

Nouvelles recommandations concernant la vaccination contre le zona (Herpes zoster) : vaccin Shingrix®

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) recommandent la vaccination contre le zona (Herpes zoster, HZ) par le vaccin sous-unitaire adjuvanté Shingrix® pour les personnes en bonne santé à partir de 65 ans, pour les patients de 50 ans et plus qui présentent une immunodéficience et pour ceux à partir de 18 ans en cas d'immunodéficience sévère. La question du remboursement de Shingrix® par l'assurance obligatoire des soins est en cours d'examen. Shingrix® a été autorisé en Suisse par Swissmedic en octobre 2021. Les recommandations actuelles concernant le vaccin vivant Zostavax®, émises en novembre 2017, ne s'appliquent plus qu'aux personnes âgées de 65 à 79 ans sans immunodéficience qui préfèrent ce vaccin à Shingrix®.

1. INTRODUCTION

Depuis 2017, le vaccin vivant Zostavax® est recommandé pour les personnes âgées de 65 à 79 ans et pour les patients entre 50 et 79 ans qui seront immunodéprimés dans un futur proche. Zostavax® n'est pas remboursé par l'assurance obligatoire des soins (AOS). Ces recommandations ont été publiées dans le bulletin de l'OFSP 47/17 du 20 novembre 2017 et sur le site Internet <https://www.bag.admin.ch/varicelle>.

Shingrix® a été autorisé par la FDA aux États-Unis en 2017 et par l'EMA dans l'Union européenne en 2018. Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité révèlent un avantage double de Shingrix® (par rapport à Zostavax®) : il présente une efficacité nettement plus élevée et plus durable, et sans les limitations liées aux vaccins vivants lorsqu'ils sont utilisés chez des patients immunodéprimés. En Allemagne, la demande a fortement progressé au cours de la première année suivant la recommandation du vaccin Shingrix® contre l'herpès zoster. En Suisse, une enquête en ligne portant sur la recommandation du vaccin pour les personnes âgées a été menée auprès de 646 médecins de famille en juin 2021 : environ 70 à 80 % d'entre eux ont déclaré être disposés à recommander ce vaccin, et seuls 4 % ont répondu qu'ils ne le recommanderaient pas activement.

En octobre 2021, Swissmedic a autorisé, pour les personnes à partir de 50 ans et pour les patients immunodéficients à partir de 18 ans, le vaccin sous-unitaire adjuvanté Shingrix® visant à prévenir le zona et ses complications. Certaines recommandations semblables à celles désormais appliquées en Suisse (parfois pour des groupes d'âge différents) sont en vigueur depuis de nombreuses années en Allemagne, en Autriche, en Italie, en Espagne, aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne, au Canada et aux États-Unis. Dès lors, la CFV et l'OFSP recommandent la

vaccination contre le zona avec le vaccin sous-unitaire adjuvanté Shingrix®. Il est prévu que Shingrix® sera disponible en Suisse à partir de 2022. Le présent article expose les aspects principaux de cette recommandation. Un cadre d'analyse (en anglais) fournissant des précisions et des références scientifiques pour cette recommandation a été publié sur le site Internet <https://www.bag.admin.ch/varicelle>.

Les recommandations actuelles concernant Shingrix® figurent ci-après, au chapitre 7.

2. AGENT PATHOGÈNE, MODE DE TRANSMISSION ET PATHOGENÈSE

Le virus varicelle-zona (VVZ) est classé dans la famille des Alphaherpesvirinae. Il est à l'origine de deux maladies :

1. La **varicelle**, qui survient lors d'une première infection au VVZ. Il s'agit d'une maladie très contagieuse, transmise par l'air, c'est-à-dire par des « aérosols ». À la suite de la primo-infection, le VVZ demeure, sous forme latente (dormante), dans les ganglions des cellules nerveuses de la moelle épinière, si bien que toutes les personnes infectées restent porteuses d'un VVZ latent à vie. Dans la plupart des cas, le VVZ est contracté durant l'enfance. Jusqu'à l'âge de 40 ans, en Suisse et en Europe, plus de 95 % des adolescents et adultes ont eu un contact avec le virus. [1,2]
2. L'**herpès zoster (zona; HZ)** est causé par la réactivation du VVZ dans l'organisme. Une réactivation peut survenir des années, voire souvent des décennies après la première infection au VVZ. Sa fréquence (à savoir le risque de zona) augmente en cas de faiblesse de l'immunité à médiation cellulaire. C'est le cas – même chez les personnes en bonne santé – au fil du vieillissement ainsi qu'en présence de diffé-

rentes maladies ou dans le cadre de traitements avec des médicaments immunosuppresseurs. Les VVZ peuvent se transmettre par contact direct avec une éruption cutanée (cf. ci-dessous) et déclencher la varicelle chez les personnes qui ne sont pas encore immunes.

3. TABLEAU CLINIQUE

Le **zona** se manifeste sous forme d'éruption cutanée avec des vésicules, typiquement unilatérale et sur un seul dermatome (aire de peau), et s'accompagne généralement d'une sensation de brûlure ou de douleurs. La maladie peut durer de quelques jours à plusieurs semaines.

Parmi les options thérapeutiques figurent les analgésiques, les antiviraux (acyclovir, valaciclovir, famciclovir) et d'autres traitements, dont l'efficacité est toutefois en partie limitée ou qui présentent souvent des effets secondaires importants. [3, 4]

Des **complications** surviennent dans environ 30 % des cas de zona et sont nettement plus fréquentes parmi les personnes âgées et les patients atteints d'immunodéficiência cellulaire. La complication la plus courante est la névralgie post-zostérienne (NPZ). À l'âge de 30 ans, quelque 7 % des patients atteints de zona sont concernés par la NPZ ; à 50 ans, ils sont près de 12 %, et à 70 ans, environ 18 %. [5] En cas de NPZ, les douleurs névralgiques peuvent persister plusieurs semaines, plusieurs mois, voire plusieurs années après la guérison de l'éruption cutanée. Elles se limitent au dermatome atteint et sont souvent décrites comme une sensation de brûlure ou de piquûre. Les épisodes douloureux peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et, dans certains cas, fortement entraver la qualité de vie des personnes atteintes. [6] Le zona ophtalmique (à savoir touchant l'œil), conséquence de la réactivation du VVZ dans le ganglion trigéminal, est une complication particulièrement grave. Il peut rendre aveugle et nécessite un traitement antiviral d'urgence. Le zona ophtalmique représente environ 5 à 10 % des cas d'herpès zoster. [7]

Il existe d'autres complications plus rares de type dermatologique (p. ex. surinfection bactérienne, cicatrice et granulome), ophtalmologique (p. ex. kératite, sclérite, uvéite, chorioretinite, iridocyclite, ptosis, mydriase), neurologique (p. ex. paralysie des nerfs crâniens, troubles sensoriels, neuropathie motrice, encéphalite, cérébellite, myélite, myélopathie, vertiges, syndrome de Ramsay-Hunt, hémiplégié), viscéral et vasculaire (p. ex. vasculopathie, pneumonie, dissémination viscérale). [3,6,8]

4. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le zona est une maladie sporadique non saisonnière. Une étude montre que plus de 306 000 personnes à partir de 50 ans sont touchées par le zona chaque année en Allemagne. [9] Extrapolé à la Suisse, cela représenterait environ 30 000 nouveaux cas par année. L'incidence annuelle du zona est globalement comparable dans différents pays européens : elle est estimée à 7 à 8/1000 personnes de plus de 50 ans et à 10 personnes/1000 de plus de 80 ans. [10] La fréquence et le degré de gravité augmentent avec l'âge ainsi qu'en cas de statut immunitaire affaibli. [5] Deux tiers des patients ont plus de 50 ans. L'incidence du zona chez les 18–40 ans est d'environ

Liste des abréviations

AOS	Assurance obligatoire des soins
CFV	Commission fédérale pour les vaccinations
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration (USA)
gE	glycoprotéine E
GMT	Moyenne géométrique des titres (geometric mean titer)
GSK	GlaxoSmithKline
HSCT	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (hematopoietic stem cell transplant)
HZ	Herpes zoster
IL	Interleukine
IMID	Maladies inflammatoires à médiation immunitaire (immune-mediated inflammatory diseases)
JAK	Janus kinase
LED	Lupus érythémateux disséminé
NPZ	Névralgies post-zostériennes
OFS	Office fédéral de la statistique
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OR	Rapport des chances (odds ratio)
RCT	Essai contrôlé randomisé (randomized controlled trial)
RR	Risque relatif
V.E.	Vaccine Efficacy/Effectiveness (efficacité vaccinale)
VVZ	Virus varicelle-zona
ZOE-50	« Zoster efficacy study in subjects older than 50 »
ZOE-70	« Zoster efficacy study in subjects older than 70 »

ron 4 personnes sur 1000 par an, puis elle augmente progressivement à 7 sur 1000 à 50 ans, à 11 à l'âge de 65 ans et à 14 à l'âge de 75 ans et plus. [5] Selon les déclarations des CDC pour 2021, aux États-Unis, l'incidence a augmenté dans l'ensemble depuis 1998, pour des raisons inconnues. Cette tendance se poursuit chez les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen, alors que les taux stagnent depuis 2008 pour les personnes plus âgées. [11]

En **Suisse**, le système de surveillance Sentinella a estimé l'incidence annuelle du zona en lien avec les visites auprès des médecins de famille entre 1998 et 2001 : les résultats ont révélé une valeur moyenne stable d'environ 17 000 cas par an. En extrapolant, quelque 2700 cas ont été déclarés chaque année dans la tranche d'âge des 60 à 69 ans, contre environ 3000 pour les 70 à 79 ans et près de 2200 chez les personnes de 80 ans et plus. [12] Depuis 2016, le zona est à nouveau déclaré dans le système de surveillance Sentinella. Le tableau 1 montre les incidences annuelles extrapolées pour les deux périodes de surveillance (valeurs moyennes) par groupe d'âge. Il convient de souligner la rareté des cas de zona déclarés parmi les personnes vaccinées avec Zostavax® ou Shingrix® (1 à 5 cas par an).

Dans différentes études, le **risque relatif (RR)** de développer un zona a été étudié pour un large éventail de **maladies et différents traitements immunosuppresseurs**. [13–17] Pour de nombreuses maladies chroniques, ce risque n'est que légèrement plus élevé, par exemple : maladie rénale chronique

Tableau 1

Incidence de l'herpès zoster/100 000 par groupe d'âge, 1998–2001 et 2016–2020 (extrapolation à partir de Sentinella, (www.bag.admin.ch/sentinella-stats-fr), ainsi que les hospitalisations [diagnostics principaux et secondaires d'après la statistique médicale des hôpitaux, Office fédéral de la statistique OFS])

Groupe d'âge/années	Cas de zona/100 000		Hospitalisations dues au zona/100 000
	1998–2001	2016–2020	2014–2019
0–49 ans	118–155	123	5
50–59 ans	306	282	16
60–69 ans	414	522	41
70–79 ans	599	690	157
80–89 ans	748	1012	157
90+ ans	817	1535	157
Tous les groupes d'âge	236	288	22

(RR de 1,14), asthme (RR de 1,21), diabète de type 1 (RR de 1,27), bronchopneumopathie chronique obstructive (RR de 1,32), affections intestinales inflammatoires (RR de 1,36) ou arthrite rhumatoïde (AR) (odds ratio OR ajusté de 1,46). [18, 19] Le risque de zona est double, voire encore plus élevé, en cas d'immunodéficience (chimiothérapie: RR d'environ 1,9 à 2,0 [20]; myélome: RR de 2,16 [18]; VIH/sida: RR de 3,22 [21–23]; lymphome: RR de 3,90 [18]; c'est en présence d'un traitement biologique de maladies inflammatoires à médiation immunitaire que le RR est le plus élevé (5,5), ainsi que lors de l'utilisation d'inhibiteurs de JAK (RR de 11) [24–27] et de corticostéroïdes pour des patients sous dialyse (OR de 20). [28] Une méta-analyse portant sur le risque de zona chez les personnes immunodéprimées aux États-Unis a abouti à des incidences très variables: entre 9 et 92 cas de zona pour 1000 personnes. De loin la plus forte incidence annuelle a été observée en présence de tumeurs malignes hématologiques ou à la suite de greffes de cellules souches hématopoïétiques suivies de transplantations d'organes. [14, 22, 29]

Hospitalisations: entre 2008 et 2013, 542 patients en moyenne ont été hospitalisés en Suisse chaque année en raison d'un zona ou de complications en découlant (diagnostics principaux). Parmi ces cas, 85 hospitalisations en moyenne concernaient un zona ophtalmique, 24 un zona généralisé, 7 une méningite, 23 une encéphalite, 183 des complications du système nerveux et 53 d'autres complications liées à un zona. La durée moyenne des hospitalisations se situait entre 6 et 21 jours selon l'âge des patients et les complications. (Source: OFS, 2015) En tenant compte des diagnostics primaires et secondaires, le nombre moyen d'hospitalisations par année s'élevait à 2671 pour la période de 2014 à 2019 (soit plus de 16 000 sur six ans). (Source: OFS, 2021)

Généralement, le taux de **mortalité** dû au zona se situe en dessous de 1 %. La plupart des décès liés au VVZ concernent des personnes d'âge avancé et sont imputables à des infections disséminées, à des encéphalites ou méningo-encéphalites et à des pneumonies. [30] En Suisse, sur cinq ans (de 2014 à 2018), le nombre de décès causés par un zona s'est élevé à 86 (dont 57 personnes de 80 ans ou plus). (Source: OFS, 2021)

5. VACCINATION

5.1 Vaccin

Shingrix® est un vaccin sous-unitaire recombinant avec adjuvant AS01B. Il est administré **par voie intramusculaire en deux doses, espacées de deux à six mois** (1 à 2 mois dans des cas particuliers, cf. chapitre 7). Une dose (0,5 ml) contient 50 µg d'antigène glycoprotéine E (gE) du VVZ, produit à partir de la technologie de l'ADN recombinant. L'adjuvant AS01B contient 50 µg d'extrait de plante Quillaja saponaria Molina et 50 µg de monophosphoryl lipide A (MPL) issu de Salmonella minnesota.

5.2 Immunogénicité

Shingrix® induit des réponses en anticorps et en lymphocytes T à l'antigène vaccinal, à savoir la protéine structurale d'enveloppe glycoprotéine E (gE). [31, 32] Des analyses d'immunogénicité effectuées dans l'étude ZOE-50 (« Zoster efficacy study in subjects older than 50 ») ont révélé que la majorité des personnes vaccinées développait une réaction immunitaire robuste qui durait au moins trois ans après la vaccination. On a observé un taux de séroconversion de 97,8 % (par rapport à 2,0 % pour le placebo). Respectivement 1 et 36 mois après l'administration de la deuxième dose de Shingrix®, la moyenne géométrique des titres (GMT) anti-gE était de 39,1 et de 8,3 plus élevée que la valeur initiale. Une réponse des lymphocytes T CD4+ spécifiques contre le gE a été constatée dans 93 % des cas après l'injection de Shingrix®, contre 0 % pour le placebo. [33, 34] Weinberg et al. ont comparé l'immunogénicité de **Shingrix® et de Zostavax®** chez les personnes vaccinées âgées de 50 à 85 ans. La réponse immunitaire maximale (pic) a été atteinte 30 jours après l'administration de Zostavax® et 90 jours après l'administration de Shingrix® (à savoir 30 jours après la deuxième dose). Shingrix® avait induit des réponses IFN-γ, de l'IL-2+ spécifique au VVZ et à la gE, nettement accrues. Les réponses plus importantes de l'IL-2 et des cellules à mémoire pourraient expliquer cette efficacité accrue. [35]

Aujourd'hui, nous disposons de **données** immunologiques à **long terme** pour une période de dix ans: les titres d'anticorps spécifiques étaient six fois plus élevés après la vaccination et

l'immunité cellulaire 3,5 fois plus importante. Sur la base d'une modélisation, les auteurs ont extrapolé les résultats à 20 ans après la vaccination. Ils ont également analysé l'immunogénicité et la sécurité de l'administration de deux doses supplémentaires pour déterminer le rôle éventuel de rappels de vaccin : l'effet après la première dose de rappel a été convaincant, et il n'a pas augmenté davantage après la seconde. [36]

Différentes études montrent que le vaccin Shingrix® est sûr pour les patients **présentant une immunodéficience** et qu'il confère une immunité humorale et cellulaire solide à la suite de transplantations pulmonaires et rénales. [37, 38] Une étude a signalé, dans certains cas, une immunogénicité faible liée à l'administration de deux doses de Shingrix® (n = 135) après avoir procédé à une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) : seuls 27 % des patients ayant bénéficié d'une HSCT allogénique ont présenté une séroconversion, contre 73 % des receveurs autologues. Un ajournement de la vaccination d'un à deux ans après la transplantation et l'administration d'une dose de rappel ou d'une dose plus élevée pourraient compenser ce faible taux de réponse. [39]

5.3 Efficacité

L'étude d'efficacité clinique RCT « ZOE-50 » (essai contrôlé randomisé), contrôlé contre placebo, a examiné 15 411 participants de ≥ 50 ans durant une période de suivi moyenne de 3,2 ans : 6 participants du groupe de vaccin ont développé un zona, contre 210 dans le groupe placebo (incidence de 0,3 contre 9,1 sur 1000 personnes-années). L'efficacité du vaccin (**[V.E.]**) contre le zona était de **97,2 %** (IC 95 %, 93,7 à 99,0 % ; p < 0,001). La V.E. se situait entre 96,6 et 97,9 % pour toutes les tranches d'âge. [40] Dans le cadre de la très similaire étude « ZOE-70 » impliquant 13 900 participants (à l'âge de 70 ans et plus), 23 participants qui ont reçu Shingrix® ont développé un zona durant une période de suivi moyenne de 3,7 ans, contre 223 pour le groupe placebo (0,9 contre 9,2 sur 1000 personnes-années). La V.E. contre le zona s'élevait à 89,8 % (IC 95 %, 84,2 à 93,7 % ; p < 0,001) et s'est révélée similaire pour les participants de 70 à 79 ans (90,0 %) et ceux à partir de 80 ans (89,1 %). [41]

Dans le cadre d'analyses rassemblant des données ZOE-50 et ZOE-70 concernant des participants de ≥ 70 ans (n = 16 596), la V.E. se montait à 91,3 % contre le zona (IC 95 %, 86,8 à 94,5 % ; p < 0,001) et à 88,8 % contre les NPZ (IC 95 %, 68,7–97, % ; p < 0,001). [41] Une analyse poolée avec des participants de ZOE-50 et ZOE-70 a étudié l'efficacité face à d'autres complications liées à un zona. La V.E. s'élevait à **93,7 %** (IC 95 %, 59,5 à 99,9 %) à l'âge de ≥ 50 ans et à **91,6 %** (43,3 à 99,8 %) à l'âge de ≥ 70 ans. Dans le groupe placebo, on a enregistré 5 hospitalisations en raison d'un zona (contre 0 pour Shingrix®). [42] Oostvogels L. et al. se sont penchés sur l'efficacité et la sécurité en tenant compte d'antécédents généraux dans le cadre d'une analyse en sous-groupes de ZOE-50 et ZOE-70 très similaire. La V.E. s'étendait alors de 84,5 % (IC 95 % : 46,4 à 97,1 %) pour les affections respiratoires à 97,0 % (IC 95 % : 82,3 à 99,9 %) pour les maladies coronariennes. [43] Dagnew et al. ont également rapporté une efficacité élevée de 90,5 % (IC 95 % : 73,5 à

97,5 %) pour 1943 participants à ZOE-50 et à ZOE-70 atteints de maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID), telles que psoriasis, spondylarthropathies et polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans le groupe des personnes de 70 à 79 ans avec une IMID, la V.E. se montait à 84,4 % (IC 95 % : 30,8 à 98,3 %). [44]

Dans une méta-analyse de 2018 parrainée par GSK, Shingrix® a enregistré une V.E. contre le zona (92 % [IC 95 % : 88 à 94 %]) bien plus élevée que Zostavax® (51 % [IC 95 % : 44 à 57 %]) chez les adultes de ≥ 60 ans. S'agissant des adultes de ≥ 70 ans, la V.E. était de 91 % (IC 95 % : 87 à 94 %) pour Shingrix® contre 37 % (IC 95 % : 25 à 48 %) pour Zostavax®. Shingrix® a également obtenu une V.E. nettement meilleure contre les NPZ : 89 % (IC 95 % : 70 à 96 %) chez les adultes de ≥ 60 ans, contre 66 % (IC 95 % : 48 à 78 %) pour Zostavax®. En ce qui concerne les personnes de ≥ 70 ans, Shingrix® a affiché une valeur de 89 % (IC 95 % : 69 à 96 %) et Zostavax® de 67 % (IC 95 % : 44 à 80 %). [45]

L'effet protecteur se maintient pendant des années. Une V.E. de 90,9 % est ressortie d'une analyse partielle réalisée récemment et impliquant une période de suivi moyenne de 7,1 ans pour les participants à ZOE-50+ et ZOE-70+. [36]

L'efficacité de Shingrix® a été examinée **à la suite de son autorisation**, à savoir dans des conditions réelles, hors études) pour des bénéficiaires de Medicare de 65 ans et plus aux États-Unis, et ce, après une période de suivi de deux ans : pour 1,01 million de personnes ayant reçu deux doses de vaccin et 1,50 million en ayant reçu une seule. Par rapport à un groupe témoin non vacciné, l'efficacité était de 56,9 % (IC 95 %, 55,0 à 58,8 %) après une dose et de 70,1 % (IC 95 %, 68,6 à 71,5 %) après deux doses. L'efficacité (2 doses) se situait à 68,5 % pour les personnes de ≥ 80 ans (IC 95 % ; 65,1 à 71,6 %), à 68,0 % pour celles atteintes d'une maladie auto-immune (IC 95 % ; 62,3 à 72,8 %) et à 64,1 % chez les patients présentant une immunodéficience (IC 95 % ; 57,2 à 69,8 %). Dans l'ensemble, l'efficacité contre les **NPZ** était de **76,0 %** après deux doses (IC 95 % ; 68,4 à 81,8 %). [46]

Ces estimations « réelles » de l'efficacité (environ 68 à 70 %) réalisées par Izurieta et al. se sont révélées inférieures à celles des essais cliniques (89 à 97 %). Cette différence pourrait provenir de la méthode appliquée : utilisation exclusive de données d'assurance, définition clinique moins spécifique et l'âge moyen des personnes vaccinées ainsi que la fréquence des comorbidités étaient plus élevés dans la population « réelle ».

Un RCT réalisé sur des personnes de ≥ 50 ans a étudié l'efficacité du vaccin à la suite d'une HSCT autologue. 1846 participants ont reçu une dose de Shingrix® ou de placebo 50 à 70 jours après la greffe et la deuxième un à deux mois plus tard. Ils ont ensuite été surveillés pendant 21 mois : 49 cas de zona sont survenus dans le groupe vacciné et 135 dans le groupe placebo (incidence de respectivement 30 et 94 sur 1000 personnes-années), ce qui correspond à une V.E. de 68,2 %. [29] Une revue systématique portant sur des personnes ayant bénéficié d'une **HSCT** a abouti à une V.E. de 72 % chez les 18 à 49 ans et de 67 % chez les ≥ 50 ans (période de suivi médiane de 21 mois). [47]

5.4 Effets indésirables de la vaccination (EIV)

Les «effets indésirables de la vaccination (EIV)» sont des symptômes, des signes cliniques, des résultats de laboratoire anormaux qui apparaissent dans un rapport temporel avec une vaccination, qu'il y ait ou non un lien causal avec celle-ci. Shingrix®, qui contient l'adjuvant AS01B, est très sûr et bien toléré. La **réactogénicité** locale est plus élevée, et les douleurs au point d'injection sont plus fréquentes que pour la plupart des autres vaccins. Dans le cadre d'une étude de phase 2 impliquant 410 adultes, les EIV graves ont été répertoriés sur une période d'une année : aucun problème de sécurité majeur n'a été constaté pour le vaccin Shingrix®. Généralement, les EIV étaient légers à moyennement graves et passagers. Dans le groupe Shingrix®, 87 % des participants ont rapporté un symptôme, dont 9 % de sévérité de niveau 3 (grave). À titre de comparaison, ces chiffres s'élevaient à 21 % et à 5 % pour le groupe placebo. Les douleurs ont représenté le symptôme local le plus fréquent (83 %), suivies par les rougeurs (29 %) et les gonflements (15 %) (placebo : 8 %, 0 % et 0 %). Les symptômes généraux les plus répandus étaient la fatigue (48 %), les douleurs musculaires (41 %), les maux de tête (37 %) et la fièvre (17 %) (placebo : 18 %, 5 %, 10 % et 3 %). [48]

Dans l'étude ZOE-70, les réactions au point d'injection et les réactions systémiques ont été plus fréquentes dans les sept jours suivant l'injection de Shingrix® que du placebo (79,0 % contre 29,5 %). La fréquence des effets indésirables graves, des éventuelles maladies inflammatoires à médiation immunitaire et des décès était identique dans les deux groupes. [41] Par rapport à Zostavax®, Shingrix® a généré beaucoup plus de réactions systémiques et de réactions locales au point d'injection. Toutefois, aucune différence significative n'a été constatée en termes d'EIV graves. [45] Une analyse de sécurité des données de ZOE-50 et ZOE-70 a observé les EIV pour 14 645 participants dans le groupe Shingrix® et 14 660 dans le groupe placebo : 50,5 % d'EIV sont apparus dans le premier groupe et 32,0 % dans le second. Dans l'ensemble, mis à part les symptômes locaux et systémiques attendus (réactogénicité), les résultats obtenus en matière de sécurité étaient comparables pour les deux groupes, indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'appartenance raciale des participants. [49]

Sécurité en cas d'immunodéficience

Dans le cadre d'une étude RCT portant sur des personnes vaccinées de ≥ 18 ans, aucun problème de sécurité à la suite d'une transplantation rénale n'a été constaté. [38] Dans une revue systématique de Shingrix® portant sur des personnes immunodéprimées entre 18 et 49 ans, Racine et al. ont constaté des EIV graves dans 8,1 à 30,8 % des cas dans le groupe Shingrix® (contre 4,1 à 36,5 % dans le groupe placebo). Toutefois, des examens médicaux ont montré que moins de 1 % des cas était en lien causal avec l'administration du vaccin ou du placebo, et ce, pour les deux groupes étudiés. [47] Les résultats d'une analyse de sous-groupe post hoc pour les participants à ZOE-50 et ZOE-70 atteints d'une IMID n'ont pas donné lieu à des remarques concernant la sécurité. [44] Dans le RCT de Bastidas et al. impliquant 1846 participants ayant subi une HSCT autologue, les EIV graves et les rechutes

liées à une maladie de base étaient en tout temps comparables pour le groupe Shingrix® et le groupe placebo. [29] Stevens et al. ont analysé la sécurité de Shingrix® au sein de ce groupe (n = 403 ; 59,3 % atteints d'AR, 40,7 % de maladies des tissus conjonctifs, telles que LED ou vascularite systémique), dont 78 % des représentants avaient été traités par immunosuppresseurs (méthotrexate, prednisone, inhibiteur du TNFα). 6,7 % des participants (n = 27) ont subi une poussée dans les douze semaines suivant l'administration du vaccin, un peu plus fréquemment après la première dose. [50]

5.5 Contre-indications, mesures de précaution et interactions

Contre-indications :

La seule **contre-indication** de Shingrix® concerne une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou excipients, par exemple polysorbate 80 (E 433), pouvant déclencher une pseudo-allergie ou des réactions croisées en cas d'allergie au polyéthylène glycol (PEG).

Mesures de précaution :

Il convient de repousser l'administration du vaccin Shingrix® **en présence d'un zona actif** jusqu'à la guérison.

Grossesse : il n'existe pas de données concernant la sécurité de l'utilisation de Shingrix® chez la femme enceinte. Des études expérimentales réalisées sur des animaux ne laissent présumer aucun effet négatif direct ou indirect sur la fertilité (féminine et masculine), la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement postnatal. Par mesure de précaution, il convient d'éviter d'utiliser Shingrix® pendant la grossesse. Les effets sur le nourrisson de l'administration de Shingrix® pendant l'allaitement n'ont pas été étudiés. En plus, on ne sait pas si Shingrix® passe dans le lait maternel.

Interactions : Shingrix® étant un vaccin sous-unitaire non vivant, son administration simultanée avec d'autres vaccins est considérée comme sûre. Aucune interaction avec d'autres vaccins n'a été constatée. [51–53]

6. OBJECTIFS DE LA VACCINATION

L'objectif principal consiste à réduire la charge de morbidité du zona, des NPZ et des autres complications (cf. chapitres 3 et 4). On vise aussi à faire reculer l'utilisation d'antiviraux et d'analgésiques afin de faire baisser les coûts directs et indirects pour le système de santé, l'économie et la collectivité. Une stratégie plus globale pour réduire la charge de morbidité causée par le VZV et le HZ consiste à prévenir l'infection primaire de la varicelle durant l'enfance. La CFV examine actuellement une recommandation de vaccination contre la varicelle. Les effets d'un nombre plus faible de personnes infectées par le VZV, qui mènerait à moins de cas de zona, ne commenceront à se faire sentir que dans quelques années, voire décennies.

7. RECOMMANDATIONS

7.1 Recommandations de vaccination contre le zona au moyen du vaccin sous-unitaire Shingrix®

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) recommandent la vaccination contre le zona par **deux doses de Shingrix® en respectant un intervalle minimal de (1 à) 2 mois** sur la base de deux catégories :

A) Recommandation de vaccination complémentaire :

Shingrix® est recommandé pour les personnes immunocompétentes **à partir de ≥ 65 ans**, indépendamment de leurs antécédents de varicelle et de zona.

Schéma vaccinal : deux doses de Shingrix® sont recommandées en respectant un intervalle d'au moins deux mois. Pour les personnes ayant préalablement reçu Zostavax®, une période de deux mois est également conseillée jusqu'à l'administration de la première dose de Shingrix®. En règle générale, il n'est pas recommandé de procéder à des tests sérologiques avant l'administration du vaccin Shingrix®.

B) Recommandation de vaccination pour deux groupes à risque définis :

B1. Shingrix® est recommandé pour les patients **de ≥ 50 ans** en cas **d'immunodéficience** (notamment cellulaire) actuelle ou prévisible associée à un risque accru de zona. Cette recommandation concerne, par exemple, les personnes séropositives HIV, les patients qui ont subi, qui subissent ou qui subiront un traitement oncologique actif*, ceux atteints de maladies rénales en phase terminale/dépendantes de la dialyse ou qui se trouvent sous traitement par des biomédicaments, azathioprine, méthothrexate à faible dose, ou à long terme de corticostéroïdes à faible dosage, ainsi que les patients atteints d'autres maladies de base qui entravent l'immunité (notamment cellulaire). Cela inclut, par exemple, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'asthme sévère/BPCO, de diabète sucré de type 1 insuffisamment contrôlé et d'autres maladies auto-immunes.

Schéma vaccinal : deux doses de Shingrix® sont recommandées en respectant un intervalle d'au moins deux mois.

*) **Schéma vaccinal en cas de traitement oncologique :** dans l'idéal, la première dose devrait être administrée **≥ 2 semaines** avant le début de la chimiothérapie, et la seconde en respectant une période minimale de 1 à 2 mois après la première dose ou dès que possible, en temps ultérieur, pendant ou après la chimiothérapie.

B2. Shingrix® est recommandé pour les patients **de ≥ 18 ans** qui présentent actuellement une **immunodéficience sévère** et qui reçoivent, ou recevront dans un futur proche, un **traitement immunosuppresseur***.

Parmi eux figurent par ex. les personnes atteintes de tumeurs malignes hématologiques, les receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques et de greffes d'organes, les personnes qui – en raison d'une maladie à médiation immunitaire telle que la polyarthrite rhumatoïde ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin – sont traitées par des inhibiteurs

de JAK ou par une immunosuppression intensive (par exemple, association d'immunosuppresseurs, corticostéroïdes à fort dosage). et les personnes séropositives HIV dont le nombre de cellules T et CD4 est inférieur à 200/l ou qui présentent une proportion de lymphocytes inférieure à 15 %.

Schéma vaccinal : dans l'idéal, la première dose devrait être administrée **≥ 4 semaines** avant le début accepté, attendu ou prévu d'une immunosuppression **sévère**, et la seconde en respectant une période minimale de 1 à 2 mois après la première dose ou dès que possible, en temps opportun d'un point de vue médical, pendant ou après le traitement.

Les médecins doivent **identifier** les **patients** immunodéficients (actuels ou futurs) **de 18 ans et plus** qui présentent un risque accru de zona et leur **recommander activement la vaccination (Shingrix®)**, idéalement avant un traitement immunosuppresseur (2 doses espacées de 1 à 2 mois) ou au moins la première dose **≥ 2 semaines** avant le début du traitement en question. En vue d'atteindre une efficacité maximale, les médecins traitants devraient déterminer, de manière individuelle pour chacun de ces patients, le moment idéal pour administrer les deux doses recommandées.

Pendant la grossesse et l'allaitement, il convient de procéder attentivement à une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

Un **test sérologique pour dépister les anticorps contre le VVZ** n'est pas recommandé avant la vaccination avec Shingrix®.

Shingrix® et Zostavax® ne sont pas destinés à la prévention d'une première infection au VVZ (varicelle).

7.2. Recommandations concernant le vaccin vivant Zostavax®

Le **vaccin vivant Zostavax®** actuellement disponible est contre-indiqué pour les personnes présentant une immunodéficience et ne devrait plus être administré à celles qui se soumettront à des traitements immunosuppresseurs dans un futur proche. Zostavax® reste une option pour les personnes immunocompétentes de 65 à 79 ans, qui préfèrent ce vaccin à Shingrix®. Zostavax® n'est pas remboursé par l'AOS.

8. PRISE EN CHARGE DES COÛTS

En Suisse, la question du remboursement de Shingrix® par l'AOS est actuellement en cours d'examen.

Contact

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Téléphone : 058 463 87 06

Bibliographie

- 1 Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L, Mühlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine* 2001(19): 3097–103.
- 2 Bollaerts K, Riera-Montes M, Heininger U, Hens N, Souverain A, Verstraeten T et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiology and Infection* 2017; 145(13): 2666–77. 10.1017/S0950268817001546.
- 3 Meylan P, Gerber S, Kempf W, Nadal D. Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Revue Médicale Suisse* 2007(3): 1–23.
- 4 Thakur R, Philip AG. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: An evidence-based approach. *The Journal of Family Practice* 2012(61(9)): S9–S16.
- 5 Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *The Journal of Infection* 2015; 70(2): 178–86. 10.1016/j.jinf.2014.08.018.
- 6 Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepège A, Schmäder KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Medicine* 2010; 8:37. 10.1186/1741-7015-8-37.
- 7 Liesegang T. Herpes Zoster Ophthalmicus: Natural History, Risk Factors, Clinical Prevention and Morbidity. *Ophthalmology* 2008(115(2); suppl):S3-S12.
- 8 Gilden DH. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of Internal Medicine* 2011(269(5)): 496–506.
- 9 Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 173. 10.1186/1471-2334-11-173.
- 10 Pinchinat S, Cebrian-Cuenca A. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases* 2013(170).
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (Herpes Zoster): Shingles Burden and Trends [<https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>]. Atlanta; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>.
- 12 Bundesamt für Gesundheit = Office fédéral de la santé publique. Impfung gegen Herpes zoster: keine Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan. *Bulletin BAG – OFSP* 2010(6):97.
- 13 Batram M, Witte J, Schwarz M, Hain J, Ultsch B, Steinmann M et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–2018. *Dermatology and Therapy* 2021; 11(3): 1009–26. 10.1007/s13555-021-00535-7.
- 14 McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 71(7): e125–e134. 10.1093/cid/ciz1090.
- 15 Imafuku S, Dormal G, Goto Y, Jégou C, Rosillon D, Matsuki T. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. *The Journal of Dermatology* 2020; 47(3): 236–44. 10.1111/1346-8138.15214.
- 16 Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009–2014. *BMC Infectious Diseases* 2020; 20(1): 905. 10.1186/s12879-020-05648-6.
- 17 Yanni EA, Ferreira G, Guennec M, El Hahi Y, El Ghachi A, Haguinet F et al. Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000–2012. *BMJ Open* 2018; 8(6): e020528. 10.1136/bmjopen-2017-020528.
- 18 Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology* 2016(87):9 4–102.
- 19 Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF-alpha Agents. *JAMA* 2009(301(7)): 737–45.
- 20 Tseng HF, Smith N, Sy LS, Jacobsen SJ. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2011; 29(20):3628–32. 10.1016/j.vaccine.2011.03.018.
- 21 Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2020; 7(1): ofaa005. 10.1093/ofid/ofaa005.
- 22 Chen H-H, Chen Y-M, Chen T-J, Lan J-L, Lin C-H, Chen D-Y. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011; 66(7): 1177–82. 10.1590/s1807-59322011000700009.
- 23 Blank LJ, Polydefkis MJ, Moore RD, Gebo KA. Herpes zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 2012; 61(2): 203–7. 10.1097/QAI.0b013e318266cd3c.
- 24 Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75(10): 1843–7. 10.1136/annrheumdis-2016-209131.
- 25 Santella C, Bitton A, Filliter C, Vutcovici M. Anti-TNF Therapy and the Risk of Herpes Zoster Among Patients With Inflammatory Bowel Disease 2021; *Inflammatory Bowel Diseases*.
- 26 Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6):1554–1573.e12. 10.1053/j.gastro.2020.01.001.
- 27 Failla V, Jacques J, Castronovo C, Nikkels AF. Herpes zoster in patients treated with biologicals. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2012; 224(3): 251–6. 10.1159/000338691.
- 28 Chao C-T, Lai C-F, Huang J-W. Risk factors for herpes zoster reactivation in maintenance hemodialysis patients. *European Journal of Internal Medicine* 2012; 23(8): 711–5. 10.1016/j.ejim.2012.08.005.
- 29 Bastidas A, La Serna J de, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(2): 123–33. 10.1001/jama.2019.9053.
- 30 Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX, Bialek SR. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979–2007. *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55(7): 960–6. 10.1093/cid/cis575.
- 31 Heineman TC, Cunningham AL, Levin MJ. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Current Opinion in Immunology* 2019; 59:42–8. 10.1016/j.coi.2019.02.009.
- 32 Voic H, Vries RD de, Sidney J, Rubiro P, Moore E, Phillips E et al. Identification and Characterization of CD4+ T Cell Epitopes after Shingrix Vaccination. *Journal of Virology* 2020; 94(24). 10.1128/JVI.0164-20.
- 33 Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2016; 16(2): 265–71. 10.1517/14712598.2016.1134481.
- 34 Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, Godeaux O, Chlibek R, Hwang S-J et al. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of Infectious Diseases* 2018; 217(11): 1750–60. 10.1093/infdis/jiy095.

- 35 Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N et al. Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines. *The Journal of infectious diseases* 2018; 218(suppl_2): S81–S87. 10.1093/infdis/jiy383.
- 36 Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S et al. Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination. *The Journal of infectious diseases* 2020. 10.1093/infdis/jiaa300.
- 37 Hirzel C, L'Huillier AG, Ferreira VH, Marinelli T, Ku T, Ierullo M et al. Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. *American journal of transplantation official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2021. 10.1111/ajt.16534.
- 38 Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim S-J, Kim S-I, Zaltzman J et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 70(2): 181–90. 10.1093/cid/ciz177.
- 39 Camargo JF, Lin RY, Natori Y, Anderson AD, Alencar MC, Wang TP et al. Reduced immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine after hematopoietic cell transplant: a pilot study. *Blood advances* 2020; 4(19): 4618–22. 10.1182/bloodadvances.2020002269.
- 40 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372(22): 2087–96. 10.1056/NEJMoa1501184.
- 41 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Diez-Domingo J et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375(11): 1019–32. 10.1056/NEJMoa1603800.
- 42 Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine* 2018; 36(12): 1537–41. 10.1016/j.vaccine.2018.02.029.
- 43 Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, van den Steen P et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019; 15(12): 2865–72. 10.1080/21645515.2019.1627818.
- 44 Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021;60(3):1226–33. 10.1093/rheumatology/keaa424.
- 45 McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L et al. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37(22): 2896–909. 10.1016/j.vaccine.2019.04.014.
- 46 Izurieta H, Wu Y, Forshee R, Lu Y, Sung H-M, Ehrlich Anger P et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real-world effectiveness in the first two years postlicensure. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021(Accepted manuscript).
- 47 Racine É, Gilca V, Amini R, Tunis M, Ismail S, Sauvageau C. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine* 2020; 38(40): 6205–14. 10.1016/j.vaccine.2020.07.049.
- 48 Chlibek R, Bayas JM, Collins H, La Pinta MLR de, Ledent E, Mols JF et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults = 50 years of age. *The Journal of infectious diseases* 2013; 208(12): 1953–61. 10.1093/infdis/jit365.
- 49 López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, Looze FJ de et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine* 2019; 37(18): 2482–93. 10.1016/j.vaccine.2019.03.043.
- 50 Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emami S, Desai S. Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients. *ACR open rheumatology* 2020; 2(6): 357–61. 10.1002/acr2.11150.
- 51 Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. *Vaccine* 2018; 36(29): 4278–86. 10.1016/j.vaccine.2018.05.110.
- 52 Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of infectious diseases* 2017; 216(11): 1352–61. 10.1093/infdis/jix481.
- 53 Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥50 years: A randomized trial. *Vaccine* 2019; 37(39): 5877–85. 10.1016/j.vaccine.2019.08.001.