfait. L'administration concomitante du VRZ et du vaccin antigrippal était non inférieure à l'administration non concomitante. Dans les groupes de personnes immunodéprimées, deux publications à comité de lecture ont démontré que le VRZ était immunogénique chez les patients séropositifs pour le VIH et ceux subissant une autogreffe de CSH. Trois publications n'ayant pas fait l'objet d'un comité de lecture ont démontré que le vaccin était immunogénique dans d'autres groupes de patients immunodéprimés.

Il existe peu de données probantes sur les comparaisons directes entre ces deux vaccins : une seule étude non examinée par les pairs portant sur le sujet a constaté une réponse plus

importante des lymphocytes mémoires CD4+ et CD8+ chez les personnes ayant reçu le VRZ par rapport à celles ayant reçu le vaccin à virus vivant. En définitive, il semble que, bien que les deux vaccins soient immunogéniques, le VRZ est au moins comparable, sinon supérieur, au VVVCZ pour induire une réponse immunitaire, selon la durée de la protection et une réponse plus forte des cellules mémoires T.

VII. LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	***Expression***
ACU	analyse coût/utilité
AP	années-personnes
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVAQ	année de vie ajustée par la qualité
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CFT	cellules formant des taches
CSH	cellules souches hématopoïétiques
DPBG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
ECR	essai contrôlé randomisé
FAMG	facteur d'augmentation de la moyenne géométrique
FCR	fréquence des cellules répondantes
GMACI	groupe des méthodes et des applications de comparaisons indirectes
GTZ	groupe de travail sur le zona
IC	intervalle de confiance
IM	intramusculaire (voie)
IMC	immunité à médiation cellulaire
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
MG	moyenne géométrique
MGC	moyenne géométrique des concentrations
MGT	moyenne géométrique des titres
RMGT	ratio de la moyenne géométrique des titres
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MPOC	maladie pulmonaire obstructive chronique
NNV	nombre nécessaire à la vaccination
NPZ	névralgie post-zostérienne
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcomes and Study design (« cadre de la Population, des Interventions, des Comparateurs, des Résultats et des Études »)
Pneu-P-23	vaccin antipneumococcique 23-valent polysaccharidique
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCED	rapport coût/efficacité différentiel
RIEM	Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments
RMG	ratio des moyennes géométriques
RR	rapport des risques
SC	sous-cutanée (voie)
SPS	Shingles Prevention Study
STPS	Short-Term Persistence Substudy
TAR	traitement antirétroviral
TI	taux d'incidence
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VRZ	vaccin recombinant contre le zona

VVVCZ	vaccin à virus vivant contre le zona
VVZ	virus varicelle-zona
ZO	zona ophtalmique

VIII. REMERCIEMENTS

La présente revue de la littérature a été rédigée par : Dr Jia Hu, Dr Matthew Tunis, Dre Shainoor Ismail, Dr Richard Warrington et Samuel Duchesne-Bélanger, et approuvée par le président du groupe de travail sur le zona du CCNI pour contribuer à l'élaboration de la déclaration et des recommandations du CCNI.

Membres du groupe de travail sur le zona : Dr C. Rotstein (président), Dre S. Deeks, Dr P. De Wals, Dre K Dooling, K. Eng, Dr J. Gallivan, Dre S. Ismail, M. Landry, Dre C Sauvageau, Dre S. E Straus, Dr M. Tunis.

Membres du CCNI : Dre C. Quach (présidente), Dre W. Vaudry (vice-présidente), Dre N. Dayneka, Dr P. De Wals, Dre S. Deeks, Dre V. Dubey, Dre R. Harrison, Dr M. Lavoie, Dr C. Rotstein, Dre M. Salvadori, Dre B. Sander, Dre N. Sicard, Dr R. Warrington.

Représentants de liaison : Dr J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation [CAIRE]), Dre E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dre A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), Mme T. Cole (Comité canadien sur l'immunisation), Dre J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), Dre K. Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre C. Mah (Association canadienne de santé publique), Dre D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), Dre A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie [AMMI] Canada).

Représentants d'office : Dre (Capc) K. Barnes (ministère de la Défense nationale et Forces armées canadiennes), Mme G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), Dre G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBG], Santé Canada [SC]), Dr J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], SC), Mme J. Pennock (CIMRI, ASPC), M. G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie), Dr T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC).

Le CCNI remercie vivement pour sa contribution : Lynda Gamble.

IX. RÉFÉRENCES

1. KLEIN N., T.H. HOLMES, M.A. SHARP, et al. Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicella-zoster virus in healthy adults. *Vaccine*. 2006:24(33-34):5913-5918.
2. KATIAL R., S. RATTO-KIM, K. SITZ, et al. Varicella immunity: persistent serologic non-response to immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(5):431-434.
3. LAL H., L. ANTHONY, M. CUNNINGHAM, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087-2096.
4. (CCNI) NACoI. Update on varicella. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30:1-26.
5. LEVIN M., M. OXMAN, J. ZHANG, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. Mars 2008;197(6):825-35.
6. GILBERT P., E. GABRIEL, X. MIAO, et al. Fold rise in antibody titers measured by glycoprotein-based enzyme-linked Immunosorbent assay is an excellent correlate of protection for a herpes zoster vaccine, demonstrated via the vaccine efficacy curve. *J Infect Dis*. 2014;210:1573.
7. WEINBERG A., J. ZHANG, M. OXMAN, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis*. Oct. 2009;200(7):1068-77.
8. SUTRADHAR S., W. WANG, K. SCHLIENGER, J. STEK, J. CHAN, J. SILBER. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2009;16:646.
9. WEINBERG A., J. CANNIFF, N. ROUPHAEL, et al. Varicella-Zoster Virus-Specific Cellular Immune Responses to the Live Attenuated Zoster Vaccine in Young and Older Adults. *J Immunol*. Juillet 2017;199(2):614-612.
10. LEVIN M., K. SCHMADER, L. PANG, et al. Cellular and humoral responses to a second dose of herpes zoster vaccine administered 10 years after the first dose among older adults. *J Infect Dis.* 2016:213.
11. RUSSEL A., J. PARRINO, C. FISHER, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine*. 2015;33(27):3129.
12. MCADAM L., M. EBERHARDSON, W. GRAINGER, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3327.
13. MULLANE K., D. WINSTON, M. WERTHEIM, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZV_{HT}) in immunocompromised adults. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1375.
14. CAMACHO L., R. BETTS, M. WERTHEIM, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZV_{HT}) in adults with hematologic malignancy (HM). *Blood*. 2010;116(21).
15. PARRINO J., S. MCNEIL, S. LAWRENCE, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine*. 2017;35(14):1764.
16. WINTHROP K., A. WOUTERS, E. CHOY, et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol.* Oct. 2017;69(10):1969-1977.
17. WASAN S., S. ZULLOW, A. BERG, A. CHEIFETZ, L. GANLEYLEAL, F. FARRAYE. Herpes

zoster vaccine response in inflammatory bowel disease patients on low-dose immunosuppression. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1391.

18. WASAN S., A. BERG, Y. LIANG, L. GANLEYLEAL, F. FARRAYE. Immune response and safety of herpes zoster vaccine in IBD patients on methotrexate or thiopurines. Rapport présenté à : *American Journal of Gastroenterology.* Conférence : 77th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology. Conference Publication, 2012; Las Vegas, NV États-Unis.
19. MACINTYRE C., T. EGERTON, M. MCCAUGHEY, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults >=60 years old. *Human Vaccines*. 2010;6:894.
20. LEVIN M., U. BUCHWALD, J. GARDNER, et al. Immunogenicity and safety of zoster vaccine live administered with quadrivalent influenza virus vaccine. *Vaccine*. Janv. 2018;36(1):179-185.
21. PAUKSENS K., S. VOLPE, T. SCHWARTZ, et al. Persistence of Immune Response to an Adjuvanted Varicella-Zoster Virus Subunit Candidate Vaccine for up to Year 9 in Older Adults. Rapport présenté à : IDWeek MC 2017, 2017; San Diego.
22. CHLIBEK R., K. PAUKSENS, L. ROMBO, et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*. 2016;34:863.
23. GODEAUX O., M. KOVAC, D. SHU, 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. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017.
24. LEROUX-ROELS I., G. LEROUX-ROELS, F. CLEMENT, 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 InfectDis.* 2012;206(8):1280.
25. GRUPPING K., L. CAMPORA, T. HEINEMAN, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults Previously Vaccinated with a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine: A Phase III, Group-Matched, Clinical Trial. Rapport présenté à : IDWeek MC 2017, 2017; San Diego.
26. BERKOWITZ E., G. MOYLE, H. STELLBRINK, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: A phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2015;211(8):1279.
27. STADMAUER E., K. SULLIVAN, F. MARTY, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124(19).
28. OOSTVOGELS L. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in Adults with Hematologic Malignancies: A Phase III, Randomized Clinical Trial. Rapport présenté à : IDWeek MC 2017, 2017; San Diego.
29. VINK P. Immunogenicity and Safety of a Candidate Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine (HZ/su) in Adults Post Renal Transplant: a Phase III Randomized Clinical Trial. Rapport présenté à : IDWeek MC 2017, 2017; SanDiego.
30. VINK P. Immunogenicity and Safety of a Candidate Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Adults with Solid Tumors Vaccinated Before or During Immunosuppressive Chemotherapy Treatment: A Phase II/III, Randomized Clinical Trial. Rapport présenté à : IDWeek MC 2017, 2017; San Diego.
31. SCHWARZ T., N. AGGARWAL, B. MOECKESCh, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered with Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis.* 2017;216(11):1352-61.

32. WEINBERG A., M. JOHNSON, M. KROEHL, N. LANG, D. REINHOLD, M. LEVIN. A comparison of the immunogenicity of a live attenuated herpes zoster vaccine (ZV) and the recombinant gE/AS01B candidate vaccine in older adults. *J immunol*. Mai 2017.
33. BEALS C., R. RAILKAR, A. SCHAEFFER, et al. Immune response and reactogenicity of intradermal administration versus subcutaneous administration of varicella-zoster virus vaccine: an exploratory, randomised, partly blinded trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(8).
34. DIEZ-DOMINGO J., M. KOVAC, T. VESIKARI, et al. Efficacy and immunogenicity of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in older adults in Europe: Results from the ZOE-50 and ZOE-70 efficacy studies. Rapport présenté à : 12th International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, EUGMS 2016. 7 (pp S172); Elsevier Masson SAS, 2016; Portugal.
35. VERMEULEN, JOOST N., M. JOEP, Stephen K. TYRING, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults >=60 years of age. *Vaccine*. 2012;30(5):904.
36. VESIKARI T., R. HARDT, H. RUMKE, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (ZostavaxR) in individuals aged >= 70 years: A randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013;9(4):858.
37. WEINBERG A., K. SCHMADER, L. PANG, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of zoster vaccine (ZV) compared with ZV administered for the 1st time to elderly individuals. Rapport présenté à : *Journal of the American Geriatrics Society*. Conférence : 2015 Annual Scientific Meeting of the American Geriatrics Society, 2015; National Harbor, MD États-Unis.
38. LEVIN M., K. SCHMADER, J. GNANN, et al. Varicella-zoster virus-specific antibody responses in 50-59-year-old recipients of zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2013;208:1386.
39. DIEZ-DOMINGO J., T. WEINKE, J. GARCIA DE LOMAS, 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*. 2015;33(6):789.
40. GILDERMAN L., J. LAWLESS, T. NOLEN, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2008;15(2):314.
41. ARNOU R., A. FIQUET, S. THOMAS, C. SADORGE. Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX approaching expiry potency in individuals aged >=50 years. *Hum vaccin*. 2011;10(7):1060.
42. CHOI W., J. CHOI, J. CHOI, et al. Immunogenicity and Safety of a Live Attenuated Zoster Vaccine (ZOSTAVAXTM) in Korean Adults. *J Korean Med Sci.* 2016;31(1):13.
43. YAO C., L. CHEN, K. HUANG. The immunogenicity and safety of zoster vaccine in Taiwanese adults. *Vaccine*. 2015;33(13):1515.
44. LAING K., R. RUSSELL, L. DONG, et al. Zoster Vaccination Increases the Breadth of CD4+ T Cells Responsive to Varicella Zoster Virus. *J Infect Dis.* 2015;212:1022.
45. PATTERSONBARLETT J., M. LEVIN, N. LANG, F. SCHODEL, R. VESSEY, A. WEINBERG. Phenotypic and functional characterization of ex vivo T cell responses to the live attenuated herpes zoster vaccine. *Vaccine*. 2007;25(41):7087.
46. QI Q., M. CAVANAGH, S. LE SAUX, et al. Defective T Memory Cell Differentiation after Varicella Zoster Vaccination in Older Individuals. *PLoS Pathogens*. 2016;12(10).

47. SEI J., K. COX, S. DUBEY, J. ANTONELLO, K. VORA. Cell-mediated immune responses to ZOSTAVAX are characterized by a boost in polyfunctional central memory Tcells (VAC4P.1115). Rapport présenté à : Conférence : 102nd Annual Meeting of the American Association of Immunologists, IMMUNOLOGY 2015., 2015; New Orleans, LA États-Unis.
48. SULLIVAN N., M. MCCAUSLAND, C. CHIU, et al. Antigen-specific T cell and B cell responses to the herpes zoster vaccine Zostavax in the young and elderly. (P6330). Rapport présenté à : RÉSUMÉ DE CONFÉRENCE; date de publication : 1er mai 2013; Entry Week: 201300; information sur la conférence : 100th Annual Meeting of the American Association of Immunologist, IMMUNOLOGY 2013. Droit d'auteur 2013 Elsevier B.V., tous droits réservés, 2013; Honolulu, HI États-Unis.
49. MACALADAD N., T. MARCANO, M. GUZMAN, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine*. 2007;25:2139.
50. WINSTON D., K. MULLANE, M. BOECKH, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZV_{HT}) in adults with allogeneic or autologous hematopoietic stem-cell transplants (HCT). Rapport présenté à : 2011 BMT Tandem Meetings., 2011; Honolulu, HI États-Unis.
51. HATA A., F. INOUE, M. YAMASAKI, et al. Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus. *J Infect Dis.* 2013;67(3):215.
52. KHO M., W. WEIMAR, M. BOERVERSCHRAGEN, A. VAN DER EIJK, N. VAN BESOUW. One year post VZV booster: Still equal response in renal transplant recipients compared to healthy persons. Rapport présenté à : RÉSUMÉ DE CONFÉRENCE; date de publication : juin 2016; numéro de registre CAS : 97794-27-9 (immunoglobuline G); Entry Week: 201600; information sur la conférence : 16th American Transplant Congress, ATC 2016; droit d'auteur 2016 Elsevier B.V., tous droits réservés, 2016; États-Unis.
53. IRWIN M., M. LEVIN, M. LAUDENSLAGER, et al. Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(8):1085.
54. CHLIBEK R., J.BAYAS, H. COLLINS, et al. Safety and immunogenicity of an ASO1 - adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults >=50 years of age. *J Infect Dis.* Déc. 2013;208(12):1953.
55. VINK P., M. SHIRAMOTO, M. OGAWA, et al. Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged >=50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017;13(3):574.
56. LAL H., T. ZAHAF, T. HEINEMAN. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): A phase-I, open-label study in Japanese adults. Rapport présenté à : Landes Bioscience, Human Vaccines and Immunotherapeutics. 9 (7) (pp 1425-1429), 2013., 2013; 1806 Rio Grande, Austin TX 78701, États-Unis.

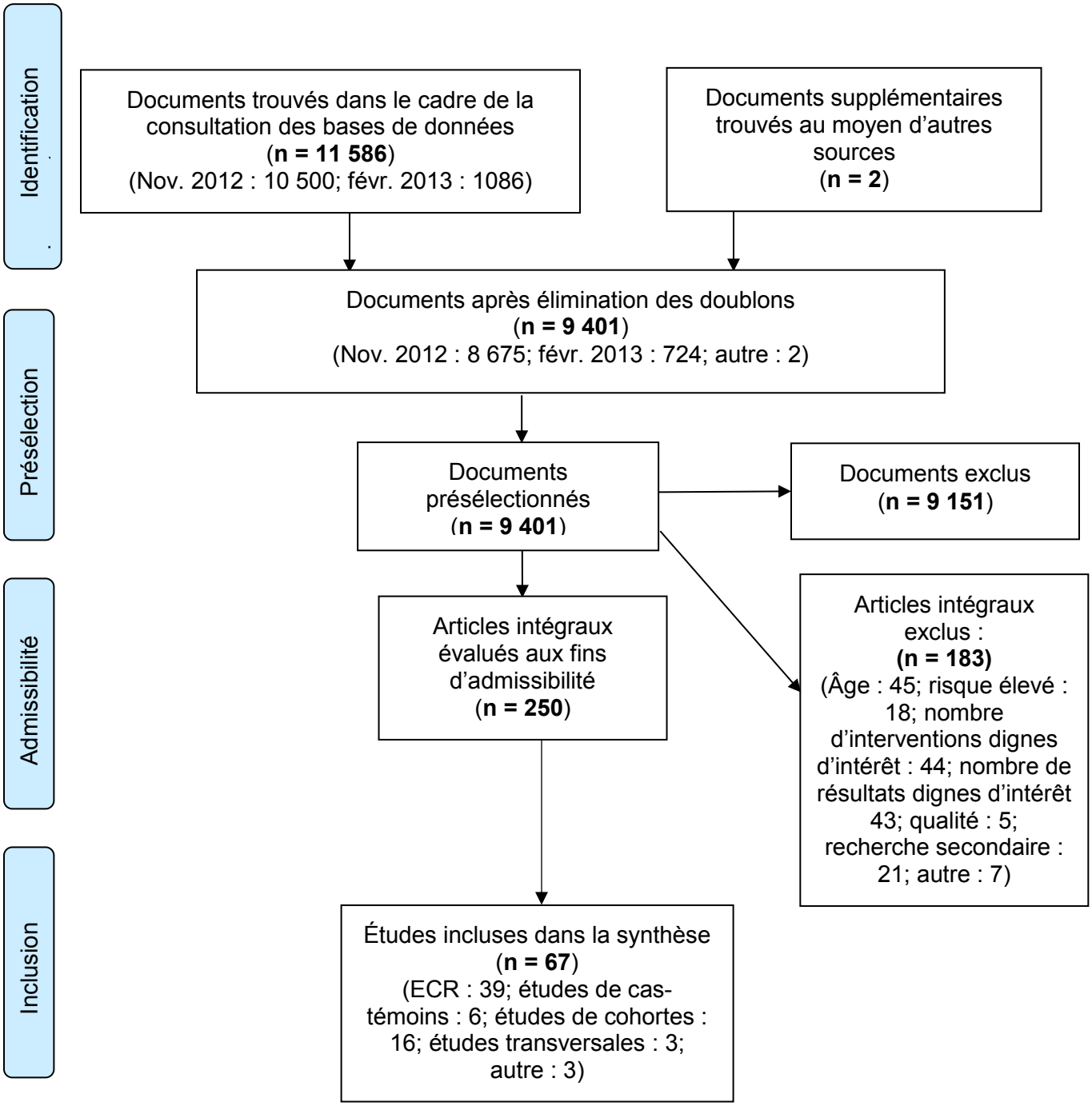
Annexe A : Stratégie de recherche et résultats

Base de données		Web of Science	Medline	EMBASE
MOTS-CLÉS ET LIMITES	**Maladie**	influenza OR flu OR h1n1	influenza.mp. or exp Influenza, Human/	influenza.mp. or exp influenza/
		AND	AND	AND
	Inter-ventions	vaccin* OR immuni* OR innocul*	influenza vaccine.mp. or exp Influenza Vaccines/	vaccine.mp. or exp vaccine/
		AND	AND	AND
	Résultats	effective* OR efficacy OR outcome OR response OR haemagglutinin OR antibod* OR safety OR adverse event OR side effect OR precaution OR tolerability OR tolerance OR toxicity OR Guillain Barre OR neurologic OR Bell's palsy OR contraindication OR signal OR complication OR undesirable effect OR failure OR mortality OR death OR hospital*	[(vaccin* or immuni* or innocul*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]] OR [(effective* or efficac* or outcome or response or hemagglutinin).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] OR (safety or adverse or side effect or precaution or tolera* or toxicity or guillain barre or neurologic* or signal or contraindicat* or complication or undesirable or fail* or mortality or death or hospital*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]	(vaccin* or immun* or inoculat*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] OR (effective* or efficac* or outcome or response or hemagglutinin or haemagglutinin or antibod*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] OR (safety or adverse or side effect or precaution or toler* or toxicity or Guillain Barre or contraindicat* or signal or neurologic* or Bells palsy or complication or undesirable effect or fail* or mortality or death or hospital*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
		OR	OR	OR

Base de données		Web of Science	Medline	EMBASE
		concomitant OR parallel OR concurrent OR collateral OR joint OR coincident	(concomitant or parallel or concurrent or collateral or joint or coincident).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] OR antibod*.mp. or exp Antibodies/ or exp Antibodies, Monoclonal/	(concomitant or parallel or concurrent or collateral or joint or coincident).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
	AND		AND	AND
	Popula-tion	human*	Limit to humans and "all adult (19 plus years)"	Limit to human and adult 18 to 64 years
	AND		AND	AND
	Période[a]	2000-01-01 to 2013-02-05	Limit to 2000-Current (February 5, 2013)	Limit to 2000-Current (February 5, 2013)

Bases de données du Web of Science interrogées = SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH. 1) Le 9 novembre 2012 avec la période suivante : du 1er janvier 2000 au 9 novembre 2012 [Web of Science] et de 2000 à aujourd'hui [Medline et EMBASE]. 2) Le 5 février 2013 avec la période suivante : du 9 novembre 2012 au 5 février 2013 [Web of Science] et de 2012 à aujourd'hui [Medline et EMBASE].

Annexe B : Organigramme



Annexe C : Niveau des données probantes selon la méthodologie de recherche et cote de qualité (validité interne) des données

Tableau 1. Classement des études individuelles : Niveau de données probantes selon la méthodologie de recherche

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais contrôlés randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 2. Classement des études individuelles : Cote de qualité (validité interne) des données probantes

Cote de qualité	Description
Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la méthodologie*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins l'un des critères relatifs à la méthodologie*, mais ne comporte aucune « lacune fatale » connue.
Faible	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui accuse au moins une « lacune fatale » relative à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que ses résultats sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH et al.« Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ».Am J Prev Med 2001;20:21-35.

Annexe D : Résumé des données probantes liées à l'immunogénicité des vaccins contre le zona

Études des vaccins à virus vivant dans la population générale (n=22)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Gilbert et al, 2014[6]	Zostavax chez des personnes de 50 à 59 ans	Essai clinique à répartition aléatoire et comparatif (sous-groupe de l'essai ZEST) afin d'évaluer les corrélats de protection	n=2 491 n=1 218 (groupe du vaccin) n=1 273 (groupe du placebo)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à six semaines. La MGT des anticorps dans le groupe du vaccin est passée de 284 (IC de 95 % 267, 303) à 662 (IC de 95 % 627, 698); le FAMG d'anticorps était de 2,31 (IC de 95 % 2,20; 2,43). La MGT et le FAMG étaient les mêmes dans le groupe du placebo.	Niveau I	Bonne
Levin et al, 2013[38]	Zostavax chez des personnes de 50 à 59 ans	Étude multicentrique à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	n=2 269 (sous-groupe de l'essai sur l'efficacité du vaccin n=22 439) n=1 136 (groupe du vaccin) n=1 133 (groupe du placebo)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à six semaines. La MGT est passée de 293,1 à 660,0 du début de l'étude à la 6e semaine dans le groupe du vaccin; le FAMG était de 2,31 alors que les anticorps étaient les mêmes dans le groupe du placebo.	Niveau I	Bonne
Levin et al, 2008[5]	Zostavax à des personnes de 60 ans et plus	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo et à double insu Denver et San Diego	n=1 395 (sous-groupe de SPS n=38 546) n=691 (groupe du vaccin) n=704 (groupe	IMC : Essai sur la FCR et les CFT (IFN-gamma) à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude, à la 6e semaine et aux années 1, 2 et 3. Immunité humorale : Anticorps contre le VVZ à l'aide du test gpELISA mesurés au début de l'étude, à la 6e semaine, et aux années 1, 2 et	Niveau I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			contrôle)	3. L'IMC (deux mesures) et l'immunité humorale étaient plus élevées chez les personnes ayant reçu le vaccin, un effet qui a perduré jusqu'à trois ans. Les MGT de la FCR et des CFT et les anticorps contre le VVZ ont atteint un sommet à six semaines et ont diminué par la suite.		
Vermeulen et al, 2012[35]	Zostavax à des personnes de 60 ans et plus	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo et à double insu	n=210 (tous ayant ≥60 ans) n=104 (2 doses de Zostavax à six semaines d'intervalle) n=105 (placebo)	IMC : Les CFT à IFN-gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude, et deux et six semaines après chaque dose et six mois après la vaccination. Les MGC étaient plus élevées dans le groupe du vaccin et ont atteint un sommet deux semaines après la première vaccination; six mois après la 2e vaccination, les MGC étaient plus élevées qu'au début de l'étude, mais inférieures aux plus hauts niveaux. Immunité humorale : Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à deux et six semaines après l'immunisation. Les anticorps contre le VVZ étaient plus élevés dans le groupe du vaccin et ont atteint un sommet deux semaines après la première vaccination. En général, une seconde dose de Zostavax n'a pas renforcé l'immunité contre le VVZ.	Niveau I	Bonne
Weinberg et al, 2009[7]	Zostavax	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec	n=2 343 (de l'essai SPS)	L'IMC (IFN-gamma à l'aide du test ELISPOT) correspondait aux taux de morbidité du zona	Niveau I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		placebo et à double insu	n=981 (aux prises avec le zona) n=1 362 (exempt de zona)	alors que l'immunité humorale (anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA) ne correspondait pas aussi fortement avec la morbidité.		
Beals et al, 2016[33]	Zostavax (en plusieurs doses par voie intradermique et par voie SC)	Étude à groupe témoin positif, à répartition aléatoire et partiellement à l'insu (des placebos ont été administrés de manière concomitante) 3 cliniques au Colorado et en Floride	n=223 6 groupes (pleine dose et 1/3 dose par voie SC; pleine dose, 1/3 dose, 1/10 dose et 1/27 dose par voie intradermique) ≥ 50 personnes ayant des antécédents de varicelle ou résidant depuis au moins 30 ans dans un pays où la varicelle est endémique	Anticorps contre le VVZ (MGT mesurée à l'aide du test gpELISA, MGC mesurée à l'aide du test ELISPOT) avant la vaccination et six semaines et 18 mois après la vaccination. La pleine dose administrée par voie SC a entraîné un FAMG de 1,74 (IC 90 % 1,48; 2,04) après six semaines comparativement à 3,25 (IC de 90 % 2,68; 3,94) pour la dose par voie intradermique. Le FAMG s'est poursuivi à 18 mois pour les personnes ayant reçu le vaccin par voie intradermique, mais pas pour celles ayant reçu le vaccin par voie SC.	Niveau I	Passable (aucun groupe contrôle n'ayant pas reçu le vaccin, déséquilibre dans la répartition des sexes dans certains groupes)
Diez-Domingo et al, 2015[39]	Zostavax (administré par voie SC et par voie IM)	Essai ouvert de non-infériorité en Allemagne et en Espagne	n=354 n=177 (groupe du vaccin par voie IM) n=177 (groupe du vaccin par voie SC)	IMC : Test ELISPOT pour un sous-groupe de participants au début de l'étude et quatre semaines après la vaccination. L'IMC était comparable entre les deux groupes (voie IM et voie SC). Immunité humorale : Les titres des anticorps contre le VVZ mesurés pour tous les participants au début de l'étude et	Niveau I	Passable (aucun groupe contrôle n'ayant pas reçu le vaccin, l'IMC a été mesurée seulement

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				quatre semaines après la vaccination. L'immunité humorale était comparable entre les deux groupes.		pour un sous-groupe de la population étudiée)
Gilderman et al, 2008[40]	Zostavax (stable au réfrigérateur comparativement à la formule congelée)	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif et à double insu	n=368 (groupe initial) n=182 (vaccin réfrigéré) n=185 (vaccin congelé)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à 28 jours. La MGT et le FAMG pour les formules réfrigérées et congelées étaient semblables.	Niveau I	Passable (pour le groupe contrôle sans vaccin)
Sutradhar et al, 2009[8]	Zostavax	Essai clinique à répartition aléatoire et à double insu	n=1 122 (de deux essais multicentriques distincts) n=389 (50 à 59 ans) n=733 (≥60 ans)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à quatre semaines. Les MGT et les FAMG étaient plus élevés dans les deux groupes après la vaccination, mais légèrement plus élevés au sein du groupe des personnes de 50 à 59 ans – si l'on ajuste pour les titres avant la vaccination, le ratio du FAMG pour les personnes de 50 à 59 ans comparativement aux personnes de ≥60 ans était de 1,13 (IC de 95 %, 1,02; 1,25).	Niveau I	Passable (aucun groupe contrôle n'ayant pas reçu le vaccin)
Vesikari et al, 2013 [36]	Zostavax (1 dose et 2 doses à 0 et 1 mois ou 0 et 3 mois)	Essai ouvert en phase 3, à répartition aléatoire	n=759 (tous ≥70 ans) n=243 (1 dose) n=203 (2 doses à un mois d'intervalle)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et quatre semaines après la première et la seconde dose et à 12 mois après la dernière dose. Les MGC étaient semblables entre la première et la seconde dose en tout temps.	Niveau I	Passable (aucun groupe contrôle n'ayant pas reçu le vaccin)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			n=198 (2 doses à trois mois d'intervalle)			
Levin et al, 2016[10]	Zostavax (seconde dose administrée 10 ans après la première dose)	Étude comparative non aléatoire	n=600 n=201 (dose préalable de Zostavax, ≥70 ans) n=199 (aucune dose préalable de Zostavax, ≥70 ans) n=100 (aucune dose préalable de Zostavax, 60 à 70 ans) n=100 (aucune dose préalable de Zostavax, 50 à 60 ans)	IMC : Les CFT (IFN-gamma et IL-2) à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude et aux semaines 1, 6 et 52. Les CFT étaient considérablement plus élevées au début de l'étude et jusqu'à 52 semaines après la 2e vaccination pour les personnes qui avaient reçu au préalable une dose comparativement aux autres groupes, ce qui suggère un effet résiduel de l'IMC qui est accru par la seconde dose. Immunité humorale : Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et aux semaines 1, 6 et 52. Tous les groupes ont développé une hausse des MGT à la première semaine, atteignant un sommet à la 6e semaine, alors qu'à la 52e semaine, les MGT n'étaient pas beaucoup plus élevées qu'au début de l'étude. En général, les niveaux d'IMC et d'immunité humorale au début de l'étude étaient plus élevés chez les plus jeunes personnes.	Niveau II-1	Passable (pas de répartition aléatoire, les mesures de résultats n'ont pas toutes été comparées)
Arnou et al, 2011[41]	Zostavax (une dose)	Étude ouverte en phase IV et non aléatoire du Zostavax dans les six mois précédant la date de péremption	n=96 n=50 entre 50 et 59 ans; n=46 ≥ 60 ans	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA avant la vaccination et de 28 à 35 jours après la vaccination. Le FAMG pour le groupe des 50 à 59 ans était de 3,9 (IC de 95 %, 3,0; 5,1) comparativement	Niveau II-2	Faible (pas de groupe contrôle, les caractéristiques des patients n'ont

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		6 centres en France		à 2,6 (IC de 95 %, 2,0; 3,4).		pas été signalées, aucune description de l'abandon)
Choi et al, 2016 [42]	Zostavax (une dose) à des adultes coréens	Étude ouverte en phase 4, un seul groupe	n=180	La MGT et le FAMG des anticorps contre le VVZ au début de l'étude et à quatre semaines. La MGT est passée de 66,9 au début de l'étude (IC de 95 %, 59,2; 75,5) à 185,4 (IC de 95 %,167,0; 205,9), représentant un FAMG de 2,8 (IC de 95 %, 2,3 à 3,1). Le FAMG pour le groupe des ≥60 ans était de 2,6 alors qu'il était de 2,9 pour les 50 à 59 ans.	Niveau II-2	Faible (pas de groupe contrôle, déviation du protocole pour 14 ou 7,8 % des sujets)
Laing et al, 2015[44]	Zostavax	Cohorte	n=12	L'importance et l'ampleur de la réponse des cellules T CD4+ au début de l'étude et aux semaines 2, 4 et 26 après la vaccination. La vaccination a essentiellement augmenté l'importance (2,3 fois) et l'ampleur (4,2 fois) des cellules CD4+ au premier mois, bien que les niveaux aient chuté avant le 6e mois.	Niveau II-2	Faible (non aléatoire, échantillon de petite taille)
Macaladad et al, 2007[49]	Zostavax à des adultes séronégatifs et séropositifs (niveau faible)	Étude de cohorte (conçue au départ comme une étude contrôlée à répartition aléatoire, mais la participation était trop faible)	n=21 (adultes ≥ 30 ans) n=18 (groupe du vaccin) n=3 (groupe du placebo)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à six semaines. La réponse des anticorps était plus élevée dans le groupe du vaccin comparativement au groupe du placebo, mais plus élevée chez les adultes séropositifs (niveau faible) (MGT=25,7 unités/mL) que chez les adultes séronégatifs (MGT=12,0 unités/mL).	Niveau II-2	Faible (échantillon de petite taille, très petit groupe contrôle)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Patterson-Bartlett et al, 2007[45]	Zostavax	Étude de cohorte pour la caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules T	n=25 (20 d'entre eux ont ≥ 60 ans.) n=10 (groupe du vaccin) n=10 (groupe du placebo) n=5 (jeunes adultes servant de témoins)	Le vaccin a permis d'accroître considérablement le nombre de cellules Th1 propres au VVZ, de mémoire, effectrices précoces et les cellules T cutanées portant un récepteur.	Niveau II-2	Faible
Qi et al, 2016[46]	Zostavax	Étude de cohorte visant à évaluer la différenciation cellulaire des cellules T de mémoire défectueuses	n=39	IFN-gamma à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude, et aux jours 8, 14 et 28 après la vaccination et anticorps contre le VVZ à l'aide du test ELISA au début de l'étude et 28 jours après la vaccination. Les cellules T IFN-gamma ont atteint un sommet, soit un niveau de 10 fois supérieur à celui du début de l'étude entre le 8e et le 14e jour et a chuté à un niveau de trois fois supérieur à celui du début de l'étude au jour 28; la corrélation entre les augmentations des anticorps contre le VVZ et la fréquence des cellules T n'est pas significative, ce qui suggère que ces réponses sont indépendantes.	Niveau II-2	Faible
Sei et al, 2015[47]	Zostavax	Étude de cohorte visant à évaluer l'ampleur, l'importance et la qualité de la réponse ex vivo des cellules CD4+ et CD8+	n=21	Les réponses de plusieurs antigènes à plusieurs types de cellules T ont été évaluées. Les auteurs supposent qu'une augmentation des cellules CD4+ polyfonctionnelles et des cellules CD8+ propres au ORF9 contribuent à l'efficacité.	Niveau II-2	Faible

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Weinberg et al, 2017[9]	Zostavax	Étude de cohorte visant à évaluer les différences dans la réponse immunitaire chez les adultes plus jeunes et les adultes plus âgés	n=58 n=25 (25 à 40 ans) n=33 (60 à 80 ans)	Les adultes plus âgés semblent avoir une proportion plus élevée de cellules T propres au VVZ sénescentes et épuisées, ce qui mène à une faible réponse globale de l'effecteur en cas de VVZ.	Niveau II-2	Faible
Yao et al, 2015[43]	Zostavax à des adultes taïwanais	Étude de cohorte	n=150	Les anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA étaient plus élevés quatre semaines après la vaccination, avec un FAMG de 3,05 (IC de 95 %, 2,6; 3,6).	Niveau II-2	Faible
Sullivan et al, 2013[48]	Zostavax	Étude de cohorte comparant la prolifération des cellules B et T chez les jeunes personnes et les personnes âgées	n=39 n=16 (25 à 40 ans) n=23 (60 à 79 ans)	Il y a eu une hausse passagère de la prolifération des cellules B dans les deux groupes, mais une réduction importante dans le groupe des personnes âgées. Il n'y avait aucune différence dans la prolifération des cellules T CD4+ ou CD8+ entre les jeunes et les personnes âgées.	Niveau II-2	S.O. en attente des méthodes complètes
Weinberg et al, 2015 [résumé][37]	Zostavax	Étude de cohorte	n=400 (tous ≥70 ans) n=201 (Zostavax ≥10 ans au préalable) n=199 (pas reçu de Zostavax au préalable)	Les anticorps contre le VVZ ont augmenté après la vaccination et les MGC étaient semblables dans les deux groupes. Le nombre de cellules IFN-gamma était plus élevé que dans le groupe qui avait été vacciné à la 6e semaine (réponse maximale) et à la première année.	Niveau II-2	S.O. en attente des méthodes complètes

Études des vaccins à virus vivant chez les populations immunodéprimées (n=12)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Mullane et al, 2013[13]	ZV_{HT} administré quatre fois à 30 jours d'intervalle dans les populations ayant une tumeur solide maligne, une hémopathie maligne, le VIH avec CD4<200, une autogreffe ou allogreffe de CSH	Étude multicentrique à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	n=262 (groupe du vaccin) n=79 (groupe du placebo)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA et IFN-gamma mesurés à l'aide du test ELISPOT avant la vaccination et 28 jours après quatre doses. Le FAMG pour les anticorps contre le VVZ est passé de 0,9 à 2,4 selon le type d'immunosuppression; pour les patients d'autogreffe ou l'allogreffe de CSH, il n'y avait aucun changement dans le FAMG pour les anticorps contre le VVZ. Le FAMG pour les cellules IFN-gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT est passé de 0,2 à 9,0 selon le type d'immunosuppression; pour les patients d'allogreffe, il y avait une diminution importante de le FAMG pour les cellules IFN-gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT.	Niveau I	Bonne
Russell et al, 2015[11]	Zostavax à des patients prenant des corticostéroïdes pour un traitement d'entretien ou de manière chronique	Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo	n=314 (groupe initial, adultes ≥60 ans) n=206 (groupe du VVZ) n=101 (groupe du placebo)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à six semaines. Le FAMG dans le groupe du vaccin était de 2,3 (IC de 95 %, 2,0; 2,7), ce qui est plus élevé que le FAMG du groupe du placebo qui était de 1,1 (IC de 95 %, 1,0; 1,2).	Niveau I	Bonne
Winthrop et al, 2017[16]	Zostavax à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde prenant du	Essai comparatif à répartition aléatoire	n=112 n=55 (groupe du tofacitinib commencé	L'IMC et l'immunité humorale étaient toutes deux semblables chez les personnes ayant reçu le tofacitinib et celles ayant reçu le placebo six semaines après la vaccination : le FAMG pour les anticorps contre le VVZ était	Niveau I	Passable (aucun groupe contrôle n'ayant pas

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	méthotrexate avec ou sans tofacitinib		deux semaines après la vaccination) n=57 (groupe sans tofacitinib)	de 2,11 dans le groupe du tofacitinib comparativement à 1,74 dans le groupe du placebo alors que le FAMG pour les CFT IFN-gamma était de 1,50 dans le groupe tofacitinib comparativement à 1,29 dans le groupe du placebo. L'importance de la réponse humorale était comparable à celle observée chez les patients sans polyarthrite rhumatoïde alors que la réponse de l'IMC était légèrement moins élevée que chez les patients sans polyarthrite rhumatoïde.		reçu le vaccin, échantillon de petite taille)
Camacho et al, 2010 [résumé][14]	ZV_{HT} administré quatre fois à 30 jours d'intervalle à des adultes atteints d'affections hématologiques malignes	Étude en phase I à répartition aléatoire, comparative avec placebo et à double insu	n=80 n=61 ont reçu le ZV_{HT} n=19 ont reçu le placebo	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA et IFN-gamma mesurés à l'aide du test ELISPOT avant la vaccination et 28 jours après quatre doses. Le FAMG pour les anticorps contre le VVZ était de 1,3 (IC de 90 %, 1,1; 1,5) et 2,2 (IC de 90 %, 1,4; 3,5) pour les IFN-gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT.	Niveau I	S.O. en attente des méthodes complètes
McAdam et al, 2013 [résumé][12]	Vaccin du VVZ inactivé - ZV_{in} (4 doses, à 30 jours d'intervalle) chez les patients aux prises avec une maladie auto-immune et prenant, ou non, des produits biologiques	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo et à double insu	n~340 n~180 (ZV_{in} à des niveaux plus faibles d'Ag) n~100 (ZV_{in} à des niveaux plus élevés d'Ag) n~60 (placebo)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA et IFN-gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude, après la 2e dose (la moitié des patients), la 3e dose (l'autre moitié des patients) et quatre semaines après la dernière dose. À 28 jours, il y avait des augmentations importantes sur le plan statistique pour les essais à l'aide du test gpELISA (FAMG 1,57) et du test ELISPOT (FAMG 2,01).	Niveau 1	S.O. en attente des méthodes complètes

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Winston et al, 2011 [résumé][50]	Vaccin contre le zona traité à la chaleur (ZV_{HT}) à des patients ayant eu une autogreffe ou allogreffe de CSH	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo et à double insu	n=100 n=40 (groupe de patients ayant eu une allogreffe et le vaccin) n=10 (groupe de patients ayant eu une allogreffe et n'ayant pas reçu le vaccin) n=40 (groupe de patients ayant eu une autogreffe et le vaccin) n=10 (groupe de patients ayant eu une autogreffe et n'ayant pas reçu le vaccin)	L'immunité humorale mesurée par les anticorps contre le VVZ a chuté chez les patients ayant eu une autogreffe ou allogreffe de CSH. L'IMC mesurée par la réponse IFN-gamma a été induite chez les patients ayant eu une autogreffe (FAMG 7,6 après la 4e dose), mais non chez les patients ayant eu une allogreffe (FAMG 0,2 après la 4e dose).	Niveau I	S.O. en attente des méthodes complètes
Wasan et al, 2016[17]	Zostavax à des patients atteints de MICI prenant des immunomodu-lateurs à faible dose ou 5-ASA ou ne subissant aucun traitement	Étude de cohorte composée de patients immunodéprimés et autres	n=39 n=14 (patients immunodéprimés – faible dose d'immunomo-dulateurs) n=25 (patients non immunodéprimés – 5-ASA ou aucun traitement)	Les patients immunodéprimés avaient une plus faible réponse immunitaire (IMC et humorale) comparativement aux patients non immunodéprimés, mais leur réponse était encore significative à deux et six semaines suivant la vaccination.	Niveau II-2	Passable (groupe contrôle, mais échantillon de petite taille et non aléatoire)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Hata et al, 2013[51]	Zostavax à des patients aux prises avec le diabète sucré	Étude de cohorte	n=20 n=10 (volontaires en santé) n=10 (patients diabétiques)	IMC : IFN-gamma à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude et aux 3e et 6e mois. Les ratios de CFT à six mois comparativement au début de l'étude étaient de 2,3 pour les patients diabétiques et de 3,3 pour les volontaires en santé (aucune différence significative). Immunité humorale : Anticorps mesurés à l'aide du test d'hémagluttination d'immunoadhérence au début de l'étude et aux 3e et 6e mois. Aucune différence significative dans les titres d'anticorps à six mois entre les deux groupes.	Niveau II-2	Faible (essai non aléatoire, échantillon de petite taille)
Irwin et al, 2013[53]	Zostavax à des patients ayant un trouble dépressif majeur	Étude de cohorte	n=92 (sous-groupe de la population de l'étude SPS) n=40 (échantillon de patients ayant un trouble dépressif majeur stratifié selon les personnes qui prennent des antidépresseurs et celles qui n'en prennent pas) n=52 (personnes jamais atteintes de troubles liés à la santé mentale)	IMC : VVZ mesurée à l'aide de la FCR et IFN-gamma mesurées à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude et aux semaines 6, 52 et 104. Chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur qui ont subi un traitement, les niveaux de la FCR-VVZ à six semaines étaient semblables aux personnes sans troubles liés à la santé mentale; chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur mais non traités, la FCR-VVZ à six semaines était la même qu'au début de l'étude; aucune différence significative dans les niveaux IFN-gamma dans le temps et les groupes d'âge. Immunité humorale : Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et aux semaines 6, 52 et 104. Aucune différence significative dans les niveaux d'anticorps contre le VVZ dans le	Niveau II-2	Faible (non aléatoire, signalement des résultats non clair, 12 personnes sur les 52 sélectionnées au départ dans le groupe des personnes ayant un trouble dépressif majeur ont refusé de participer)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				temps et les groupes d'âge.		
Parrino et al, 2017[15]	Vaccin contre le zona inactivé (ZV_{in} administré en quatre doses) à des patients atteints d'hémopathie maligne avec un traitement d'anticorps monoclonaux anti-CD20	Étude ouverte en phase 1, un seul groupe	n=80 (adultes ≥ 18 ans)	Les cellules IFN-gamma propres au VVZ mesurées à l'aide du test ELISPOT au début de l'étude et de 28 à 35 jours après la 4e dose. Le FAMG de 28 à 35 jours après la 4e dose était de 4,34 (IC de 90 %, 3,0; 6,2).	Niveau II-2	Faible (aucun groupe contrôle)
Kho et al, 2016 [résumé][52]	Zostavax à des patients atteints de maladie rénale en phase terminale en attente d'une transplantation	Étude de cohorte	n=53 n=26 (patients atteints de maladie rénale en phase terminale) n=27 (donneurs rénaux ayant le même sexe et âge)	Les titres IgG propres au VVZ mesurés au début de l'étude et aux premier, 3e et 12e mois après la vaccination. Les titres IgG chez les patients atteints de maladie rénale en phase terminale et les participants du groupe contrôle étaient comparables et plus élevés à tout moment après le début de l'étude.	Niveau II-2	S.O. en attente des méthodes complètes
Wasan et al, 2012[18]	Zostavax à des patients atteints de MICI prenant de la méthrotrexate ou des thiopurines	Étude de cohorte de patients de ≥50 ans	n=17 n=8 (traitement immunosup-presseur à faible dose) n=9 (sans traitement immunosup-presseur)	Les patients immunocompétents atteints de MICI manifestaient une réponse humorale et de l'IMC significative, alors que les patients immunodéprimés ne manifestaient pas une telle réponse humorale, mais une réponse de l'IMC importante bien que réduite.	Niveau II-2	S.O. en attente des méthodes complètes

Études de vaccins à sous-unités contre le zona (VRZ) dans la population générale (n=9)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Chlibek et al, 2013[54]	VRZ (deux doses de 50 µg à deux mois d'intervalle avec des quantités et types d'adjuvants différents)	Essai en phase 2 à répartition aléatoire et comparatif République tchèque, Espagne, É.-U.	n=410 (groupe initial) n=150 (VRZ + $AS01_B$) n=149 (VRZ + $ASO1_E$) n=73 (VRZ + solution saline) n=38 (seulement solution saline)	IMC : Cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude et aux premier et 3e mois. La réponse était plus forte chez les patients ayant reçu le $AS01_B$, puis chez ceux ayant reçu le $AS01_E$, et les patients n'ayant reçu que la solution saline. Immunité humorale : Sérum anti-gE et anticorps contre le VVZ au début de l'étude et aux premier et 3e mois. La réponse était plus forte chez les patients ayant reçu le $AS01_B$, puis chez ceux ayant reçu le $AS01_E$, et les patients n'ayant reçu que la solution saline. Une immunogénicité semblable a été remarquée chez les groupes de personnes de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans, et de ≥70 ans pour les personnes ayant reçu le $AS01_B$.	Niveau I	Bonne
Leroux-Roels et al, 2012[24]	VRZ (deux doses à deux mois d'intervalle), Varilrix (deux doses à deux mois d'intervalle), ou les deux	Étude ouverte, en phase 1/2, à répartition aléatoire, en groupes parallèles Belgique	n=155 n=135 (50 à 70 ans) – 45 dans chacun des groupes VRZ, Varilrix et VRZ + Varilrix n=20 (18 à 30 ans) – 10 dans chacun	IMC : Cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs immunitaires au début de l'étude et aux premier, 2e, 3e et 12e mois pour tous les patients; adultes plus âgés ayant reçu seulement le VRZ et répondant à certains critères ont été sélectionnés pour faire partie de l'échantillon aux mois 30 et 42. Jusqu'au 12e mois, les cellules T CD4+ étaient plus élevées chez les patients ayant reçu le VRZ que chez ceux ayant reçu le Varilrix et	Niveau 1	Passable (aucun groupe contrôle n'ayant pas reçu le vaccin)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			des groupes VRZ et VRZ + Varilrix	n'étaient pas différentes entre le groupe ayant reçu le VRZ et celui du VRZ + Varilrix. Au 42e mois, les cellules T CD4+ étaient moins élevées qu'au 12e mois, mais supérieures par rapport au début de l'étude. Immunité humorale : Les titres d'anticorps contre le VVZ et anti-gE au début de l'étude et aux premier, 2e, 3e et 12e mois pour tous les patients; les adultes plus âgés ayant reçu seulement le VRZ et répondant à certains critères ont également été sélectionnés pour faire partie de l'échantillon aux 30e et 42e mois. Jusqu'au 12e mois, les MGC des anticorps contre le VVZ étaient plus élevées chez les patients ayant reçu le VRZ que chez ceux ayant reçu le Varilrix et il n'y avait pas de différence entre le groupe ayant reçu le VRZ et celui ayant reçu le VRZ + Varilrix; la réponse humorale anti-gE était plus élevée que pour les anticorps contre le VVZ. Au 42e mois, les niveaux d'anticorps étaient inférieurs aux niveaux observés au 12e mois, mais supérieurs à ceux notés au début de l'étude.		
Vink et al, 2017[55]	VRZ (deux doses à deux mois d'intervalle, par voie IM et par voie SC) à des adultes japonais	Essai ouvert en phase 3, à répartition aléatoire	n=60 n=30 (par voie SC) n=30 (par voie IM)	Anticorps anti-gE mesurés à l'aide du test ELISA au début de l'étude et aux premier et 12e mois après la 2e dose. Il y avait une diminution d'anticorps anti-gE entre le premier et le 12e mois après la 2e dose, mais une augmentation des niveaux par rapport à ceux au début de l'étude; il n'y	Niveau 1	Passable (échantillon de petite taille)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				avait pas de différence entre l'administration par voie SC et l'administration par voie IM.		
Diez-Domingo et al, 2016 [résumé][34]	VRZ (deux doses à deux mois d'intervalle) à des adultes européens	Essai clinique à répartition aléatoire	n=23 289, ≥50 ans (des études ZOE-50 et ZOE-70)	Réponse humorale : MGC anti-gE au début de l'étude et un mois après la seconde dose. Augmentation de 38,0 fois des niveaux d'anti-gE comparativement au début de l'étude. IMC : Fréquence des cellules T CD4+ avec deux marqueurs d'activation au début de l'étude et un mois après la seconde dose. Augmentation de 21,2 fois de la fréquence des cellules CD42+ comparativement au début de l'étude.	Niveau I	S.O. en attente des méthodes complètes
Grupping et al, 2017 (affiche IDWeek[MC][25]	VRZ administré à des patients ayant déjà reçu un vaccin à virus vivant (il y a au moins 5 ans)	Essai ouvert en phase 3, apparié et prospectif	n=430 n=215 (ayant déjà été vaccinés) n=215 (n'ayant pas déjà été vaccinés)	IMC : Cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude, un mois après la première dose et un mois après la seconde dose. Immunité humorale : Concentration d'anticorps anti-gE au début de l'étude, un mois après la première dose et un mois après la seconde dose. Les mesures de l'IMC et de l'immunité humorale étaient semblables au début de l'étude pour les deux groupes; au premier mois après la seconde dose, elles avaient augmenté considérablement.	Niveau I	S.O. en attente des méthodes complètes
Chlibek et al, 2016[22]	VRZ (deux doses de 50 µg à deux mois d'intervalle)	Essai ouvert en phase 2, un seul groupe République tchèque, Allemagne, Suède, Pays-	n=166 (groupe initial) n=129 au 48e mois	IMC : Les cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation aux 48e, 60e et 72e mois. Le nombre de cellules CD4 a atteint un	Niveau II-2	Faible (aucun groupe contrôle – au moins au

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		Bas	n=119 au 72e mois	sommet au 3e mois, puis a diminué, bien qu'il ait été plus élevé que le nombre précédant la vaccination – Avant la vaccination : 119,4 (T1 à 3 - 67,8 à 286,9); au 36e mois 640,0 (T1 à 3 - 403,0 à 1 405,4); au 72e mois 477,3 (T1 à 3 - 231,4 à 1 037,0). Immunité humorale : Concentrations d'anticorps anti-gE aux 48e, 60e et 72e mois. Les anticorps anti-gE ont atteint un sommet au 3e mois, mais ont diminué, bien qu'ils aient été plus élevés que les niveaux précédant la vaccination – Avant la vaccination : 1 121,3 mIU/mL (T1 à 3 - 624,2, 2 309,0); au 72e mois 8 159,0 (T1 à 3 – 5 451,2, 12 212,4).		72e mois – le groupe initial comportait des témoins mais seulement mesurés jusqu'au 36e mois)
Godeaux et al, 2017[23]	VRZ (deux doses à deux mois d'intervalle) administré à des adultes ayant des antécédents de zona	Essai en phase III, non aléatoire	n=96 -- groupe initial réparti également : 50 à 59 ans, 60 à 69 ans et ≥70 ans	Augmentation des MGC d'anti-gE et de la MG au début de l'étude et 28 jours après la seconde dose. La MGC de tous les participants est passée de 2 398 (IC de 95 %, 1 779, 3 233) à 47 759 (IC de 95 %, 42 259, 53 794); l'augmentation de la MG était de 19,9.	Niveau II-2	Faible (aucun groupe contrôle, section limitée sur les méthodes)
Lal et al, 2013[56]	VRZ (deux doses à deux mois d'intervalle)	Étude ouverte en phase 1 Menée en Australie, mais tous les patients étaient d'origine japonaise	n=39 n=20 (18 à 30 ans) n=19 (50 à 69 ans)	Anticorps anti-gE et anticorps contre le VVZ au début de l'étude et aux premier et 3e mois. Chez les patients plus âgés, la MGC anti-gE est passée de 2 123 à 65 589 (augmentation de 31 fois supérieure) alors que la MGC d'anticorps contre le VVZ est passée de 1 284 à 12 883 (facteur d'augmentation de 11 fois supérieure); la réponse était plus élevée chez les 18 à 30 ans.	Niveau II-2	Faible (aucun groupe contrôle, échantillon de petite taille)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Pauksens et al, 2017 (affiche IDWeek[MC]) [21]	VRZ	Étude de cohorte à long terme, ouverte, en phase 3b, comportant un suivi de neuf ans	n=70	L'IMC (cellules CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation) et l'immunité humorale (niveaux d'anticorps anti-gE) ont atteint un sommet au 3e mois, mais elles étaient encore plus élevées à la 9e année qu'au début de l'étude (3,4 fois pour l'IMC et 7,4 fois pour l'immunité humorale). Les niveaux ont atteint un plateau entre la 4e et la 9e année.	Niveau II-2	S.O. en attente des méthodes complètes

Études de vaccins à sous-unités chez les populations immunodéprimées (n=5)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Berkowitz et al, 2015[26]	VRZ (trois doses aux mois 0, 2 et 6) administré à des patients atteints du VIH+	Étude en phase ½, à répartition aléatoire, comparative avec placebo	3 cohortes de patients ayant le VIH positif n=123 n=94 subissant un TAR, CD4 ≥200 n=14 subissant un TAR, CD4 50-199 n=15 sans TAR, CD4 ≥500 n=112 ont complété le suivi de 18 mois (67 dans le groupe VRZ, 45 dans le groupe contrôle)	IMC : Cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude et aux mois 1, 2, 3, 6, 7 et 18. Chez les personnes subissant un TAR, celles ayant un taux élevé de CD4 et chez celles ayant un taux élevé de CD4 sans subir de TAR, la MGT était plus élevée chez les patients ayant reçu le VRZ que chez les personnes ayant reçu le placebo : 21,95 (IC de 70 % 12,97; 38,02); les augmentations étaient toujours observées au 18e mois. Immunité humorale : Concentrations d'anticorps anti-gE avant la vaccination et aux mois 1, 2, 3, 6, 7 et 18. Chez les personnes subissant un TAR, les personnes ayant un taux élevé de CD4 et chez celles ayant un taux élevé de CD4 sans subir de TAR, la MGT était plus élevée au 7e mois	Niveau I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			Moyenne d'âge de 46 ans, variait entre 23 et 74 ans	chez les patients ayant reçu le VRZ que chez les personnes ayant reçu le placebo : 46,22 (IC de 70 % 33,63; 63,53); les augmentations étaient toujours observées au 18e mois. Aucun bienfait observé pour la 3e dose.		
Stadtmauer et al, 2014[27]	VRZ (deux et trois doses) administré à des patients ayant eu une autogreffe	Essai en phase 1/2a, à répartition aléatoire, à l'insu, comparatif avec placebo	n=121 (groupe initial) – n=99 faisaient toujours partie de l'étude au 15e mois n=30 (3 doses $AS01_B$) n=29 (3 doses $AS01_E$) n=31 (2 doses $AS01_B$) n=30 (3 doses de solution saline)	IMC : Cellules CD4+ et CD8+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude, aux 4e et 15e mois. L'IMC était plus élevée chez tous les groupes vaccinés comparativement à celle du groupe ayant reçu la solution saline, une réponse qui a été observée jusqu'à la fin de l'étude. Immunité humorale : Concentrations d'anticorps anti-gE au début de l'étude, aux 4e et 15e mois. Les MGC étaient plus élevées dans tous les groupes vaccinés comparativement à ceux du groupe ayant reçu la solution saline, une réponse qui a été observée pendant au moins un an après la dernière vaccination; les MGC ont diminué de 29 à 46 % du 4e mois au 15e mois. La réponse humorale et de l'IMC combinée était supérieure pour les groupes ayant reçu trois doses d'$AS01_B$ comparativement à $AS01_E$ ($p<0,25$) et comparativement aux deux doses d'$AS01_B$ ($p<0,15$).	Niveau I	Passable (taux d'abandon assez élevé avant la fin de l'étude, la comparaison de tous les résultats n'a pas été effectuée)
Oostvogels, 2017 (affiche IDWeek^{MC})	VRZ administré à des patients atteints d'hémopathie	Essai en phase 3, à l'insu, comparatif avec placebo	n=562 n=415 dans le groupe de	IMC : Cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude, un ou deux mois après la première dose et un mois après la 2e dose (n=132).	Niveau I	S.O. en attente des méthodes complètes –

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
[28]	maligne		l'immunogénicité humorale (vaccin=217, placebo=198) n=132 dans le groupe de l'immunogénicité à médiation cellulaire (vaccin=69, placebo=16)	La réponse de l'IMC était ~80 % dans le groupe vacciné comparativement à <10 % pour le placebo un mois après la 2e dose. Immunité humorale : Niveaux d'anticorps anti-gE au début de l'étude, un ou deux mois après la première dose et un mois après la 2e dose (n=415). La réponse humorale était de 80 % dans le groupe vacciné comparativement à près de 0 % pour le placebo un mois après la 2e dose.		l'étude se poursuit
Vink 2017 (affiche IDWeek[MC]) [30]	VRZ administré à des patients aux prises avec des tumeurs solides avant et après un traitement immunosup-presseur	Essai en phase 2/3, à l'insu, comparatif avec placebo	n=232 n=117 (groupe du vaccin, 90 avant la chimio, 27 pendant la chimio) n=115 (groupe du placebo, 91 avant la chimio, 24 pendant la chimio)	IMC : Cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude et aux 1er, 2e, 6e et 12e mois après la vaccination chez les patients en attente du début de la chimio. Le ratio ajusté de la fréquence MG était de 9,9 (IC de 95 %, 3,6 à 27,2) au 2e mois entre le groupe vacciné et le groupe ayant reçu le placebo; 17,6 % (12e mois) et 50,0 % (2e mois) du groupe avant la chimio répondaient aux critères pour la réponse de l'IMC au vaccin. Immunité humorale : Niveaux d'anticorps anti-gE au début de l'étude et aux 1er, 2e, 6e et 12e mois après la vaccination chez tous les patients. Le ratio de la MGC ajusté était de 23,2 (IC de 95 %, 17,9 à 30,0) au 2e mois entre le groupe vacciné et le groupe ayant reçu le placebo; bien que la MGC ait diminué avec le temps chez les patients vaccinés, elle était plus	Niveau 1	S.O. en attente des méthodes complètes

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				élevée dans ce groupe que dans le groupe du placebo à tout moment pendant le suivi.		
Vink (2), 2017 (affiche IDWeek[MC]) [29]	VRZ administré à des patients ayant eu une transplantation rénale et qui subissent un traitement immunosup-presseur chronique	Essai en phase 2/3, à l'insu, comparatif avec placebo	n=264 n=132 (groupe du vaccin) n=132 (groupe du placebo)	L'IMC a été évaluée chez 72 patients (36 dans chaque groupe) : les cellules T CD4+ ayant au moins deux marqueurs d'activation au début de l'étude, un ou deux mois après la première dose et un mois après la 2e dose. Le ratio ajusté de la fréquence MG était de 17 (IC de 95 %, 5,9; 20,4) un mois après la 2e dose. L'immunité humorale a été évaluée chez 240 patients (121 ayant reçu le vaccin, 119, le placebo) : niveaux d'anticorps anti-gE au début de l'étude, un ou deux mois après la première dose et un mois après la 2e dose. Le ratio de la MGC ajusté était de 14,0 (IC de 95 %, 10,9; 18,0) un mois après la 2e dose.	Niveau I	S.O. en attente des méthodes complètes

Comparaisons directes des vaccins à virus vivant et à sous-unités (n=1)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Weinberg et al, 2017 (résumé)[32]	Zostavax/VRZ	Non clair	Inconnu – les patients étaient soit âgés de 50 à 70 ans et n'avaient jamais eu le vaccin ou étaient âgés de plus de 70 ans et	L'IMC et l'immunité humorale ont été mesurées aux jours 0, 30, 90 et 365. Une plus grande réponse de CD4+ et CD8+ de mémoire détectée dans le groupe VRZ.	Inconnu	S.O.

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			avaient reçu le Zostavax il y avait plus de cinq ans; ont reçu au départ le Zostavax ou le VRZ			

Administration concomitante avec d'autres vaccins (n=3)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
MacIntyre et al, 2010[19]	Administration concomitante du Zostavax et du Pneumovax 23	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo et à double insu	n=473 (groupe initial) n=237 (vaccination de manière concomitante) n=236 (Pneumovax au jour 0, Zostavax au jour 28)	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et à la 8e semaine. Le RMGT (concomitant/ non concomitant) était de 0,70 (IC de 95 %, 0,61; 0,80), ce qui suggère une réponse plus faible à l'administration concomitante; par contre, le FAMG estimé pour l'administration concomitante correspondait à une réponse acceptable des anticorps en termes absolus.	Niveau I	Bonne
Levin et al, 2018[20]	Administration concomitante du Zostavax et du vaccin contre l'influenza	Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif avec placebo et à double insu	n=882 (tous ≥50 ans) n=441 ont reçu le Zostavax et le vaccin contre l'influenza en concomitance n=441 ont reçu le Zostavax	Anticorps contre le VVZ mesurés à l'aide du test gpELISA au début de l'étude et quatre semaines après la vaccination. Selon les auteurs, après la vaccination, les MGT n'étaient pas inférieures dans le groupe vacciné en concomitance/groupe vacciné en non-concomitance : le RMGT était de 0,87 (IC de 95 % 0,80; 0,95); le FAMG dans le groupe vacciné en concomitance était de 1,9 (IC de 95 % 1,76; 2,05).	Niveau 1	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	**Vaccin**	**Plan de l'étude**	**Participants**	**Résumé des principaux résultats (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			quatre semaines après celui de l'influenza			
Schwarz et al, 2017[31]	Administration concomitante du VRZ et du vaccin contre l'influenza	Essai clinique multicentrique, en phase 3, ouverte, à répartition aléatoire	n=828 (tous ≥50 ans) n=413 (administration concomitante – ont reçu le VRZ le jour 0 et au 2e mois, et le vaccin contre l'influenza au jour 0). n=415 (groupe contrôle – ont reçu le VRZ aux mois 2 et 4, et le vaccin contre l'influenza le jour 0.)	Anticorps anti-gE mesurés au début de l'étude, au jour 21 et aux mois 2, 3 et 5. Le ratio de la MGC du groupe contrôle par rapport au groupe de l'administration concomitante était de 1,08 (IC de 95 % 0,97; 1,20), ce qui démontre une non-infériorité du VRZ. La non-infériorité a également été démontrée pour les quatre souches du vaccin contre l'influenza.	Niveau I	Passable (non à l'insu)