

## Effacité d'un nouveau vaccin avec adjuvant contre le zona pour les adultes de 50 ans et plus

Frédérique Bouhot<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Arianne Lareau<sup>1,2,4</sup>, Pharm.D., M.Sc.,

Catherine Lemieux<sup>1,5,6</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, site Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec), Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Santa Cabrini, Montréal (Québec), Canada;

<sup>5</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, site de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Fleury, Montréal (Québec), Canada

Reçu le 6 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 22 mars 2017

**Titre de l'article :** *Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults.* N Engl J Med 2015;372:2087-96<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et coll.

**Commanditaires :** L'étude a été financée par GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals qui a développé le vaccin étudié.

**Cadre de l'étude :** Le zona est causé par la réactivation de l'infection latente au virus varicelle-zona (VVZ). Au Canada, on estime que 130 000 nouveaux cas de zona surviennent chaque année, 17 000 cas de névralgies postherpétiques, 20 décès et 2 000 hospitalisations associés au zona<sup>2</sup>. Le risque de développer un zona augmente avec l'âge en raison de l'affaiblissement de l'immunité à l'égard du VVZ, deux tiers des cas surviennent chez des patients de plus de 50 ans<sup>2,3</sup>. Les personnes qui risquent le plus de développer un zona sont généralement âgées et immunosupprimées<sup>2,3</sup>. La névralgie postherpétique est une complication invalidante qui justifie une prévention<sup>2,4</sup>. Un vaccin vivant atténué, souche Oka/Merck, est déjà disponible sur le marché, mieux connu sous le nom de Zostavax<sup>MD</sup>. Un nouveau vaccin avec adjuvant (HZ/su) a été développé par la compagnie GSK comme solution de remplacement du Zostavax<sup>MD</sup>. À la suite des résultats favorables des études de phase I et II, une étude de phase III (ZOE-50) a évalué l'efficacité de deux doses du vaccin avec adjuvant pour réduire le risque de réactivation du VVZ comparativement au placebo pour les personnes âgées de 50 ans et plus<sup>5,6</sup>. Une autre étude de phase III (ZOE-70) a été menée parallèlement afin de comparer le même objectif dans une cohorte de sujets de 70 ans et plus. À noter que certaines données de la cohorte de ZOE-50 sont utilisées dans l'étude ZOE-70 pour évaluer l'efficacité du vaccin HZ/su en vue de réduire le nombre de cas de névralgie postherpétique chez les personnes de 50 ans et plus<sup>7</sup>. Le présent article présente les résultats de l'étude ZOE-50.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée contre placebo et à double insu. Les participants à l'étude étaient répartis en deux groupes dans un ratio 1:1 par un système de répartition aléatoire centralisé stratifié selon la région géographique et leur âge (50-59 ans; 60-69 ans; 70 ans et plus). Cette étude a été menée dans 18 pays d'Europe, d'Amérique latine, d'Asie, en Australie et en Amérique du Nord. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin avec adjuvant HZ/su pour les adultes âgés de 50 ans et plus.

**Patients :** Pour être inclus, les patients devaient avoir 50 ans ou plus et être jugés capables par l'investigateur d'accomplir les démarches liées au protocole de recherche, telles que remplir les documents et se présenter aux suivis. Les principaux critères d'exclusion étaient : un antécédent de zona, une vaccination antérieure contre la varicelle ou le zona, une immunosuppression secondaire à une maladie ou à une thérapie, une allergie à un composant du vaccin, une espérance de vie estimée à moins de quatre ans, avoir reçu un produit sanguin trois mois avant la vaccination, une maladie aiguë ou une fièvre lors du recrutement, avoir reçu une autre immunisation 30 jours avant ou après la vaccination (à l'exception du vaccin contre l'influenza administré huit jours avant ou 14 jours après l'administration du HZ/su ou du placebo).

**Interventions :** Les sujets du groupe expérimental recevaient le vaccin HZ/su contenant 50 µg de glycoprotéine E VVZ recombinant avec le système adjuvant liposomal AS01<sub>B</sub>. Les sujets du groupe placebo recevaient une solution saline dosée à 0,9 %. Le régime posologique correspondait à un total de deux doses de 0,5 mL injectées dans le muscle deltoïde à deux mois d'intervalle. Puisque l'apparence du vaccin et du placebo différait et pour respecter le double insu, la vaccination était administrée par du personnel qui ne participait pas activement à l'étude. La durée minimale de suivi prévue était de 30 mois après la dernière dose de vaccin. Un mois après la seconde vaccination commençait le suivi mensuel, et une visite annuelle était prévue.

Pour toute correspondance : Frédérique Bouhot, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, site Hôpital de la Cité-de-la-Santé Laval, 1755, boulevard René-Laennec, Laval (Québec) H7M 3L9, CANADA; Téléphone : 450-668-1010; Courriel : frederique.bouhot.ciessler@sss.gouv.qc.ca

Les résultats des analyses statistiques sont présentés selon deux cohortes de patients. La cohorte totale englobait tous les sujets qui avaient reçu au moins la première dose prévue selon la répartition aléatoire. La cohorte modifiée comportait seulement les sujets ayant reçu les deux doses de vaccin et excluait tous les participants ayant développé un zona moins d'un mois après avoir reçu la deuxième dose.

**Points évalués :** L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité du vaccin HZ/su pour réduire le risque de zona chez les adultes de 50 ans et plus. Tous les cas de zona suspectés, définis comme l'apparition d'une éruption cutanée unilatérale accompagnée de douleur, étaient évalués en moins de 48 heures. Les participants devaient noter leurs symptômes, faire photographier leur éruption cutanée et faire prélever un échantillon de trois lésions différentes en vue d'une analyse par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Si les trois cultures n'étaient pas disponibles ou négatives à VVZ et bêta-actine, le diagnostic final était déterminé par cinq membres d'un comité de vérification.

L'efficacité selon la tranche d'âge, la sécurité et le profil de réactogénicité du vaccin constituaient des objectifs secondaires qui ont aussi été soumis à une évaluation. Les effets indésirables locaux ou systémiques survenant dans la semaine suivant la vaccination étaient recensés dans un journal de bord. Ce journal était rempli pour tous les sujets de plus de 70 ans ainsi que par certains sujets plus jeunes sélectionnés aléatoirement (sous-groupe réactogénicité). Toute réaction indésirable non sollicitée dans les 30 jours qui suivaient une injection ainsi que l'apparition d'effets indésirables graves jusqu'à 12 mois après la deuxième vaccination étaient aussi prises en compte.

**Résultats :** La période de recrutement s'est étendue du 2 août 2010 au 21 juillet 2011, et l'étude a pris fin en juillet 2015. Parmi les 16 160 patients recrutés, 15 411 ont été répartis aléatoirement : 7 698 dans le groupe vaccin HZ/su et 7 713 dans le groupe placebo. Au total, 8 926 sujets ont été assignés au sous-groupe réactogénicité. La plupart des sujets (96 %) ont reçu les deux doses prévues, soit 7 361 sujets dans le groupe vaccin HZ/su et 7 436 sujets dans le groupe placebo. Les caractéristiques des sujets étaient similaires entre les deux groupes (voir tableau I). Au cours de la période de suivi moyenne de 3,2 ans, six cas de zona ont été confirmés dans le groupe vaccin comparativement à 210 cas dans le groupe placebo, pour un taux d'incidence respectivement de 0,3 et de 9,1 sur 1000 personnes/année dans la cohorte modifiée. Le nombre nécessaire de sujets à traiter (NNT) pour éviter un cas de zona sur trois ans est de 37. Une efficacité globale de 97,2 % (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,937-0,99;  $p < 0,001$ ) a été obtenue. Les différents résultats d'efficacité sont présentés au tableau II. En ce qui concerne les objectifs secondaires, 84,4 % des sujets du groupe vaccin et 37,8 % des sujets du groupe placebo ont rapporté des réactions indésirables dans les sept jours suivant le traitement, la plupart étant des effets indésirables d'intensité faible à modérée. On a noté des effets indésirables de grade 3, c'est-à-dire altérant le fonctionnement quotidien, chez 17 % des sujets du groupe vaccin et 3,2 % du groupe placebo. La proportion des sujets ayant eu un effet indésirable grave, une maladie immunitaire potentielle ou un décès est similaire dans les deux groupes (voir tableau III).

**Tableau I.** Caractéristiques des sujets inclus dans la cohorte totale<sup>a</sup>

Caractéristiques	Groupe HZ/su (n = 7 698)	Groupe placebo (n = 7 713)	Tous les participants (n = 15 411)
Âge moyen (± écart-type)	62,4 ± 9,0	62,3 ± 9,0	62,3 ± 9,0
<b>Groupe âge - n (%)</b>			
50-59 ans	3 645 (47,3)	3 644 (47,2)	7 289 (47,3)
60-69 ans	2 244 (29,2)	2 246 (29,1)	4 490 (29,1)
70 ans et plus	1 809 (23,5)	1 823 (23,6)	3 632 (23,6)
<b>Sexe - n (%)</b>			
Féminin	4 711 (61,2)	4 713 (61,1)	9 424 (61,2)
Masculin	2 987 (38,8)	3 000 (38,9)	5 987 (38,8)
<b>Ethnie - n (%)</b>			
Caucasien	5 532 (71,9)	5 535 (71,8)	11 067 (71,8)
Noir	140 (1,8)	130 (1,7)	270 (1,8)
Asiatique	1 466 (19,0)	1 470 (19,1)	2 936 (19,1)
Autre	560 (7,3)	578 (7,5)	1 138 (7,4)
<b>Région - n (%)</b>			
Asie ou Australie	1 642 (21,3)	1 642 (21,3)	3 284 (21,3)
Europe	3 941 (51,2)	3 948 (51,2)	7 889 (51,2)
Amérique latine	772 (10,0)	779 (10,1)	1 551 (10,1)
Amérique du Nord	1 343 (17,4)	1 344 (17,4)	2 687 (17,4)

Abréviation : HZ/su : vaccin expérimental avec adjuvant et sous-unité recombinante du virus varicelle-zona

<sup>a</sup> Traduction – permission obtenue du N Engl J Med

**Tableau II. Résultats d'efficacité<sup>a</sup>**

Cohorte/groupe d'âge	HZ/su			Placebo			Efficacité % (IC 95 %)
	Sujets (n)	Cas confirmés (n)	Taux d'incidence HZ (n/1000-pers./année)	Sujets (n)	Cas confirmés (n)	Taux d'incidence HZ (n/1000-pers./année)	
<b>Cohorte modifiée<sup>b</sup></b>							
Tous les participants	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	97,2 (0,937-99)
50-59 ans	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	96,6 (0,896-0,993)
60-69 ans	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	97,4 (0,901-0,997)
70 ans et plus	1 711	1	0,2	1 724	48	9,4	97,9 (0,879-1)
<b>Cohorte totale</b>							
Tous les participants	7 698	9	0,4	7 713	235	9,3	96,2 (0,927-0,983)
50-59 ans	3 645	3	0,2	3 644	95	7,8	96,9 (0,906-0,994)
60-69 ans	2 244	5	0,7	2 246	83	10,9	94,1 (0,856-0,981)
70 ans et plus	1 809	1	0,2	1 823	57	10,2	98,3 (0,899-1)

Abréviations : HZ : herpès zoster ou zona; HZ/su : vaccin expérimental avec adjuvant et sous-unité recombinante du virus varicelle-zona; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; pers. : personnes

<sup>a</sup> Traduction - permission obtenue du N Engl J Med

<sup>b</sup> La cohorte modifiée inclut les sujets ayant reçu les deux doses de vaccin et exclut tous les participants ayant développé une infection à varicelle-zona, moins d'un mois après avoir reçu la deuxième dose

**Tableau III. Effets indésirables et réactogénicité<sup>a</sup>**

	HZ/su (%)	Placebo (%)
<b>Sous-groupe réactogénicité – n</b>	<b>4 466</b>	<b>4 466</b>
<b>Dans les 30 jours après la vaccination</b>		
El non sollicité	29,3	27,5
El de grade 3 non sollicité	4,7	3,4
<b>Dans les sept jours après la vaccination</b>		
El sollicité ou non	84,4	37,8
El de grade 3 sollicité ou non	17,0	3,2
El de grade 3 sollicité ou non lié à la vaccination	15,6	1,9
<b>Réaction au site d'injection sollicitée</b>		
Douleur	79,1	11,2
Rougeur	38,0	1,3
Enflure	26,3	1,1
Réaction locale de grade 3	9,5	0,4
<b>Réaction systémique sollicitée</b>		
Myalgie	46,3	12,1
Fatigue	45,9	16,6
Céphalée	39,2	16,0
Frissons	28,2	5,9
Fièvre	21,5	3,0
Symptômes GI	18,0	8,8
Réaction systémique de grade 3	11,4	2,4
<b>Cohorte totale – n</b>	<b>7 698</b>	<b>7 713</b>
<b>Durant toute la durée de l'étude</b>		
El grave	9,0	8,9
Maladie immunitaire potentielle	1,0	1,3
Décès	2,2	2,3
<b>Dans les 30 jours après la vaccination</b>		
El grave	1,1	1,3
El grave lié à la vaccination	0,0	0,0
Décès	0,1	0,1

Abréviations : El : effets indésirables; GI : gastro-intestinaux; HZ/su : vaccin expérimental avec adjuvant et sous-unité recombinante du virus varicelle-zona

<sup>a</sup> Traduction - permission obtenue du N Engl J Med

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> Oui. Les patients étaient assignés au groupe vaccin ou placebo par un système de répartition aléatoire centralisé en ligne selon un ratio 1:1. De plus, les sujets ont été stratifiés selon la région et l'âge (50-59 ans; 60-69 ans; 70 ans et au-delà).
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> Non, en particulier pour les résultats d'innocuité. Il aurait été intéressant d'avoir les résultats d'efficacité sur les 652 sujets n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin comme données descriptives. Les conclusions sur l'innocuité du vaccin tenaient compte du sous-groupe de réactogénicité seulement, c'est-à-dire 58 % des participants. Pour les données d'innocuité liées aux effets indésirables graves et aux décès, les résultats de la cohorte totale vaccinée ont été présentés.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> Oui. Le suivi débutait le jour de la première vaccination et se terminait à la date de fin de l'étude ou 90 jours après un épisode confirmé de zona. Parmi les 15 411 participants inclus dans la cohorte totale, 652 sujets ont été exclus de la cohorte modifiée, ce qui représente 4,2 % des individus qui n'ont pas mené le suivi à terme. Les auteurs ne font mention ni dans l'article ni dans le supplément du taux de participation aux suivis mensuels et aux visites annuelles. À noter que deux centres ont été fermés à la suite d'une violation des bonnes pratiques cliniques, les 749 participants recrutés dans ces centres ont été exclus des analyses statistiques.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> Oui. Les sujets de la cohorte totale ont été évalués dans le groupe dans lequel ils ont été répartis, donc en intention de traiter. Quant à la cohorte modifiée, il s'agit d'une analyse en intention de traiter modifiée, puisque les sujets qui ne recevaient pas les deux doses de vaccins prévues dans le protocole étaient exclus, auxquels s'ajoutent les sujets ayant développé un épisode d'herpès zoster moins d'un mois après la deuxième dose.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> Oui. Les sujets, les investigateurs et les observateurs ne connaissaient pas le traitement reçu. Afin d'assurer le double insu, la préparation et l'administration des vaccins étaient effectuées par du personnel qui ne participait pas activement à l'étude, compte tenu de l'aspect différent des deux formulations. Selon les auteurs, les données qui auraient permis l'identification des vaccins n'étaient pas accessibles aux investigateurs jusqu'à la date limite de l'étude.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> Impossible de se prononcer. Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, ethnie, région géographique) des sujets étaient similaires dans les deux groupes. L'âge est le facteur de risque le plus important de développer un zona. Les femmes, les Caucasiens, les personnes ayant des antécédents familiaux de zona ou un statut d'immunosuppression sont aussi plus à risque <sup>3</sup> . Plusieurs facteurs de risques qui ont été pris en considération sont équilibrés entre les deux groupes. Toutefois, certaines caractéristiques cliniques pertinentes n'ont pas été présentées, par exemple les antécédents familiaux de zona, l'âge de l'infection à la varicelle ou certaines comorbidités associées au zona. Les personnes immunosupprimées étaient exclues de l'étude.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> Non disponible. Les groupes semblent avoir été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche, toutefois peu d'information est disponible sur le sujet. Il est possible que certains facteurs externes non contrôlés augmentent le risque d'un sujet à contracter le virus du zona en cours d'étude. Un sujet, par exemple, pourrait être dans un état d'immunosuppression due à une condition médicale ou à un médicament immunosuppresseur après avoir reçu le vaccin.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> Dans la cohorte modifiée, six cas de zona ont été confirmés dans le groupe traitement et 210 dans le groupe placebo. Le vaccin HZ/su a été efficace à 97,2 % (IC 95 %:0,937-0,99). L'incidence totale de zona pour 1000 personnes-années était de 0,3 dans le groupe traitement et de 9,1 dans le groupe placebo. Quant à la cohorte totale, neuf cas ont été confirmés dans le groupe traitement et 235 dans le groupe placebo, le vaccin a été efficace à 96,2 % (IC 95 %:0,927-0,983). Le résultat de l'efficacité du vaccin est statistiquement significatif dans les deux cohortes et pour tous les groupes d'âge.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Bonne, les intervalles de confiance sont étroits. Les résultats observés sur l'efficacité du vaccin HZ/su sont précis.
<b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DES MES SOINS PHARMACEUTIQUES?</b>
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> Oui et non. Les résultats peuvent s'appliquer aux patients qui sont âgés de plus de 50 ans, immunocompétents et suffisamment en santé pour respecter les critères liés au protocole, c'est-à-dire en mesure de se déplacer pour les visites de suivi et avoir une espérance de vie d'au moins quatre ans. Ainsi, les résultats ne s'appliquent pas aux patients en centre d'hébergement et de soins de longue durée, les personnes très âgées (plus de 90 ans) ou celles avec un antécédent de zona. Les patients ayant reçu une vaccination contre la varicelle étaient exclus, aucune recommandation quant à la nécessité de la vaccination contre le zona n'est disponible pour cette future cohorte de patients vaccinés contre la varicelle durant l'enfance. Il serait intéressant d'avoir une étude sur l'efficacité du vaccin pour les personnes immunosupprimées, celles-ci étant plus exposées au risque de développer un zona <sup>3</sup> . En ce qui concerne la validité externe de l'étude, il faut noter que seulement 17 % des sujets de l'échantillon proviennent d'Amérique du Nord et que les résultats s'appliquent principalement à une population asiatique et européenne.
<b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?</b> Oui et non. Les auteurs ont évalué l'efficacité clinique et la sécurité du vaccin. Plusieurs informations auraient été pertinentes pour l'analyse des résultats : les comorbidités et antécédents des patients (par exemple, le nombre de patients avec un antécédent de varicelle), la prise de médicament avec un potentiel immunosuppresseur à faible dose, tel que prednisone à moins de 20 mg/jour, etc. De plus, les auteurs n'ont pas évalué les effets du vaccin sur les névralgies postherpétiques. Cet objectif a plutôt été examiné dans l'étude ZOE-70 à partir d'une cohorte de patients âgés de 70 ans et plus et des données recueillies dans ZOE-50. L'efficacité du HZ/su pour prévenir la névralgie postherpétique sur une période de 3,8 ans était de 88,8 % (IC 95 %:0,687-0,971) <sup>7</sup> . Dans l'étude Shingles prevention study, le Zostavax <sup>MD</sup> était efficace à 66,5 % pour prévenir la névralgie postherpétique chez les patients à partir de 60 ans sur une période de 3,1 ans <sup>8</sup> .
<b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?</b> Oui. Le vaccin HZ/su s'est montré significativement supérieur au placebo pour diminuer l'incidence de zona. Cependant, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe expérimental. Ce nouveau vaccin semble particulièrement intéressant pour les patients âgés de 70 ans et plus compte tenu du maintien d'un taux d'efficacité élevé dans cette tranche d'âge.

## Discussion

ZOE-50 est une étude d'envergure qui prend en compte plus de 15 000 patients, et les résultats obtenus sont intéressants. Le devis de l'étude, soit un essai à répartition aléatoire contrôlé, multicentrique et international, contribue à la pertinence des résultats. La similarité entre les deux groupes à l'étude et l'analyse par intention de traiter (ITT) sont aussi des points forts de cette étude. D'autre part, la

stratification selon l'âge a permis de démontrer une efficacité statistiquement significative pour chacun des groupes. De plus, les critères utilisés pour déterminer un cas de zona étaient bien décrits, reproductibles et permettaient l'analyse de tous les cas potentiels.

En ce qui concerne les points faibles de l'étude, la validité externe des résultats est limitée par les sujets exclus de ZOE-50, dont les patients immunosupprimés, ceux avec un

antécédent de zona ou une vaccination antérieure contre la varicelle ou le zona. Seulement 17 % des sujets sont nord-américains et 38 % sont des hommes. Un certain nombre de sujets n'ont reçu qu'une dose de vaccin, soit 337 patients (4,4 %) dans le groupe expérimental et 277 patients (3,6 %) dans le groupe placebo. De plus, l'étude est financée par la compagnie pharmaceutique commercialisant le vaccin et l'induction de biais est possible. Il est discutable du point de vue éthique d'avoir effectué une étude contre placebo alors que le vaccin vivant atténué est disponible et efficace.

Le maintien de l'efficacité du vaccin HZ/su pour les patients d'un âge avancé est le principal avantage clinique soulevé par les auteurs. En effet, l'étude démontre une efficacité significative pour les patients les plus âgés (96,6 % dans le groupe 50-59 ans, 97,4 % dans celui de 60-69 ans et 97,9 % dans celui de 70 ans et plus), alors qu'une perte d'efficacité du Zostavax<sup>MD</sup> a été constatée dans l'étude pivot *Shingles prevention study*<sup>8</sup>. Cet essai à répartition aléatoire, comptant 38 546 sujets de 60 ans et plus, a démontré une efficacité de 51,3 % contre le zona<sup>8</sup>. L'efficacité diminuait avec l'âge, soit de 63,9 % dans le groupe de 60-69 ans et de 37,6 % dans celui de 70 ans et plus<sup>8</sup>. Quant à l'étude ZEST, l'efficacité du Zostavax<sup>MD</sup> était de 69,8 % dans le groupe 50-59 ans<sup>9</sup>. L'efficacité du vaccin indépendamment de l'âge des patients vaccinés avec le HZ/su représente un avantage clinique étant donné que la fréquence du zona augmente avec le vieillissement, tout comme la fréquence et la gravité de ses complications<sup>2</sup>. À noter qu'une étude comparative entre le vaccin HZ/su et le Zostavax<sup>MD</sup> se terminera en décembre 2019<sup>10</sup>. Les résultats seront certainement intéressants, puisqu'une différence d'efficacité significative pourrait justifier la pertinence de la commercialisation du nouveau vaccin. L'étude *Shingles prevention study*, portant sur 38 546 sujets âgés de 60 ans et plus, a montré un risque relatif (RR) de 0,51 (IC 95 %:0,44-0,58) et un NNT de 59 sur trois ans pour le Zostavax<sup>MD</sup><sup>8</sup>. À titre de comparaison, pour le vaccin HZ/su, un RR de 0,04 (IC 95 %:0,02-0,10) et un NNT de 37 sur une période de trois ans sont calculés à partir d'un échantillon de 14 759 sujets vaccinés et âgés de 50 ans et plus. Une revue systématique Cochrane publiée récemment recense les études sur les vaccins contre le zona, spécifiquement les données des patients de 60 ans et plus. Les résultats présentés montrent que l'efficacité du vaccin recombinant avec un adjuvant pourrait être supérieure au vaccin vivant atténué<sup>11</sup>.

D'autre part, l'utilisation d'un vaccin recombinant serait théoriquement plus sécuritaire pour les personnes immunosupprimées comparativement à un vaccin vivant atténué<sup>12-14</sup>. D'ailleurs, selon la monographie, le Zostavax<sup>MD</sup> est contre-indiqué pour les patients immunodéprimés, car son administration pourrait entraîner une maladie disséminée résultant d'une répllication du virus d'un vaccin vivant<sup>15-18</sup>. Dans des études cliniques de phase I et II, le vaccin HZ/su a démontré un profil d'innocuité acceptable et a suscité une réponse immunogène chez un certain nombre de patients immunodéprimés. En effet, il a été étudié sur des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ( $n = 123$ ) et des receveurs de cellules hématopoïétiques autologues ( $n = 121$ )<sup>19,20</sup>. La vaccination contre le zona pourrait donc potentiellement être utilisée pour une population qui risque davantage la réactivation du VVZ, toutefois des études supplémentaires sont requises.

Malgré ces avantages, la nécessité d'une deuxième dose, le coût, le risque théorique de maladie immunitaire, l'absence de données sur le maintien de l'efficacité dans le temps et les effets indésirables sont des désavantages potentiels du vaccin HZ/su. D'abord, la nécessité d'administrer une deuxième dose pourrait être une limite en clinique et potentiellement diminuer l'efficacité du vaccin par inobservance. Des données supplémentaires pourraient permettre de vérifier si l'efficacité est significative avec une seule dose de vaccin. À noter, qu'un faible pourcentage de personnes âgées sont vaccinées contre le zona au Canada, le coût associé est sans doute une limite à la vaccination. Il est important de savoir que le Zostavax<sup>MD</sup> coûte plus de 175 \$ et n'est pas remboursé par la plupart des compagnies d'assurance au Canada<sup>21</sup>. Les contacts que nous avons pris avec GSK Biologicals n'ont fourni aucune information, car l'entreprise ne divulgue pas les coûts associés à la production du nouveau vaccin ni un éventuel prix de vente. On peut toutefois s'attendre à ce qu'un vaccin avec un adjuvant et utilisant des sous-unités recombinantes soit plus cher. Par ailleurs, l'exacerbation ou le déclenchement d'une maladie à médiation immunitaire est une préoccupation hypothétique des auteurs en raison de l'effet immunostimulant de l'adjuvant AS01B<sup>22-24</sup>. Selon les résultats publiés actuellement, il n'y aurait pas plus de maladies immunitaires potentielles chez les sujets recevant le vaccin HZ/su que chez les sujets du groupe placebo. Enfin, la durée de protection à long terme demeure inconnue pour le moment, étant donné la durée moyenne de suivi de 3,2 ans de l'étude ZOE-50. Ainsi, il est impossible de se prononcer sur la nécessité d'une dose de rappel. Une étude de phase II a démontré la persistance d'une réponse immunitaire six ans après la vaccination<sup>25</sup>. Enfin, une étude postcommercialisation à long terme sera de mise advenant la mise en marché du médicament afin de permettre la surveillance des effets indésirables dans la population générale.

L'étude ZOE-70, publiée en septembre 2016, vient appuyer les résultats de l'étude ZOE-50 en montrant la similarité d'efficacité entre le vaccin HZ/su et le Zostavax<sup>MD</sup> pour réduire le risque de réactivation du VVZ, soit de 89,8 % dans la cohorte modifiée<sup>7</sup>. De plus, les résultats de cette étude démontrent aussi que l'efficacité du vaccin HZ/su ne semble pas être affectée par l'âge, pendant une période de quatre ans après la deuxième dose de vaccin. Une étude sur le long terme sera nécessaire pour confirmer ces résultats. L'un des objectifs primaires du ZOE-70 était d'évaluer la réduction du risque de névralgie postherpétique du vaccin comparativement au placebo. Les auteurs ont observé une efficacité supérieure du vaccin HZ/su pour cet objectif par rapport à celle obtenue par le Zostavax<sup>MD</sup> dans l'étude *Shingles prevention study*<sup>8</sup>. Une étude comparative entre ces deux vaccins sera nécessaire afin de conclure si cette différence résulte d'une meilleure efficacité du vaccin HZ/su ou d'une différence entre les populations de ces deux études.

## Conclusion

Le vaccin HZ/su sera une solution de remplacement à prendre en considération pour la prévention du zona chez les patients immunocompétents lorsqu'il sera approuvé par Santé Canada et disponible sur le marché canadien. Des études supplémentaires portant sur des patients immunodéprimés permettront de valider l'aspect sécurité du



médicament pour cette population. La durée de l'effet devra aussi être évaluée à l'aide d'études à long terme. Comme le Zostavax<sup>MD</sup> est commercialisé au Canada depuis 2009, il sera intéressant d'obtenir les résultats de l'étude comparative des deux vaccins, qui est présentement en cours<sup>10,26</sup>. Si le nouveau vaccin est approuvé, il sera important d'examiner les avantages et inconvénients propres aux deux solutions, tels que la nécessité de deux doses plutôt qu'une avec le vaccin HZ/su. Les coûts associés à ces médicaments et les conséquences pharmacoéconomiques possibles de la prévention du zona et de ses complications sont aussi à prendre en compte.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et coll. Adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:1576-7.
2. Gouvernement du Canada. Guide canadien d'immunisation. : Partie 4 - Agents d'immunisation active. Vaccin contre le zona. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-8-vaccin-contre-zona.html> (site visité le 11 mars 2017).
3. Cohen J. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63.
4. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepage A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37.
5. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH et coll. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014;32:1745-53.
6. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapeliere P, Vassilev V, Ledent E et coll. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* 2012;206:1280-90.
7. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J et coll. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.
8. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et coll. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
9. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF et coll. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-8.
10. U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov; Comparison of a live herpes zoster vaccine and a recombinant vaccine in 50-59 and 70-85 year olds. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02114333> (site visité le 15 mars 2017).
11. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008858.
12. Clark TG, Cassidy-Hanley D. Recombinant subunit vaccines: potentials and constraints. *Dev Biol (Basel)* 2005;121:153-63.
13. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 2005;11:S5-11.
14. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010;51:197-213.
15. Merck Canada Inc. Monographie de produit : Zostavax II. [en ligne] [http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/ZOSTAVAX\\_II-PM\\_E.pdf](http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/ZOSTAVAX_II-PM_E.pdf) (site visité le 30 mars 2017).
16. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [en ligne] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm> (site visité le 12 mars 2017).
17. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR. Centers for Disease Control Prevention: Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. [en ligne] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6333a3.htm> (site visité le 12 mars 2017).
18. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec, Édition 6. Gouvernement du Québec, 2013. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000105/> (site visité le 15 avril 2017).
19. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schurmann D, Kegg S, Stoll M et coll. 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;211:1279-87.
20. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC et coll. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2014;124:2921-9.
21. McKesson Canada. PharmaClick. [en ligne] <https://clients.mckesson.ca> (site visité le 8 août 2017).
22. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:471-86.
23. Tavares Da Silva F, De Keyser F, Lambert PH, Robinson WH, Westhovens R, Sindic C. Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. *Vaccine* 2013;31:1870-6.
24. Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, Wouters S, Fierens K, Fochesato M et coll. Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells. *J Immunol* 2014;193:1920-30.
25. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G et coll. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 2016;34:863-8.
26. Gouvernement du Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. [en ligne] <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=80146&lang=fr> (site visité le 13 mars 2017).