

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on  
Immunization (NACI)\*†****STATEMENT ON THE RECOMMENDED  
USE OF HERPES ZOSTER VACCINE****Preamble**

*The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.*

**Background**

In August 2008, a live, injectable, attenuated herpes zoster vaccine (Zostavax™, Merck Frosst Canada, Inc.) was

\***Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Ms. A. Hanrahan, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan.

**Liaison Representatives:** Dr. B. Bell (CDC), Dr. P. Orr (AMMI Canada), Ms. S. Pelletier (CHICA), Ms. K. Pielak (CNCI), Dr. P. Plourde (CATMAT), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. N. Sicard (CPHA), Dr. V. Senikas (SOGC).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. S. Desai (CIRID – Vaccine Preventable Diseases), Mrs. M. FarhangMehr (CIRID - National Advisory Committee on Immunization), Dr. P. Varughese (CIRID), Major P. Laforce (DND), Dr. B. Law (CIRID-Vaccine Safety), Dr. R. Ramsingh (FNIHB), Dr. F. Hindieh (BGTD).

†This statement was prepared by Dr. Kevin Laupland and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de  
l'immunisation (CCNI)\*†****DÉCLARATION SUR L'UTILISATION  
RECOMMANDÉE DU VACCIN CONTRE  
LE VIRUS DE L'HERPÈS ZOSTER****Préambule**

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit du fabricant des vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver leur vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, et notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.*

**Contexte**

En août 2008, l'utilisation d'un vaccin injectable à virus vivant atténué contre le zona (Zostavax<sup>MC</sup>, Merck Frosst Canada inc.) a

\***Membres :** D<sup>re</sup> J. Langley (présidente), D<sup>re</sup> B. Warshawsky (vice-présidente), D<sup>re</sup> S. Ismail (secrétaire exécutif), M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> K. Laupland, D<sup>re</sup> A. McGeer, D<sup>re</sup> S. McNeil, D<sup>r</sup> B. Seifert, D<sup>re</sup> D. Skowronski, D<sup>r</sup> B. Tan.

**Représentants de liaison :** D<sup>re</sup> B. Bell (CDC), D<sup>re</sup> P. Orr (AMMI Canada), M<sup>me</sup> S. Pelletier (CHICA), M<sup>me</sup> K. Pielak (CNCI), D<sup>r</sup> P. Plourde (CCMTMV), D<sup>re</sup> S. Rechner (CMFC), D<sup>re</sup> M. Salvadori (SCP), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE), D<sup>re</sup> N. Sicard (ACSP), D<sup>re</sup> V. Senikas (SOGC).

**Représentants d'office :** D<sup>re</sup> S. Desai (CIMRI – Maladies évitables par la vaccination), M<sup>me</sup> M. FarhangMehr (CIMRI – Comité consultatif national de l'immunisation), D<sup>r</sup> Paul Varughese (CIMRI), Major P. Laforce (MDN), D<sup>re</sup> B. Law (CIMRI – Sécurité des vaccins), D<sup>re</sup> R. Ramsingh (DGSPNI), D<sup>r</sup> F. Hindieh (DPBTG).

†La présente déclaration a été préparée par le D<sup>r</sup> Kevin Laupland et a été approuvée par le CCNI et l'Agence de la santé publique du Canada.

authorized for use in Canada for the prevention of herpes zoster (shingles) infection in adults aged 60 years and older. It was licensed in the United States (US) by the Food and Drug Administration (FDA) in May 2006 and recommended for use in adults by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in October 2006 [1, 2]. This statement provides recommendations for use of Zostavax™ in Canadian adults. As new information regarding Zostavax™ and/or the burden of illness becomes available, the recommendations will be reviewed. Issues including cost-effectiveness, acceptability of vaccine programs, and feasibility will be addressed by other provincial or federal groups.

In order to facilitate preparation of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) recommendations for use of this vaccine, a systematic review of the literature was undertaken focusing on the burden of herpes zoster in Canadian adults and the safety and efficacy of the vaccine in clinical trials. Relevant published articles were identified by a PubMed search from 1995 to August 31, 2008, using the search terms “zoster” and “Canada” or “zoster” and “vaccine.” A total of 768 studies were initially identified. These were screened by one member, and potentially relevant full-length articles were selected for further review. Two other authors reviewed the selected studies for appropriateness for inclusion and for accuracy of data abstraction. Recommendations and levels of evidence evaluations were agreed to by consensus of NACI members and were based on a recently published guideline [3].

### **Clinical Features and Epidemiology of Herpes Zoster–Associated Disease in Adults**

The varicella-zoster virus (VZV) is an enveloped double-stranded DNA virus of the Herpesviridae family. This virus causes two distinct clinical syndromes: varicella (chickenpox) and zoster (shingles). Chickenpox is usually a primary systemic infection characterized by a generalized exanthematous vesicular rash. Mainly a childhood disease, chickenpox is highly contagious and occurs ubiquitously in non-vaccinated children. In the pre-vaccine era, 90% or more of Canadian children were infected by 12 years of age [4].

Herpes zoster infection is characterized by pain and a unilateral vesicular eruption, usually in a single dermatome. It arises from the reactivation of latent VZV from sensory ganglia present from previous chickenpox infection. Complications of acute zoster are potentially severe and may include sight-threatening eye infections (zoster ophthalmicus), central nervous system infection, nerve palsies including the Ramsay-Hunt Syndrome, neuromuscular disease including Guillain-Barre Syndrome, and secondary bacterial infections [5]. The most frequent complication is post-herpetic neuralgia (PHN), which is characterized by prolonged (usually defined by presence of 90+ days) and often debilitating neurogenic pain that either persists from or follows the acute zoster infection. This complication occurs in approximately 20% of adults

été autorisée au Canada pour prévenir le zona chez les adultes de 60 ans et plus. Ce vaccin a été homologué aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en mai 2006 et son usage a été recommandé chez les adultes par l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) en octobre 2006 [1, 2]. La présente déclaration fournit des recommandations pour l'utilisation de Zostavax<sup>MC</sup> chez les adultes canadiens. À mesure que de nouveaux renseignements concernant Zostavax<sup>MC</sup> et le fardeau de la maladie seront accessibles, ces recommandations seront révisées. Les questions relatives à la rentabilité, à l'acceptabilité et à la faisabilité des programmes de vaccination seront étudiées par d'autres groupes provinciaux ou fédéraux.

Afin de faciliter l'élaboration des recommandations du CCNI quant à l'utilisation de ce vaccin, un examen systématique des écrits a été effectué, laquelle portait sur le fardeau du zona chez les adultes canadiens ainsi que sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans les essais cliniques. À la suite d'une recherche réalisée dans PubMed à l'aide des termes d'interrogation « zoster » et « Canada » ou « zoster » et « vaccine », des articles pertinents, ayant été publiés entre 1995 et le 31 août 2008, ont été repérés. Un total de 768 études a d'abord été trouvé. Celles-ci ont été passées en revue par un membre qui a sélectionné les articles complets potentiellement pertinents à examiner plus en profondeur. Deux autres auteurs ont compulsé les études retenues pour déterminer si elles méritaient d'être incluses et si le processus d'abstraction des données était exact. Les recommandations et les évaluations des niveaux de preuve ont été établies par consensus des membres du CCNI conformément à une ligne directrice récemment publiée [3].

### **Manifestations cliniques et épidémiologie de la maladie associée au zona chez les adultes**

Le virus varicelle-zona (VVZ) est un virus enveloppé à ADN double brin appartenant à la famille des *Herpesviridae*. Il cause deux syndromes cliniques distincts : la varicelle et le zona. La varicelle consiste habituellement en une infection primaire générale caractérisée par une éruption vésiculeuse exanthémateuse généralisée. Il s'agit d'une maladie très contagieuse qui touche principalement les enfants et qui est très répandue chez les enfants non vaccinés. À l'époque où il n'existait pas encore de vaccin, 90 % ou plus des enfants canadiens étaient infectés avant l'âge de 12 ans [4].

Le zona est caractérisé par une éruption vésiculeuse unilatérale et douloureuse, qui se limite habituellement à un seul dermatome. Le zona résulte d'une réactivation du VVZ qui était demeuré latent dans les ganglions sensitifs après une primo-infection varicelleuse. Les complications liées au zona aigu sont potentiellement graves et peuvent inclure infections oculaires susceptibles d'entraîner la cécité (zona ophthalmique), infections du système nerveux central, paralysies des nerfs, y compris la maladie de Ramsay Hunt, maladies neuromusculaires, y compris le syndrome de Guillain Barré, et infections bactériennes secondaires [5]. La complication la plus fréquente est la névralgie postzostérienne, caractérisée par une douleur neurogène prolongée (habituellement définie comme étant d'une durée de 90 jours ou plus) et souvent invalidante qui se manifeste après un zona aigu ou qui persiste après une telle infection. Cette complication

overall but in one-third or more of octogenarians[6]. Treatment options are of limited effectiveness[7, 8]. Post-herpetic neuralgia frequently has a major adverse impact on quality of life, especially in elderly persons[9-11].

Although implementation of childhood VZV vaccination has been hypothesized to contribute to increasing zoster rates[12-17], different jurisdictions have reported varying trends in the incidence of zoster over time. Studies in Manitoba [18] Alberta [19], and in the United Kingdom [20] demonstrated increases in incidence of herpes zoster prior to the implementation of varicella vaccination programs. It has been proposed that decreased natural immune boosting of older persons from circulating wild-type VZV virus could increase the risk of VZV reactivation. In the US childhood varicella program have been in place since 1996; two studies reported no change in the incidence of zoster and one found the age standardized rate of 2.77 cases/1000 person-years in 1999 increased to 5.25 in 2003 using a telephone survey method [21]. Multiple other factors could contribute to changes in the incidence of zoster over time including changes in reporting or in diagnostic coding of zoster cases, or changes in risk factors for herpes zoster over time (e.g. use of steroids or immunosuppressive therapy). Further studies on the factors influencing the epidemiology of herpes zoster will be useful.

A number of studies using administrative data have assessed the burden of zoster infection in Canadian adults[19, 20, 22, 23]. Brisson et al. investigated the burden of herpes zoster by examining annual physician billing claims and hospital separations in Manitoba between 1979 and 1997[20]. They found that among the age groups 15–44, 45–64, and  $\geq 65$  years that the annual incidence was 1.9, 4.2, and 8.1 per 1,000 population, and that the rate of hospitalization per case was 1%, 2.8%, and 10.6%, respectively.

Russell et al. investigated the epidemiology of zoster in Alberta between 1986 and 2002 [19]. They observed an overall progressive increase in the incidence of zoster during the study duration with an incidence of 2.7 per 1,000 in 1986, increasing to 4.3 per 1,000 in 2002. The incidence of zoster increased with advancing age, showing a steep increase after age 50 and an incidence of  $>10$  per 1,000 in those  $\geq 75$  years of age.

Edgar et al. studied varicella-associated illness in British Columbia between 1994 and 2003 [22]. They observed an increasing incidence of zoster in adults throughout the duration of the study. The incidence in those aged 20–64 was 2.6 per 1,000 and 7.0 per 1,000 among those  $\geq 65$  years of age. The overall hospitalization rate was approximately 0.5 per 1,000 annually in all adults 20 years and older. The mortality rate was 0.04 per million in 20- to 64-year-olds and 5 per million among those  $\geq 65$  years of age.

Manuel et al. reported on the occurrence of zoster in lung transplant recipients at a Canadian centre [23]. They found that in the cohort of 239 patients, 55.1 cases per 1,000 person-years of

survient chez environ 20 % des adultes, mais chez un tiers ou plus des octogénaires [6]. Les options de traitement ont une efficacité limitée [7, 8]. La névralgie postzostérienne altère souvent grandement la qualité de vie, particulièrement chez les personnes âgées [9-11].

Bien qu'on ait avancé l'hypothèse que l'administration du vaccin contre le VVZ aux enfants contribuait à accroître les taux de zona [12-17], des tendances variables ont été signalées dans différents territoires et provinces en ce qui concerne l'incidence du zona au fil des ans. Des études réalisées au Manitoba [18], en Alberta [19] et au Royaume-Uni [20] ont fait état d'augmentations de l'incidence du zona avant la mise en œuvre des programmes de vaccination contre la varicelle. D'aucuns pensent que le déclin chez les personnes âgées de l'immunité naturelle stimulée par le VVZ sauvage en circulation pourrait amplifier le risque de réactivation du VVZ. Aux É.-U., le programme de vaccination des enfants contre la varicelle existe depuis 1996; deux études n'ont signalé aucun changement dans l'incidence du zona, et une étude basée sur une enquête téléphonique a constaté que le taux par âge était passé de 2,77 à 5,25 cas/1 000 personnes-années entre 1999 et 2003 [21]. De nombreux autres facteurs pourraient contribuer aux changements dans l'incidence du zona au fil des ans, notamment les changements dans la déclaration des cas de zona ou le codage du diagnostic, ou les changements dans les facteurs de risque de zona avec le temps (p. ex., utilisation de stéroïdes ou traitement immunosuppresseur). D'autres études sur les facteurs influant sur l'épidémiologie du zona seraient utiles.

Un certain nombre d'études utilisant des données administratives ont évalué le fardeau du zona chez les adultes canadiens [19, 20, 22, 23]. Brisson et coll. ont étudié le fardeau du zona en examinant les demandes annuelles de remboursement des médecins et les congés des hôpitaux au Manitoba entre 1979 et 1997 [20]. Ils ont découvert que chez les 15 à 44 ans, les 45 à 64 ans et les 65 ans et plus, l'incidence annuelle était respectivement de 1,9, de 4,2 et de 8,1 pour 1 000 habitants et que le taux d'hospitalisation par cas s'élevait à 1 %, à 2,8 % et à 10,6 %.

Russell et coll. se sont penchés sur l'épidémiologie du zona en Alberta entre 1986 et 2002 [19]. Ils ont noté une augmentation progressive globale de l'incidence du zona pendant la durée de l'étude; en effet, celle-ci se situait à 2,7 cas pour 1 000 en 1986 et est passée à 4,3 cas pour 1 000 en 2002. L'incidence du zona augmentait avec l'âge; ainsi, la hausse était considérable chez les personnes de plus de 50 ans et l'incidence atteignait plus de 10 cas pour 1 000 chez les  $\geq 75$  ans.

Edgar et coll. ont étudié la maladie associée à la varicelle en Colombie-Britannique entre 1994 et 2003 [22]. Ils ont noté une incidence accrue du zona chez les adultes tout au long de la durée de l'étude. Le taux d'incidence chez les personnes de 20 à 64 ans et de 65 ans et plus était respectivement de 2,6 et de 7,0 pour 1 000. Le taux global d'hospitalisation par année s'établissait à environ 0,5 pour 1 000 chez les adultes de 20 ans et plus. Le taux de mortalité chez les personnes âgées de 20 à 64 ans et de  $\geq 65$  ans était respectivement de 0,04 et de 5,0 pour 1 000 000.

Manuel et coll. ont fait état de la fréquence du zona chez des greffés du poumon dans un centre canadien [23]. Dans la cohorte de 239 patients, 55,1 cas pour 1 000 personnes années de suivi ont été

follow-up occurred and the cumulative incidence was 5.8% at 1 year, 18.1% at 3 years, and 20.2% at 5 years post-transplant [23].

### **Live, Attenuated, Injectable Herpes Zoster Vaccine: Zostavax™ (Merck Frosst Canada, Ltd.)**

#### **Vaccine composition**

Zostavax™ is a live, attenuated vaccine based on the Oka/Merck strain developed through serial passages in tissue culture. The vaccine contains the same components as the varicella vaccine Varivax™ (Merck) but with an approximately 14-fold or higher virus concentration (not less than 19,400 plaque forming units per 0.65 mL single dose vial). Each dose contains sucrose, hydrolyzed porcine gelatin, sodium chloride, monosodium L-glutamate, sodium phosphate dibasic, potassium phosphate monobasic, and potassium chloride. Residual DNA and protein from MRC-5 cell culture are also present, as are trace amounts of neomycin and bovine calf serum.

#### **Immunogenicity**

The cellular and humoral immune correlates of protection from zoster among patients previously infected with chickenpox are not well established, and none have been accepted as markers of protection[24, 25]. In addition, commercially available laboratory tests developed for assessing immunity to wild-type VZV are not accurate for the diagnosis of vaccine-induced chickenpox immunity[4]. Studies evaluating the immunogenicity of zoster vaccination should therefore be interpreted with caution.

Immune responses to vaccination were assessed in a sub-study of the Shingles Prevention Study, involving 1,395 patients[26]. Antibody titers to VZV were measured by glycoprotein enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and cell-mediated immunity was assessed by interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ELISPOT and responder cell frequency (RCF) assays[27]. At baseline, all patients with sufficient samples had VZV antibody but the ELISPOT and RCF assays were negative in 18.5% and 5.9% of subjects, respectively. Six weeks post vaccination geometric mean (95% confidence interval) VZV antibody titres were increased at 471.3 (438.2–506.8) versus 292.3 (269.9–316.5) units/mL in recipients of the Oka/Merck zoster vaccine as compared to placebo, as were ELISPOT [70.1 (61.6–79.8) versus 31.7 (28.0–35.8) spot-forming cells per 106 peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)], and RCF [9.8 (9.2–10.5) versus 5.3 (4.9–5.7) responder cells per 105 PBMCs] assays. Vaccine-related cell-mediated and antibody boost declined significantly over the subsequent year, then remained relatively stable for the following two years.

Kerzner et al. conducted a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing the immunogenicity of

enregistrés, et l'incidence cumulative atteignait 5,8 % après un an, 18,1 % après trois ans et 20,2 % cinq ans après la greffe [23].

### **Vaccin injectable à virus vivant atténué contre le zona : Zostavax<sup>MC</sup> (Merck Frosst Canada Ltée)**

#### **Composition du vaccin**

Zostavax<sup>MC</sup> est un vaccin à virus vivant atténué fondé d'après la souche Oka/Merck, qui a été mis au point par des passages successifs en cultures tissulaires. Le vaccin contient les mêmes composants que le vaccin contre la varicelle, Varivax<sup>MD</sup> de Merck, mais sa concentration virale est au moins environ 14 fois plus élevée (pas moins de 19 400 unités formatrices de plages [UFP] par flacon unidosé de 0,65 mL). Chaque dose renferme du sucrose, de la gélatine hydrolysée d'origine porcine, du chlorure de sodium, du L-glutamate monosodique, du phosphate de sodium dibasique, du phosphate de potassium monobasique et du chlorure de potassium. On trouve aussi des protéines résiduelles et de l'ADN résiduel des cultures de cellules MRC-5, ainsi que de la néomycine et du sérum de veau fœtal à l'état de traces.

#### **Immunogénicité**

Les corrélats immunitaires cellulaires et humoraux de la protection contre le zona chez les patients ayant déjà été infectés par la varicelle ne sont pas bien établis, et aucun d'eux n'est reconnu comme un marqueur de la protection [24,25]. De plus, les tests de laboratoire offerts sur le marché en vue d'évaluer l'immunité contre le VVZ de type sauvage ne sont pas assez précis pour le diagnostic de l'immunité contre la varicelle induite par le vaccin [4]. Les études portant sur l'immunogénicité du vaccin contre le zona doivent, par conséquent, être interprétées avec prudence.

Les réponses immunitaires au vaccin ont été évaluées chez 1 395 patients ayant participé à une sous-étude de la Shingles Prevention Study [26]. Les titres d'anticorps anti-VVZ ont été mesurés par le test ELISA (dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines), tandis que l'immunité à médiation cellulaire a été mesurée par la méthode IFN- $\gamma$  ELISPOT (méthode immunoenzymatique utilisant l'interféron gamma) et la fréquence des cellules répondeuses (RCF) [27]. Au début de l'étude, tous les patients qui avaient fourni des échantillons suffisants présentaient des anticorps anti-VVZ, mais les résultats des tests ELISPOT et RCF se sont révélés négatifs chez 18,5 % et 5,9 % des sujets, respectivement. Six semaines après la vaccination, on a observé une hausse de la moyenne géométrique (intervalle de confiance [IC] à 95 %) des titres d'anticorps anti-VVZ, qui avait grimpé à 471,3 (438,2–506,8) chez les sujets ayant reçu le vaccin contre le zona (Oka/Merck) par rapport à 292,3 (269,9–316,5) unités/mL chez les sujets placebo, de même qu'une augmentation des résultats du test ELISPOT (70,1 [61,6–79,8] contre 31,7 [28,0–35,8] cellules formant des taches par 106 de cellules mononucléées du sang périphérique [CMSP]) et des résultats du test RCF (9,8 [9,2–10,5] contre 5,3 [4,9–5,7] de cellules répondeuses par 105 CMSP). La stimulation des anticorps et de l'immunité à médiation cellulaire associée au vaccin a considérablement baissé au cours de l'année subséquente, puis est demeurée relativement stable durant les deux années qui ont suivi.

Kerzner et coll. ont réalisé un essai randomisé à double insu, contrôlé par placebo pour comparer l'immunogénicité de Zostavax<sup>MC</sup> et du

Zostavax™ and inactivated trivalent influenza vaccine in adults aged 50 and older administered either concomitantly (both on day 1) or sequentially (influenza day 1 and Zostavax™ at week 4) [28]. Geometric mean (95% confidence interval) glycoprotein ELISA titres to VZV 4 weeks post-vaccination were 554 (499.0–613.9) units/mL in the concomitant and 589 (531.9–651.5) units/mL for the sequential groups, for a ratio of 0.9 (95% confidence interval 0.8–1.0) that fulfilled criteria for non-inferiority (i.e., greater than 0.67).

MacIntyre et al. reported on a randomized, double-blinded, multi-centre, placebo-controlled study comparing the immunogenicity of concomitant and sequential (1 month later) Pneumovax™23 and Zostavax™ in 471 patients [29]. Varicella history-positive subjects ≥60 years of age with no history of invasive pneumococcal disease or zoster were immunized with open-label Pneumovax™23 and then randomized to either Zostavax™ or placebo at a separate injection site concomitantly or sequentially (4 weeks later). Baseline VZV GMT were higher in the concomitant group (192.2; 95% CI, 169.2–218.4) than the non-concomitant group (150.5; 95% CI, 133.6–169.6). At 4 weeks post-immunization, VZV GMT were significantly lower among the concomitant (371.6; 95% CI, 328.7–420.0) as compared to non-concomitant (448.5; 95% CI, 400.3–502.4) groups, fulfilling a pre-specified criterion for inferiority for concomitant administration. However, the VZV GMT mean fold rise for the concomitant (1.9; 95% CI, 1.7–2.1) and non-concomitant (3.1; 95% CI, 2.8–3.5) groups fulfilled a second criterion of >1.4 for non-inferiority. Pneumococcal GMT for the four serotypes tested (3, 14, 19A, and 22F) were not significantly different among the two groups at 4 weeks post-immunization.

Macaladad et al. evaluated the immunogenicity of live attenuated Oka/Merck vaccine (50,000 plaque forming units/0.5 mL dose) in VZV seronegative or low (≤5 glycoprotein ELISA units/mL) sero-titre subjects aged ≥30 years of age [30]. Subjects were randomized 4:1 to receive a single dose of zoster vaccine or placebo. Of the four initially seronegative subjects, all seroconverted (day 42 geometric mean titre 12.0 units/mL) with vaccination. Of the 13 low seropositive patients who were vaccinated, the geometric mean titre increased from a baseline of 6.7 to 25.7 units/mL at 6 weeks post-vaccination.

Gilderman et al. assessed the immunogenicity of a refrigerator-stable as compared to a frozen formulation of Zostavax™ in a double-blinded, placebo-controlled multi-centred randomized trial in adults ≥50 years of age who did not have a history of zoster infection [31]. Day 28 VZV geometric mean titres as measured by glycoprotein ELISA were similar among the refrigerated (n = 182; 727.4 units/mL) and frozen (n = 185; 834.4 units/mL) formulations. The

vaccin antigrippal trivalent inactivé chez des adultes de 50 ans et plus, en administrant les vaccins de façon concomitante (les deux vaccins le jour 1) ou séquentielle (le vaccin antigrippal le jour 1 et Zostavax™ la semaine 4) [28]. La moyenne géométrique (IC à 95 %) des titres d'anticorps anti-VVZ mesurés 4 semaines après la vaccination par le test ELISA utilisant des glycoprotéines était de 554 (499,0–613,9) unités/mL pour le groupe ayant reçu le traitement concomitant et de 589 (531,9–651,5) unités/mL pour le groupe ayant reçu le traitement séquentiel. Le ratio obtenu était de 0,9 (intervalle de confiance à 95 % : 0,8–1,0) et respectait les critères de non-infériorité (c. à d. plus de 0,67).

MacIntyre et coll. ont fait état d'une étude randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double insu ayant comparé l'immunogénicité d'un traitement concomitant et d'un traitement séquentiel (1 mois plus tard) par Pneumovax™23 et Zostavax™ chez 471 patients [29]. Les sujets ≥ 60 ans ayant des antécédents de varicelle, mais aucun antécédent de pneumococcie invasive ou de zona, ont reçu un traitement vaccinal ouvert par Pneumovax™23, puis ont été répartis aléatoirement pour recevoir Zostavax™ (ou un placebo), administré à un point d'injection différent, en même temps que le vaccin ou de façon séquentielle (4 semaines plus tard). Les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps anti-VVZ au début de l'étude étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu le traitement concomitant (192,2; IC à 95 % : 169,2-218,4) que dans l'autre groupe (150,5; IC à 95 % : 133,6-169,6). Quatre semaines après la vaccination, les TMG des anticorps anti-VVZ étaient considérablement plus bas dans le groupe ayant reçu le traitement concomitant (371,6; IC à 95 % : 328,7-420,0) comparativement à l'autre groupe (448,5; IC à 95 % : 400,3-502,4). Ainsi, le critère d'infériorité prédéterminé pour l'administration concomitante a été respecté. Le facteur d'augmentation des TMG des anticorps anti-VVZ dans le groupe ayant reçu le traitement concomitant (1,9; IC à 95 % : 1,7-2,1) et le groupe ayant reçu le traitement non concomitant (3,1; IC à 95 % : 2,8-3,5) a satisfait par ailleurs à un second critère de non-infériorité (> 1,4). Quatre semaines après la vaccination, aucune différence importante n'a été notée entre les deux groupes en ce qui concerne les TMG des anticorps antipneumococques pour les quatre sérotypes testés (3, 14, 19A et 22F).

Macaladad et coll. ont évalué l'immunogénicité du vaccin à virus vivant atténué (Oka/Merck) (50 000 UFP par dose de 0,5 mL) chez des sujets âgés de 30 ans ou plus séronégatifs pour le VVZ ou faiblement séropositifs (≤ 5 unités/mL mesurées par le test ELISA utilisant des glycoprotéines) [30]. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 4 pour 1 afin de recevoir une seule dose du vaccin contre le zona ou un placebo. Les quatre sujets séronégatifs au début de l'étude ont présenté une séroconversion (jour 42 : TMG = 12,0 unités/mL) après la vaccination. Chez les 13 patients faiblement séropositifs qui ont reçu le vaccin, les TMG ont augmenté par rapport aux valeurs initiales, passant de 6,7 à 25,7 unités/mL 6 semaines après la vaccination.

Gilderman et coll. ont évalué l'immunogénicité d'une formulation de Zostavax™ stable au réfrigérateur par rapport à celle d'une formulation de Zostavax™ congelée dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, contrôlé par placebo et réalisé en double insu auprès d'adultes de ≥ 50 ans qui n'avaient aucun antécédent de zona [31]. Le jour 28, les TMG des anticorps anti-VVZ, qui ont été mesurés par le test ELISA utilisant des glycoprotéines, étaient semblables chez les sujets ayant reçu la formulation réfrigérée (N = 182; 727,4 unités/mL) et les sujets ayant reçu

estimated refrigerated/frozen ratio was 0.87 (95% confidence interval, 0.71 to 1.07), fulfilling criteria for non-inferiority.

### **Efficacy**

The efficacy of live attenuated injectable Oka/Merck herpes zoster vaccine has been evaluated in one large phase III randomized clinical trial conducted in the United States: the Shingles Prevention Study [32]. In this trial, 38,546 healthy adults aged  $\geq 60$  years who had a previous history of chickenpox infection or had resided in the continental United States for 30 years or longer were randomized to either a single subcutaneous injection of 0.5 mL of live attenuated Oka/Merck zoster vaccine (minimum 18,700 plaque forming units per dose) or to a placebo[32]. Patients who were immune compromised, had previous chickenpox vaccination, or had a history of herpes zoster were excluded. The primary endpoint was herpes zoster burden of illness as determined using a previously validated health-related quality of life measurement tool[10]. Follow-up was a median of 3.1 years. The herpes-zoster burden-of-illness score was significantly reduced in the zoster vaccine group as compared to placebo (2.21 vs. 5.68;  $p < 0.001$ ), as was the incidence of herpes zoster (5.42 vs. 11.12 per 1,000 person-years;  $p < 0.001$ ), and post-herpetic neuralgia (0.46 vs 1.38 cases per 1,000 person-years;  $p < 0.001$ ). Both the duration and severity of zoster were reduced in the vaccine recipients. Overall vaccine efficacy was 61.1% (95% CI, 51.1-69.1%) for burden-of-illness score, 51.3% (95% CI, 44.2–57.6%) for confirmed zoster incidence, and 66.5% (95% CI, 47.5–79.2%) for post-herpetic neuralgia.

### **Vaccine safety and adverse events**

In the Shingles Prevention Study[32], all adverse events occurring within 42 days after injection and all serious events thereafter were reported on all subjects. A sub-study of 6,616 patients was also performed in order to closely monitor for adverse events. Vaccine recipients were significantly ( $p < 0.05$ ) more likely to experience one or more adverse event overall (58.1% vs. 34.4%) and one or more serious adverse events (1.9% vs. 1.3%) as compared to subjects who received placebo. The significantly higher rates of adverse events seen among vaccine recipients as compared to placebo subjects was principally related to an increase in injection site reactions with erythema (35.8% vs. 7.0%), pain or tenderness (34.5 vs. 8.5%), swelling (26.2% vs. 4.5%), pruritis (7.1 vs. 1.0%), and warmth (1.7 vs. 0.3%). During the first 42 days, the rate of a varicella-like rash at the injection site was significantly ( $p < 0.05$ ) more common in vaccine recipients than in placebo recipients (20 cases; 0.1% vs. 7 cases; 0.04%), although rates of herpes zoster were lower (7;  $< 0.1\%$  vs. 24; 0.1%) in vaccine recipients. A case-by-case review suggested that there were no clinically significant differences in serious adverse events between the treatment and placebo groups. Among serious adverse events that were deemed potentially vaccine related, two occurred in vaccine recipients

la formulation congelée (N = 185; 834,4 unités/mL). Le ratio estimatif de la formulation réfrigérée par rapport à la formulation congelée était de 0,87 (IC à 95 % : 0,71 à 1,07), satisfaisant ainsi au critère de non-infériorité.

### **Efficacité**

L'efficacité du vaccin injectable à virus vivant atténué contre le zona (Oka/Merck) a été évaluée dans le cadre d'un vaste essai clinique randomisé de phase III ayant été mené aux États-Unis : la Shingles Prevention Study [32]. Dans cette étude, 38 546 adultes en santé âgés de 60 ans et plus qui avaient des antécédents de varicelle et qui avaient résidé dans la zone continentale des États-Unis pendant 30 ans ou plus ont été répartis aléatoirement pour recevoir une seule injection sous-cutanée de 0,5 mL du vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Oka/Merck) (minimum de 18 700 UFP par dose) ou un placebo [32]. Les patients immunodéprimés et ceux qui avaient déjà reçu un vaccin contre la varicelle ou qui avaient des antécédents de zona ont été exclus. Le paramètre primaire était le fardeau de la maladie associé au zona, lequel était déterminé au moyen d'un instrument de mesure de la qualité de vie liée à la santé ayant déjà été validé [10]. Le suivi médian était de 3,1 années. La cote du fardeau de la maladie associé au zona a diminué de façon considérable dans le groupe ayant reçu le vaccin contre le zona comparativement au groupe placebo (2,21 versus 5,68;  $p < 0,001$ ), tout comme le taux d'incidence du zona (5,42 versus 11,12 pour 1 000 personnes années;  $p < 0,001$ ) et celui de la névralgie postzostérienne (0,46 versus 1,38 cas pour 1 000 personnes années;  $p < 0,001$ ). La durée et la gravité du zona ont aussi été réduites chez les sujets vaccinés. L'efficacité globale du vaccin était de 61,1 % (IC à 95 %, 51,1-69,1 %) pour le score du fardeau de la maladie, de 51,3 % (IC à 95 %, 44,2-57,6 %) pour l'incidence du zona confirmé et de 66,5 % (IC à 95 %, 47,5-79,2 %) pour l'incidence de la névralgie postzostérienne.

### **Innocuité et effets indésirables du vaccin**

Dans la Shingles Prevention Study [32], tous les événements indésirables survenus dans les 42 jours suivant l'injection et tous les événements graves survenus par la suite ont été enregistrés. Une sous-étude incluant 6 616 patients a aussi été réalisée afin de surveiller étroitement les événements indésirables. Les sujets vaccinés étaient beaucoup plus nombreux ( $p < 0,05$ ) à présenter un ou plusieurs événements indésirables en général (58,1 % versus 34,4 %) de même qu'un ou plusieurs événements indésirables graves (1,9 % versus 1,3 %) que les sujets placebo. Les taux considérablement plus élevés d'événements indésirables chez les sujets vaccinés que chez les sujets placebo étaient principalement associés à une augmentation des réactions au point d'injection, par exemple un érythème (35,8 % versus 7,0 %), une douleur ou une sensibilité (34,5 % versus 8,5 %), un œdème (26,2 % versus 4,5 %), un prurit (7,1 % versus 1,0 %) et une chaleur (1,7 % versus 0,3 %). Durant les 42 premiers jours, le taux d'éruption varicelliforme au point d'injection était beaucoup plus élevé ( $p < 0,05$ ) chez les vaccinés que chez les sujets placebo (20 cas; 0,1 % versus 7 cas; 0,04 %), même si les taux de zona étaient inférieurs (7;  $< 0,1\%$  versus 24; 0,1 %) dans le premier groupe. Un examen au cas par cas semblait indiquer qu'il n'existait aucune différence cliniquement significative au chapitre des événements indésirables graves entre le groupe de traitement et le groupe placebo. Parmi les événements indésirables graves qui ont été considérés comme étant possiblement liés au vaccin, deux ont été observés chez les patients ayant reçu le vaccin

and three in patients randomized to placebo. Overall (34.0% vs. 34.1%) and herpes zoster-related (0.2% for each) rates of hospitalization were similar between the vaccine and placebo groups. There was no overall difference in mortality observed [14 (4.1%) deaths for zoster vaccinated group as compared to 16 (4.1%) deaths for placebo group].

A number of smaller studies have assessed the safety and tolerability of live attenuated herpes zoster vaccine. No significant increase in reactogenicity or adverse events was observed in either the trial by Kerzner et al. comparing concomitant and sequential influenza and zoster vaccine [28] or the Gilderman and colleagues comparison of refrigerator-stable and frozen formulations of Zostavax™ [31]. In the study by MacIntyre et al. comparing concomitant and sequential (1 month later) Pneumovax™23 and Zostavax™, injection-site reactions of erythema and swelling at the Pneumovax™23 site occurred at higher rates (7% and 8%, respectively) in the concomitant group as compared to the reaction rates in the sequential group [29]. Systemic and serious adverse events were uncommon and not different between the groups. In the small study by Macaladad et al. where seronegative or low seropositive adults aged ≥30 years were vaccinated with zoster vaccine, no serious vaccine-related events or clinical varicella lesions were observed [30]. Minor local reactions occurred in 2 of 18 vaccine recipients. Tying and colleagues conducted a randomized, double-blinded comparison of two different dosages of live attenuated injectable Oka/Merck herpes zoster vaccine (58,000 vs. 207,000 pfu/0.65mL dose) in 698 adults aged 50 + who had a history of varicella infection but not zoster [33]. At 42 days of follow-up, 5 serious adverse events had been registered, of which none were deemed vaccine related. Rates of minor injection site reactions occurred in 63% and 60%, and systemic reactions in 11% and 13% of patients receiving higher and lower doses, respectively. According to the Zostavax™ monograph, a double-blinded clinical trial assessing the safety and tolerability of a second dose of Zostavax™ versus placebo 42 days after all patients received Zostavax™ has been conducted in 98 adults older than 60 years. The frequency of adverse events after the second dose was reportedly similar to that seen with the first dose.

### **Dosage and schedule**

Zostavax™ is given as a single dose by subcutaneous injection in the deltoid region of the upper arm. Each 0.65-mL single dose vial contains a minimum of 19,400 plaque-forming units.

### **Shedding and transmission of vaccine virus**

As with all live vaccines, there is a theoretical risk of transmission from vaccinated to susceptible individuals. No case of transmission of Zostavax™ from a vaccinated individual to another person has been documented to date.

et trois, chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo. Les taux globaux d'hospitalisation (34,0 % versus 34,1 %) et les taux d'hospitalisation associée au zona (0,2 % pour chaque groupe) étaient semblables chez les deux groupes. Aucune différence globale n'a été notée quant à la mortalité (14 [4,1 %] décès dans le groupe vacciné contre le zona comparativement à 16 [4,1 %] décès dans le groupe placebo).

Un certain nombre de petites études ont évalué l'innocuité et la tolérabilité du vaccin à virus vivant atténué contre le zona. Aucune augmentation significative quant à la réactogénicité ou au nombre d'événements indésirables n'a été notée dans l'essai mené par Kerzner et coll. visant à comparer le traitement concomitant et séquentiel par un vaccin antigrippal et le vaccin contre le zona [28] ni dans l'essai réalisé par Gilderman et coll. visant à comparer une formulation de Zostavax<sup>MC</sup> stable au réfrigérateur et une formulation de Zostavax<sup>MC</sup> congelée [31]. Dans l'étude comparative de MacIntyre et coll. sur le traitement concomitant et séquentiel (1 mois plus tard) par Pneumovax<sup>MC</sup> 23 et Zostavax<sup>MC</sup>, le taux de réaction au point d'injection de Pneumovax<sup>MC</sup> 23, soit érythème et œdème, était respectivement 7 % et 8 % plus élevé dans le groupe de traitement concomitant que dans le groupe de traitement séquentiel [29]. Les événements indésirables généraux et graves étaient rares et semblables dans les deux groupes. Dans la petite étude menée par Macaladad et coll. auprès d'adultes séronégatifs ou faiblement séropositifs âgés de 30 ans ou plus ayant reçu le vaccin contre le zona, aucun événement grave associé au vaccin ni aucune lésion varicelleuse clinique n'ont été observés [30]. Des réactions locales mineures sont survenues chez 2 des 18 sujets vaccinés. Tying et coll. ont mené une étude comparative randomisée en double insu de deux doses différentes du vaccin injectable à virus vivant atténué contre le zona (Oka/Merck) (58 000 versus 207 000 UFP par dose de 0,65mL) chez 698 adultes âgés de 50 ans ou plus qui avaient des antécédents de varicelle, mais aucun antécédent de zona [33]. Après 42 jours de suivi, ils ont noté 5 événements indésirables graves parmi lesquels aucun n'a été considéré comme étant associé au vaccin. Chez les patients ayant reçu la dose élevée et ceux ayant reçu la faible dose, les taux de réactions mineures au point d'injection étaient respectivement de 63 % et de 60 %, tandis que les taux de réactions générales s'élevaient respectivement à 11 % et à 13 %. Selon la monographie de Zostavax<sup>MC</sup>, une étude clinique menée à double insu a évalué l'innocuité et la tolérabilité d'une seconde dose de Zostavax<sup>MC</sup> par rapport au placebo; celle-ci a été administrée à 98 adultes âgés de plus de 60 ans 42 jours suivant l'administration d'une dose initiale de Zostavax<sup>MC</sup>. La fréquence des événements indésirables après l'injection de la seconde dose était similaire à celle notée après l'administration de la première dose.

### **Posologie et calendrier**

Zostavax<sup>MC</sup> est administré en une seule dose par injection sous-cutanée dans le deltoïde de la partie supérieure du bras. Chaque flacon unidose de 0,65 mL contient un minimum de 19 400 UFP.

### **Excrétion et transmission du virus vaccinal**

Comme c'est le cas pour tous les vaccins à virus vivant, il existe un risque théorique de transmission du virus des sujets vaccinés aux sujets réceptifs. On n'a signalé jusqu'à présent aucun cas de transmission du virus contenu dans le vaccin Zostavax<sup>MC</sup> entre un sujet vacciné et une autre personne.

### **Prevention of shingles and not chickenpox**

Zostavax™ is indicated for the prevention of herpes zoster in patients with prior chickenpox infection. It is not recommended for prevention of primary VZV infection. Individuals who do not have immunity and no contraindications should be immunized with a chickenpox vaccine[4].

### **Breastfeeding**

It is not known whether Zostavax™ is secreted in human milk. Zostavax™ is not recommended for use in women of child-bearing potential. Given the age indication for Zostavax™, breastfeeding is unlikely among the target population.

### **Pregnancy**

Zostavax™ is contraindicated during pregnancy, and NACI recommends that women should avoid pregnancy for at least one month after the receipt of any varicella vaccine. Given the age indication for Zostavax™, pregnancy is unlikely among the target population.

### **Storage and handling**

Zostavax™ is stored frozen at an average temperature of -15°C until it is prepared for injection by reconstitution of the lyophilized vaccine with the supplied diluent. The reconstitution should occur no more than 30 minutes before administration to the patient/client, in order to avoid loss of potency. Reconstitution should occur immediately upon removal from the freezer. The diluent should be stored separately at room temperature (20-25 °C) or in a refrigerator between 2°C and 8°C and should never be frozen.

### **Simultaneous administration with other vaccines**

Concomitant administration of Zostavax™ and trivalent influenza has been demonstrated to have comparable safety, tolerability, and immunogenicity as when given sequentially [28]. One clinical trial of co-administration of Zostavax™ with Pneumovax™23 has demonstrated the safety of co-administration of these vaccines but inferior VZV GMT at 4 weeks post-vaccination [29]. Co-administration of Zostavax™ with other vaccines has not been evaluated.

### **Simultaneous administration with other therapies**

Use of anti-viral medications active against VZV (i.e., acyclovir, famciclovir, valacyclovir) within weeks of Zostavax™ may be expected to reduce the vaccine efficacy. There is no evidence to evaluate the timing of and any potential interaction with immunization with Zostavax™ in relation to administration of immune globulins or other blood products. However, it is prudent to delay Zostavax™

### **Prévention du zona et non de la varicelle**

Zostavax<sup>MC</sup> est indiqué pour prévenir le zona chez les patients ayant déjà contracté la varicelle. Il n'est pas recommandé pour prévenir la primo-infection par le VVZ. Les sujets immunodéprimés qui ne présentent pas de contre-indications devraient recevoir un vaccin contre la varicelle [4].

### **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si Zostavax<sup>MC</sup> est sécrété dans le lait maternel humain. L'utilisation de Zostavax<sup>MC</sup> n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer. Étant donné le groupe d'âge pour lequel Zostavax<sup>MC</sup> est indiqué, il est peu probable qu'il y ait des femmes qui allaitent dans la population visée.

### **Femmes enceintes**

Zostavax<sup>MC</sup> est contre-indiqué durant la grossesse, et le CCNI recommande que les femmes évitent de devenir enceintes au moins un mois après l'administration de tout vaccin contre la varicelle. Étant donné le groupe d'âge pour lequel Zostavax<sup>MC</sup> est indiqué, il est peu probable qu'il y ait des femmes enceintes dans la population visée.

### **Entreposage et manipulation**

Zostavax<sup>MC</sup> est entreposé au congélateur à une température moyenne de -15 °C jusqu'à sa préparation avant une injection, le vaccin lyophilisé étant reconstitué avec le diluant fourni. La reconstitution devrait se faire au plus 30 minutes avant l'administration du vaccin au patient/client afin d'éviter que le vaccin ne perde son activité. Le vaccin devrait être reconstitué tout de suite après sa sortie du congélateur. Le diluant doit être entreposé séparément à la température ambiante (20-25 °C) ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et ne doit jamais être congelé.

### **Administration simultanée d'autres vaccins**

L'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de Zostavax<sup>MC</sup> et du vaccin antigrippal trivalent se sont révélées semblables lorsque ceux-ci étaient administrés en concomitance ou de façon séquentielle [28]. Une étude clinique a montré l'innocuité de Zostavax<sup>MC</sup> et de Pneumovax<sup>MC</sup> 23 administrés en concomitance; les TMG des anticorps anti-VVZ étaient toutefois inférieurs quatre semaines après la vaccination [29]. L'administration concomitante de Zostavax<sup>MC</sup> et d'autres vaccins n'a pas fait l'objet d'une évaluation.

### **Administration simultanée d'autres traitements**

On peut s'attendre à ce que l'utilisation d'antiviraux actifs contre le VVZ (p. ex. l'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir) dans les semaines qui suivent l'administration de Zostavax<sup>MC</sup> réduise l'efficacité de ce dernier. Il n'existe aucune donnée permettant de déterminer le moment approprié pour administrer Zostavax<sup>MC</sup> en même temps que des immunoglobulines ou d'autres produits sanguins ou de cerner les interactions potentielles connexes. Il est toutefois prudent de retarder, si possible, l'administration



administration for 3 months after a dose of intravenous immunoglobulin if practical, as efficacy may be reduced[4].

### **Contraindications**

Zostavax™ should not be given to patients with anaphylactic hypersensitivity to any of its components. It is a live attenuated vaccine and should not be given to individuals with congenital or acquired immune deficiency, to those who have recently used or are currently using immune suppressive medications, or to women who are pregnant. The vaccine is not recommended for use in women of childbearing potential or those less than 50 years of age. Vaccination should be deferred in patients with active untreated tuberculosis. Deferral should be considered in acute illness, for example, in the presence of fever.

### **Duration of protection**

The efficacy of Zostavax™ in preventing herpes zoster infection has been demonstrated to 4 years of follow-up. In the one large phase III study (Shingles Prevention Study) all patients randomized to placebo were offered Zostavax® at the end of the study; hence no further long-term prospectively controlled data will be available and estimates will need to be based on historical controls[32, 34] prior to vaccine availability. In a recent abstract, investigators showed that persistence of the effect of Zostavax on burden of illness and incidence of herpes zoster in 14, 275 consenting participants in the (Short-Term Persistence Sub-study) was seen up to year 7 post-vaccination [35].

### **Zostavax™ Recommended Usage**

Zoster is a potentially serious condition that is common and results in significant burden of illness principally related to acute disease and chronic PHN. In those aged 60 and older, vaccination with Zostavax™ reduces the occurrence of zoster and its complications by approximately 60%. Zostavax™ is not intended for the prevention of chickenpox or for the treatment of shingles or post-herpetic neuralgia and is intended for individuals aged 60 and older who are not immunocompromised. The duration of protection beyond 4 years and the need for repeat booster dosing is not known. The decision to include Zostavax™ in universal, publicly funded provincial and territorial programs will depend upon a number of other factors, such as detailed cost-benefit evaluation and assessment of other elements of the Erikson and DeWals analytic framework for immunization programs in Canada [36-39]. Specific recommendations for the use of Zostavax™ are presented below. For each group, the level of evidence given is based on research design rating and recommendation grades for specific clinical preventive action as previously described [3].

- **Zostavax™ is recommended for the prevention of herpes zoster and its complications in persons 60 years and older without contraindications (NACI recommendation A, good).**

de Zostavax<sup>MC</sup> de 3 mois après l'injection intraveineuse d'une dose d'immunoglobulines, puisque l'efficacité peut être réduite [4].

### **Contre-indications**

Zostavax<sup>MC</sup> ne doit pas être administré aux patients qui ont fait des réactions anaphylactiques à l'un de ses composants. Zostavax<sup>MC</sup> est un vaccin à virus vivant atténué et ne devrait pas être administré aux patients qui sont atteints d'un déficit immunitaire acquis ou congénital ou qui ont récemment pris ou qui prennent des médicaments immunosuppresseurs, ni aux femmes enceintes. L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer ou celles de moins de 50 ans. La vaccination devrait être reportée chez les patients souffrant de tuberculose active non traitée. Un report devrait être envisagé dans les cas de maladie aiguë, notamment en présence d'une fièvre.

### **Durée de la protection**

L'efficacité de Zostavax<sup>MC</sup> pour prévenir le zona a été démontrée sur une période de suivi de quatre ans. Dans une vaste étude de phase III (la Shingles Prevention Study), tous les patients répartis aléatoirement pour recevoir le placebo ont reçu le vaccin à la fin de l'étude; aucune autre donnée provenant d'études prospectives contrôlées de longue durée ne sera donc disponible, et les estimations devront être fondées sur les données concernant les témoins historiques [32, 34] avant que le vaccin ne soit accessible. Dans un résumé récent, des investigateurs ont montré que l'effet de Zostavax<sup>MC</sup> sur le fardeau de la maladie et l'incidence du zona chez 14 275 sujets consentants ayant participé à la Short Term Persistence Study persistait jusqu'à 7 ans après la vaccination [35].

### **Indications de Zostavax<sup>MC</sup>**

Le zona est une maladie fréquente potentiellement grave, qui est responsable d'une importante morbidité principalement associée au zona aigu et à la névralgie postzostérienne chronique. Chez les personnes de 60 ans et plus, la vaccination par Zostavax<sup>MC</sup> réduit le risque de zona et de ses complications d'environ 60 %. Zostavax<sup>MC</sup> n'est pas indiqué pour la prévention de la varicelle ni pour le traitement du zona ou de la névralgie postzostérienne; il est destiné aux personnes de 60 ans et plus qui ne sont pas immunodéprimées. On ne sait pas si la protection dure plus de 4 ans ni si des doses de rappel sont nécessaires. La décision d'inclure Zostavax<sup>MC</sup> dans les programmes de vaccination universelle provinciaux et territoriaux financés par l'État dépendra d'un certain nombre d'autres facteurs, comme l'évaluation détaillée des coûts et des avantages et l'évaluation d'autres éléments du cadre analytique d'Erikson et de DeWals pour les programmes d'immunisation au Canada [36-39]. Des recommandations précises concernant l'usage de Zostavax<sup>MC</sup> sont présentées ci-dessous. Le niveau de preuve mentionné pour chaque groupe est déterminé d'après le plan de recherche et la catégorie de recommandation applicable à une intervention préventive clinique précise [3].

- **Zostavax<sup>MC</sup> est recommandé pour la prévention du zona et de ses complications chez les personnes de 60 ans et plus qui ne présentent pas de contre-indications (recommandation du CCNI : A, bonne).**

**NACI makes no recommendation for Zostavax™ immunization of individuals with a past episode of zoster (NACI recommendation I, insufficient).** Patients who have had a previous episode of zoster are at risk for further episodes. Individuals with a prior history of zoster were excluded from the pivotal efficacy trial (SPS) and therefore the efficacy of Zostavax™ in this population was not demonstrated. In a small study of 101 subjects  $\geq 50$  years of age previously immunized with Zostavax™, no safety concerns were identified. [40].

- **Zostavax™ should be administered to patients indicated for vaccine irrespective of a prior history of chickenpox or documented prior varicella infection (NACI recommendation A, good).** Given that nearly all Canadians indicated for immunization will have had prior chickenpox exposure even if a prior diagnosis of VZV cannot be recalled, routine testing for varicella antibody is not recommended. There is no known safety risk associated with vaccination of healthy individuals who are susceptible. In the rare circumstance that patients are known to be serologically varicella susceptible based on previous testing for another reason, they should be vaccinated with 2 doses of varicella vaccine[4].
- **Booster (repeat) doses of Zostavax™ are not recommended for healthy individuals (NACI recommendation I, insufficient).** The efficacy of protection has not been assessed beyond 4 years and it is not known whether booster doses of vaccine are beneficial. This recommendation may need to be revisited as further information becomes available.
- **Individuals who inadvertently receive systemic anti-viral therapy active against VZV within 2 days before and 14 days after Zostavax™ injection may benefit from a second dose of vaccine 42 days or later and after discontinuing antiviral therapy (NACI recommendation B, fair).** While systemic anti-viral therapy active against VZV should ideally be avoided in the peri-immunization period, if it is used, then vaccine efficacy may be affected.
- **Zostavax™ may be used in patients aged 50 and older (NACI recommendation B, fair).** Although Zostavax™ has been demonstrated to be safe and immunogenic in patients 50 years of age and older, effectiveness has been studied only in those aged  $\geq 60$  years. The incidence and severity of herpes zoster begins to increase with age after 50 to 60 years. While all patients aged  $\geq 50$  years may be expected to receive some benefit, the greatest benefit will be seen in those 60 years and older. As the duration of protection is unknown beyond 4 years, it is uncertain whether vaccination at younger ages (such as between 50 and 60) will provide ongoing protection at older ages when the incidence of zoster is higher.

**Le CCNI n'émet aucune recommandation quant à la vaccination par Zostavax<sup>MC</sup> des personnes ayant eu un épisode de zona (recommandation du CCNI : I, données insuffisantes).** Les patients qui ont déjà connu un épisode de zona sont susceptibles d'en avoir d'autres. Les personnes ayant des antécédents de zona ont été exclues de l'essai pivotal d'efficacité (SPS); par conséquent, l'efficacité de Zostavax<sup>MC</sup> n'a donc pas été démontrée dans cette population. Dans une petite étude portant sur environ 100 sujets âgés de  $\geq 50$  ans qui avaient déjà reçu Zostavax<sup>MC</sup>, aucun problème d'innocuité n'a été relevé [40].

- **Zostavax<sup>MC</sup> doit être administré aux patients pour lesquels ce vaccin est indiqué, qu'ils aient ou non des antécédents de varicelle ou contracté une infection varicelleuse antérieure documentée (recommandation du CCNI : A, bonne).** Compte tenu que presque tous les Canadiens pour lesquels la vaccination est indiquée ont été exposés à la varicelle, même s'ils ne se rappellent pas avoir reçu un diagnostic d'infection par le VVZ, il n'est pas recommandé de leur faire subir un dépistage des anticorps anti-varicelle. Il n'existe aucun danger connu associé à la vaccination chez les sujets réceptifs qui sont en santé. Dans les rares cas où des patients sont connus pour être réceptifs à la varicelle, selon des tests sérologiques réalisés pour une autre raison, 2 doses du vaccin contre la varicelle doivent être données [4].
- **Il n'est pas recommandé d'administrer des doses de rappel de Zostavax<sup>MC</sup> aux sujets en santé (recommandation du CCNI : I, insuffisante).** L'efficacité de la protection n'a pas été évaluée au-delà d'une période de 4 ans, et on ne sait pas si les doses de rappel offrent des avantages. Cette recommandation pourra être réexaminée à mesure que de nouvelles données seront accessibles.
- **Les personnes qui reçoivent malencontreusement un traitement antiviral systémique actif contre le VVZ dans les 2 jours précédant et les 14 jours suivant une injection de Zostavax<sup>MC</sup> peuvent avoir intérêt à recevoir une seconde dose de vaccin 42 jours ou plus après l'injection de la première dose ainsi qu'après l'arrêt du traitement antiviral (recommandation du CCNI : B, passable).** Il faudrait idéalement éviter d'administrer tout traitement antiviral général actif contre le VVZ durant la période précédant ou suivant immédiatement la vaccination sinon, l'efficacité du vaccin peut être réduite.
- **Zostavax<sup>MC</sup> peut être administré aux patients de 50 ans et plus (recommandation du CCNI : B, passable).** Même si l'innocuité et l'immunogénicité de Zostavax<sup>MC</sup> ont été démontrées chez les patients de 50 ans et plus, les études sur l'efficacité n'ont été réalisées que chez les personnes de 60 ans et plus. La fréquence et la gravité du zona commencent à augmenter vers l'âge de 50 à 60 ans. Bien que tous les patients de 50 ans et plus puissent s'attendre à bénéficier de certains avantages, les personnes de 60 ans et plus sont celles qui en retireront le plus de bienfaits. Puisqu'on ne connaît pas la durée de protection au-delà d'une période de 4 ans, on ignore si la vaccination des sujets plus jeunes, notamment âgés de 50 à 60 ans, assurera une protection continue lorsqu'ils seront plus âgés, soit au moment où la fréquence du zona est plus élevée.

- Trivalent influenza vaccine may be administered concomitantly with Zostavax™ at a different body injection site (NACI recommendation A, good). Pneumovax™23 and Zostavax™ should be administered at least 4 weeks apart (NACI recommendation B, fair). No data are currently available for concomitant administration of Zostavax™ with other vaccines.

- Le vaccin antigrippal trivalent peut être administré en concomitance avec Zostavax<sup>MC</sup> à un point d'injection différent (recommandation du CCNI : A, bonne). Pneumovax<sup>MC</sup> 23 et Zostavax<sup>MC</sup> doivent être administrés à un intervalle minimal de 4 semaines (recommandation du CCNI : B, passable). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'administration simultanée de Zostavax<sup>MC</sup> et d'autres vaccins.

**Table 1. Summary of evidence for live attenuated injectable herpes zoster vaccine**

<b>Evidence for efficacy</b>						
<i>Study</i>	<i>Vaccine</i>	<i>Study Design</i>	<i>Participants</i>	<i>Outcome Measure</i>	<i>Level of Evidence</i>	<i>Quality</i>
Oxman et al. 2005 (32)	Live attenuated Oka/Merck VZV vaccine (minimum potency 18,700 PFU/dose)	DB (Double-blind) RCT (Randomized controlled trial)  Shingles Prevention Study (SPS)	38,546 subjects ≥60 years of age with either a past history of VZV or residence in the continental US for >30 years	Primary endpoint VZV-associated burden of illness; secondary endpoint incidence of post-herpetic neuralgia up to 4 years post-vaccination	I	Good  (tested vaccine slightly lower minimum PFU than Zostavax)
Schmader et al. 2008 (35)	Live attenuated Oka/Merck VZV vaccine (minimum potency 18,700 PFU/dose)	Short-term Persistence Sub-study (STPS) of Oxman et al., above (40)	14 270 subjects ≥60 years of age, with past history of VZV or US residence >30 years but no history of zoster	Incidence of herpes zoster, incidence of post-herpetic neuralgia and herpes zoster burden of illness;  3.5 to 7 years post vaccination	I	Good  (tested vaccine slightly lower minimum PFU than Zostavax)
<b>Evidence for safety</b>						
<i>Study</i>	<i>Vaccine</i>	<i>Study Design</i>	<i>Participants</i>	<i>Outcome Measure</i>	<i>Level of Evidence</i>	<i>Quality</i>
Oxman et al. 2005 (32)	As above	As above	As above including detailed sub-study of 6,616 subjects	All AE within 42 days of immunization, and serious AE	I	Good  (tested vaccine slightly lower minimum PFU than Zostavax)
Kerzner et al. 2007 (28)	Zostavax™	DB RCT Influenza vaccine and concurrent or sequential Zostavax	762 subjects ≥50 years of age with past history of VZV but no history of zoster	AE within 28 days	I	Fair
MacIntyre et al. 2008 (29)	Zostavax™	DB RCT Pneumovax and concomitant or sequential Zostavax	471 subjects ≥60 years of age with past history of VZV but not zoster	Injection site AE and systemic AE within 28 days	I	Fair
Macaladad et al. 2007 (30)	Live attenuated Oka/Merck VZV vaccine (~50,000 PFU/dose)	DB RCT	21 subjects ≥30 years, VZV seronegative or low sero-titre	Day 1–42 vaccine-related AE and laboratory-confirmed varicella-like rashes	I	Poor  (small sample size; tested vaccine may have different PFU than Zostavax)
Gilderman et al. 2008 (31)	Zostavax™ refrigerator stable versus Zostavax™ frozen	DB RCT	367 subjects ≥50 years of age	Day 1–28 vaccine-related AE	I	Fair  (tested vaccines have higher PFU than authorized Zostavax vaccine)

Tyring et al. 2007 (33)	~207,000 PFU or ~58,000 PFU Oka/Merck VZV vaccine	DB RCT	698 subjects ≥50 years of age (459 in higher potency group)	Day 1–42 vaccine-related AE	I	Fair (tested vaccines have higher PFU than Zostavax)
Mills et al. 2008 (40)	Zostavax™	RCT cross-over	101 adults ≥50 years of age with history of herpes zoster ≥5 years prior to screening	Day 1–28 vaccine-related AE	I	Fair (Small sample size, no validated correlates of VZV immunity)
<b>Evidence for immunogenicity</b>						
<i>Study</i>	<i>Vaccine</i>	<i>Study Design</i>	<i>Participants</i>	<i>Outcome Measure</i>	<i>Level of Evidence</i>	<i>Quality</i>
Levin et al. 2008 (26)	Substudy of Oxman et al., above (40)	Substudy of Oxman et al., above (40)	1,395 subjects	Responder cell frequency assay, ELISPOT, glycoprotein ELISA Ab to VZV	I	Fair (no validated correlates of VZV immunity; tested vaccine slightly lower minimum PFU than Zostavax)
Kerzner et al. 2007 (28)	Zostavax™	DB RCT Influenza vaccine and concurrent or sequential Zostavax	762 subjects ≥50 years of age with past history of VZV but no history of zoster	GMT of VZV Ab at 4 weeks by gp ELISA, GMFR of VZV Ab from baseline to 4 weeks and GMT influenza Ab at 4 weeks for 3 strains	I	Fair (no validated correlates of VZV immunity)
MacIntyre et al. 2008 (29)	Zostavax™	DB RCT Pneumovax and concomitant or sequential Zostavax	471 subjects ≥60 years of age with past history of VZV but no history of zoster	GMT VZV Ab 4 weeks post-immunization, GMFR >1.4	I	Fair (no validated correlates of VZV immunity)
Macaladad et al. 2007 (30)	Live attenuated Oka/Merck VZV vaccine (~50,000 PFU/dose)	DB RCT	21 in VZV seronegative or low sero-titre subjects aged ≥30 years	≥4-fold rise in VZV-specific antibody titre at 6 weeks	I	Fair (no validated correlates of VZV immunity; tested vaccine may have different PFU than Zostavax)
Gilderman et al. 2008 (31)	Zostavax™ refrigerator stable versus Zostavax™ frozen	DB RCT	367 subjects ≥50 years of age	Gp ELISA GMR and post-vaccination GMT	I	Fair (no validated correlates of VZV immunity)
Mills et al. 2008 (40)	Zostavax™	RCT (cross-over design)	101 adults ≥50 years of age with history of herpes zoster ≥5 years prior to screening	GMT VZV Ab 4 weeks post-vaccination GMFR VZV AB from pre-vaccination to 4 weeks post-vaccination	I	Fair (Small sample size, no validated correlates of VZV immunity)

**Legend:**

PFU: plaque-forming units

DB RCT: double blinded randomized controlled trial

AE: adverse event

GMT: geometric mean titre

GMR: geometric mean rise

Ab: antibody

VZV: Varicella Zoster Virus

GMFR: geometric mean fold rise

gp ELISA: flagellar antigen enzyme-linked immunosorbent assay

**Tableau 1. Résumé des preuves à l'appui de l'utilisation du vaccin injectable à virus vivant atténué contre le zona**

<b>Preuves relatives à l'efficacité</b>						
<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Plan de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Résultats</i>	<i>Niveau de preuve</i>	<i>Qualité</i>
Oxman et coll., 2005 (32)	Vaccin à virus vivant atténué contre le VVZ (Oka/Merck) (activité minimale de 18 700 UFP/ dose)	ECR DI Essai comparatif randomisé (ECR) à double insu (DI) Shingles Prevention Study (SPS)	38 546 sujets de ≥ 60 ans déjà infectés par le VVZ ou résidant dans la région continentale des É. U. depuis > 30 ans	Paramètre primaire : fardeau de la maladie associé au VVZ; paramètre secondaire : incidence de la névralgie postzostérienne jusqu'à 4 ans après la vaccination	I	Bonne  (Le vaccin étudié contenait un peu moins d'UFP que Zostavax <sup>MC</sup> .)
Schmader et coll., 2008 (35)	Vaccin à virus vivant atténué contre le VVZ (Oka/Merck) (activité minimale de 18 700 UFP/ dose)	Persistance de courte durée Sous-étude (STPS) d'Oxman et coll., ci-dessus (40)	14 270 sujets de ≥ 60 ans déjà infectés par le VVZ ou résidant aux É. U. depuis > 30 ans, mais n'ayant aucun antécédent de zona	Incidence du zona, incidence de la névralgie post-herpétique et fardeau de la maladie associé au zona; 3,5 à 7 ans après la vaccinatio	I	Bonne  (Le vaccin étudié contenait un peu moins d'UFP que Zostavax <sup>MC</sup> .)
<b>Preuves relatives à l'innocuité</b>						
<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Plan de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Résultats</i>	<i>Niveau de preuve</i>	<i>Qualité</i>
Oxman et coll., 2005 (32)	Mêmes données que ci-dessus	Mêmes données que ci-dessus	Mêmes données que ci-dessus, incluant 6 616 sujets participant à une étude détaillée	Tous les EI dans les 42 jours suivant la vaccination et tous les EI graves	I	Bonne  (Le vaccin étudié contenait un peu moins d'UFP que Zostavax <sup>MC</sup> .)
Kerzner et coll., 2007 (28)	Zostavax <sup>MC</sup>	DB RCT Influenza vaccine and concurrent or sequential Zostavax	762 subjects ≥50 years of age with past history of VZV but no history of zoster	Tous les EI dans les 28 jours	I	Passable
McIntyre et coll., 2008 (29)	Zostavax <sup>MC</sup>	ECR DI Traitement concomitant ou séquentiel par Pneumovax <sup>MC</sup> et Zostavax <sup>MC</sup>	471 sujets de ≥ 60 ans ayant des antécédents de varicelle, mais aucun antécédent de zona	EI au point d'injection et EI généraux dans les 28 jours	I	Passable
Macaladad et al. 2007 (30)	Vaccin à virus vivant atténué contre le VVZ (Oka/Merck) (~ 50 000 UFP/ dose)	ECR DI	21 sujets séronégatifs ou faiblement séropositifs pour le VVZ âgés de ≥ 30 ans	EI associés au vaccin, survenus les jours 1 à 42 suivant la vaccination et éruptions varicelliformes confirmées en laboratoire	I	Médiocre  (Petit échantillon; le vaccin étudié pouvait contenir un nombre d'UFP différent de celui dans Zostavax.)
Gilderman et coll., 2008 (31)	Formulation de Zostavax <sup>MC</sup> stable au réfrigérateur versus formulation de Zostavax <sup>MC</sup> congelée	ECR DI	367 sujets de ≥ 50 ans	EI associés au vaccin, survenus les jours 1 à 28 suivant la vaccination	I	Passable  (Les vaccins étudiés contenaient plus d'UFP que le nombre autorisé dans le vaccin Zostavax <sup>MC</sup> .)
Tyring et coll., 2007 (33)	Vaccin contre le VVZ (Oka/Merck) (~ 207 000 UFP ou ~ 58 000 UFP)	ECR DI	698 sujets de ≥ 50 ans (459 ont reçu la dose la plus élevée)	EI associés au vaccin, survenus les jours 1 à 42 suivant la vaccination	I	Passable  (Les vaccins étudiés contenaient plus d'UFP que Zostavax <sup>MC</sup> .)

Mills et coll., 2008 (40)	Zostavax <sup>MC</sup>	ECR à plan croisé	101 adultes ≥ 50 ans ayant eu le zona ≥ 5 ans avant le dépistage	EI associés au vaccin, survenus les jours 1 à 28 suivant la vaccination	I	Passable (Petit échantillon, corrélats non validés de l'immunité contre le VVZ)
<b>Preuves relatives à l'immunogénicité</b>						
<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Plan de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Résultats</i>	<i>Niveau de preuve</i>	<i>Qualité</i>
Levin et coll., 2008 (26)	Sous-étude d'Oxman et coll. indiquée ci-dessus (40)	Sous-étude d'Oxman et coll. indiquée ci-dessus (40)	1 395 sujets	Tests RCF, ELISPOT et ELISA gp pour déceler les anticorps anti-VVZ	I	Passable (Il n'existe aucun corrélat validé de l'immunité contre le VVZ. Le vaccin étudié contenait un peu moins d'UFP que dans Zostavax <sup>MC</sup> .)
Kerzner et coll., 2007 (28)	Zostavax <sup>MC</sup>	ECR DI Traitement concomitant ou séquentiel par un vaccin antigrippal et Zostavax <sup>MC</sup>	762 sujets de ≥ 50 ans déjà infectés par le VVZ, mais n'ayant aucun antécédent de zona	TMG d'anticorps anti-VVZ après 4 sem. mesurés par le test ELISA gp; FATMG des anticorps anti-VVZ entre le début de l'étude et 4 sem. après la vaccination; et TMG d'Ac antigrippaux après 4 sem. pour les trois souches	I	Passable (Il n'existe aucun corrélat validé de l'immunité contre le VVZ.)
McIntyre et coll., 2008 (29)	Zostavax <sup>MC</sup>	ECR DI Traitement concomitant ou séquentiel par Pneumovax <sup>MC</sup> et Zostavax <sup>MC</sup>	471 sujets de ≥ 60 ans déjà infectés par le VVZ, mais n'ayant aucun antécédent de zona	TMG d'Ac anti VVZ 4 sem. après la vaccination; FATMG > 1,4	I	Passable (Il n'existe aucun corrélat validé de l'immunité contre le VVZ.)
Macaladad et coll., 2007 (30)	Vaccin à virus vivant atténué contre le VVZ (Oka/Merck) (~ 50 000 UFP/dose)	ECR DI	21 sujets séronégatifs ou faiblement séropositifs pour le VVZ âgés de ≥ 30 ans	Augmentation des titres d'Ac anti VVZ (≥ 4 fois) après 6 sem.	I	Passable (Il n'existe aucun corrélat validé de l'immunité contre le VVZ. Le vaccin étudié pouvait contenir un nombre d'UFP différent de celui dans Zostavax <sup>MC</sup> )
Gilderman et coll., 2008 (31)	Formulation de Zostavax <sup>MC</sup> stable au réfrigérateur versus formulation de Zostavax congelée	ECR DI	367 sujets de ≥ 50 ans	AMG d'après le test ELISA gp et TMG après la vaccination	I	Passable (Il n'existe aucun corrélat validé de l'immunité contre le VVZ.)
Mills et coll., 2008 (40)	Zostavax <sup>MC</sup>	ECR (plan croisé)	101 adultes ≥ 50 ans ayant souffert de zona ≥ 5 ans avant le dépistage	TMG des Ac anti VVZ 4 semaines après la vaccination FAMG des Ac	I	Passable (Petit échantillon, aucun corrélat de l'immunité contre le VVZ.)

**Légende :**

UFP : Unités formatrices de plages

ECR DI : Étude comparative randomisée à double insu

EI : Événements indésirables

TMG : Titres moyens géométriques

AMG : Augmentation de la moyenne géométrique

Ac : anticorps

VVZ : Virus varicelle-zona

FAMG : facteur d'augmentation de la moyenne géométrique

ELISA gp : dosage immuno enzymatique utilisant un antigène flagellaire

**Table 2. Levels of Evidence Based on Research Design**

I	Evidence from randomized controlled trial(s).
II - 1	Evidence from controlled trial(s) without randomization.
II - 2	Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group using clinical outcome measures of vaccine efficacy.
II - 3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees.

**Tableau 2. Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche**

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II - 1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs sans randomisation.
II - 2	Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou cas/témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II - 3	Données probantes provenant d'études de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'experts respectés fondées sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

**Table 3. Levels of Evidence Based on Research Design**

<b>Good</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design-specific criteria* well.
<b>Fair</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known "fatal flaw".
<b>Poor</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* "fatal flaw", or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations.
* General design specific criteria are outlined in Harris et al., 2001 <sup>i</sup> .	

<sup>i</sup> 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.**Tableau 3. Cote de qualité des preuves (validité interne)**

<b>Bonne</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
<b>Passable</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
<b>Mauvais</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.
* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll. <sup>(i)</sup> .	

<sup>i</sup> Harris RP, Helfand M, Woolf SH et coll. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J. Prev 2001: 20: 21-35.

**Table 4. NACI Recommendation for Immunization - Grades**

A	NACI concludes that there is <b>good</b> evidence to recommend immunization.
B	NACI concludes that there is <b>fair</b> evidence to recommend immunization.
C	NACI concludes that the existing evidence is <b>conflicting</b> and does not allow making a recommendation for or against immunization, however other factors may influence decision-making.
D	NACI concludes that there is <b>fair</b> evidence to recommend against immunization.
E	NACI concludes that there is <b>good</b> evidence to recommend against immunization.
I	NACI concludes that there is <b>insufficient</b> evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation, however other factors may influence decision-making.

**Tableau 4. Recommandations du CCNI concernant l'immunisation - Classement**

A	Les données probantes sont <b>suffisantes</b> pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont acceptables pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes existantes sont <b>contradictoires</b> et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.
D	Les données probantes sont <b>acceptables</b> pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont <b>suffisantes</b> pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont <b>insuffisantes</b> (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.

**References**

1. Mitka M. FDA approves shingles vaccine: herpes zoster vaccine targets older adults. JAMA 2006, 296(2):157-158.
2. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008, 57(RR-5):1-30; quiz CE32-34.
3. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Evidence-based recommendations for immunization—methods of the National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). Can Commun Dis Rep 2009, 35(ACS-1):1-10.
4. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on varicella. Can Commun Dis Rep 2004, 30:1-26.
5. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. Ophthalmology 2008, 115(2 Suppl):S3-12.
6. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc 2007, 82(11):1341-1349.
7. Pavan-Langston D. Herpes zoster antivirals and pain management. Ophthalmology 2008, 115(2 Suppl):S13-20.
8. Dworkin RH, Gnann JW, Jr., Oaklander AL et al. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Pain 2008, 9(1 Suppl 1):S37-44.

**Références**

1. Mitka M. FDA approves shingles vaccine: herpes zoster vaccine targets older adults. JAMA 2006, 296(2):157-158.
2. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008, 57(RR-5):1-30; quiz CE32-34.
3. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthode du Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Rel Mal Transm Can 2009, 35(DCC-1) :1-10.
4. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur la varicelle. Rel Mal Transm Can 2004, 30(DCC-1) :1-26.
5. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. Ophthalmology 2008, 115(2 Suppl):S3-12.
6. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC et coll. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc 2007, 82(11):1341-1349.
7. Pavan-Langston D. Herpes zoster antivirals and pain management. Ophthalmology 2008, 115(2 Suppl):S13-20.
8. Dworkin RH, Gnann JW, Jr., Oaklander AL et coll. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Pain 2008, 9(1 Suppl 1):S37-44.



- |  |   |
|--|---|
| <p>9. Lieu TA, Ortega-Sanchez I, Ray GT et al. Community and patient values for preventing herpes zoster. <i>Pharmacoeconomics</i> 2008, 26(3):235-249.</p> <p>10. Coplan PM, Schmader K, Nikas A et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. <i>J Pain</i> 2004, 5(6):344-356.</p> <p>11. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D et al. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. <i>Neurology</i> 1995, 45(12 Suppl 8):S52-53.</p> <p>12. Yih WK, Brooks DR, Lett SM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. <i>BMC Public Health</i> 2005, 5(1):68.</p> <p>13. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. <i>J Infect Dis</i> 2005, 191(12):2002-2007.</p> <p>14. Chaves SS, Santibanez TA, Gargiullo P et al. Chickenpox exposure and herpes zoster disease incidence in older adults in the U.S. <i>Public Health Rep</i> 2007, 122(2):155-159.</p> <p>15. Goldman GS. Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. <i>Int J Toxicol</i> 2005, 24(4):205-213.</p> <p>16. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. <i>Vaccine</i> 2002, 20(19-20):2500-2507.</p> <p>17. Takahashi M, Kamiya H, Asano Y et al. Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction. <i>Arch Virol Suppl</i> 2001(17):161-172.</p> <p>18. Law BJ, Chateau D, Walld R, Roos L. Temporal trends in the annual population-based incidence of herpes zoster by age and gender: Manitoba, 1979-1998. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol</i> 2004; 15:357-8.],</p> <p>19. Russell ML, Schopflocher DP, Svenson L et al. Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta. <i>Epidemiol Infect</i> 2007, 135(6):908-913.</p> <p>20. Brisson M, Edmunds WJ, Law B et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. <i>Epidemiol Infect</i> 2001, 127(2):305-314.</p> | <p>9. Lieu TA, Ortega-Sanchez I, Ray GT et coll Community and patient values for preventing herpes zoster. <i>Pharmacoeconomics</i> 2008, 26(3):235-249.</p> <p>10. Coplan PM, Schmader K, Nikas A et coll. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. <i>J Pain</i> 2004, 5(6):344-356.</p> <p>11. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D et coll. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. <i>Neurology</i> 1995, 45(12 Suppl 8):S52-53.</p> <p>12. Yih WK, Brooks DR, Lett SM et coll. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. <i>BMC Public Health</i> 2005, 5(1):68.</p> <p>13. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA et coll. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. <i>J Infect Dis</i> 2005, 191(12):2002-2007.</p> <p>14. Chaves SS, Santibanez TA, Gargiullo P et coll. Chickenpox exposure and herpes zoster disease incidence in older adults in the U.S. <i>Public Health Rep</i> 2007, 122(2):155-159.</p> <p>15. Goldman GS. Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. <i>Int J Toxicol</i> 2005, 24(4):205-213.</p> <p>16. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ et coll. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. <i>Vaccine</i> 2002, 20(19-20):2500-2507.</p> <p>17. Takahashi M, Kamiya H, Asano Y et coll. Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction. <i>Arch Virol Suppl</i> 2001(17):161-172.</p> <p>18. Law BJ, Chateau D, Walld R et coll. Temporal trends in the annual population-based incidence of herpes zoster by age and gender: Manitoba, 1979-1998. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol</i> 2004; 15:357-8.],</p> <p>19. Russell ML, Schopflocher DP, Svenson L et coll. Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta. <i>Epidemiol Infect</i> 2007, 135(6):908-913.</p> <p>20. Brisson M, Edmunds WJ, Law B et coll. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. <i>Epidemiol Infect</i> 2001, 127(2):305-314.</p> |
|--|---|

- |  |   |
|--|---|
| <p>21. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. <i>J Infect Dis</i> 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S224-S227.</p> <p>22. Edgar BL, Galanis E, Kay C et al. The burden of varicella and zoster in British Columbia 1994-2003: baseline assessment prior to universal vaccination. <i>Can Commun Dis Rep</i> 2007, 33(11):1-15.</p> <p>23. Manuel O, Kumar D, Singer LG et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2008, 27(1):11-16.</p> <p>24. Klein NP, Holmes TH, Sharp MA et al. Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicella-zoster virus in healthy adults. <i>Vaccine</i> 2006, 24(33-34):5913-5918.</p> <p>25. Katial RK, Ratto-Kim S, Sitz KV et al. Varicella immunity: persistent serologic non-response to immunization. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 1999, 82(5):431-434.</p> <p>26. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. <i>J Infect Dis</i> 2008, 197(6):825-835.</p> <p>27. Smith JG, Levin M, Vessey R et al. Measurement of cell-mediated immunity with a Varicella-Zoster Virus-specific interferon-gamma ELISPOT assay: responses in an elderly population receiving a booster immunization. <i>J Med Virol</i> 2003, 70 Suppl 1:S38-41.</p> <p>28. Kerzner B, Murray AV, Cheng E et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. <i>J Am Geriatr Soc</i> 2007, 55(10):1499-1507.</p> <p>29. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults <math>\geq</math> 60 years old. Abstract presented at the ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting, October 25-28, 2008, Washington, D.C.</p> <p>30. Macaladad N, Marcano T, Guzman M et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. <i>Vaccine</i> 2007, 25(11):2139-2144.</p> <p>31. Gilderman LI, Lawless JF, Nolen TM et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2008, 15(2):314-319.</p> | <p>21. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R et coll. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. <i>J Infect Dis</i> 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S224-S227.</p> <p>22. Edgar BL, Galanis E, Kay C et coll. Le fardeau de la varicelle et du zona en Colombie-Britannique, 1994 à 2003 : évaluation de base préalable à la vaccination universelle. <i>Rel Mal Transm Can</i> 2007, 33(11):1-15.</p> <p>23. Manuel O, Kumar D, Singer LG et coll. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2008, 27(1):11-16.</p> <p>24. Klein NP, Holmes TH, Sharp MA et coll. Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicella-zoster virus in healthy adults. <i>Vaccine</i> 2006, 24(33-34):5913-5918.</p> <p>25. Katial RK, Ratto-Kim S, Sitz KV et coll. Varicella immunity: persistent serologic non-response to immunization. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 1999, 82(5):431-434.</p> <p>26. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH et coll. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. <i>J Infect Dis</i> 2008, 197(6):825-835.</p> <p>27. Smith JG, Levin M, Vessey R et coll. Measurement of cell-mediated immunity with a Varicella-Zoster Virus-specific interferon-gamma ELISPOT assay: responses in an elderly population receiving a booster immunization. <i>J Med Virol</i> 2003, 70 Suppl 1:S38-41.</p> <p>28. Kerzner B, Murray AV, Cheng E et coll. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. <i>J Am Geriatr Soc</i> 2007, 55(10):1499-1507.</p> <p>29. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M et coll. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults <math>\geq</math> 60 years old. Abstract presented at the ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting, October 25-28, 2008, Washington, D.C.</p> <p>30. Macaladad N, Marcano T, Guzman M et coll. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. <i>Vaccine</i> 2007, 25(11):2139-2144.</p> <p>31. Gilderman LI, Lawless JF, Nolen TM et coll. A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2008, 15(2):314-319.</p> |
|--|---|

- |   |  |
|---|--|
| <p>32. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>N Engl J Med</i> 2005, 352(22):2271-2284.</p> <p>33. Tying SK, Diaz-Mitoma F, Padget LG et al. Safety and tolerability of a high-potency zoster vaccine in adults <math>\geq</math> 50 or years of age. <i>Vaccine</i> 2007, 25(10):1877-1883.</p> <p>34. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. <i>J Infect Dis</i> 1998, 178 Suppl 1:S109-112.</p> <p>35. Schmader K, Oxman MN, Levin M, Betts R, Morrison VA, Gelb L, et al. Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. Abstract presented at the ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting, October 25-28, 2008, Washington, D.C.</p> <p>36. Brisson M, Pellissier JM, Camden S et al. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. <i>Hum Vaccin</i> 2008, 4(3).</p> <p>37. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>Clin Infect Dis</i> 2007, 44(10):1280-1288.</p> <p>38. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>Vaccine</i> 2007, 25(49):8326-8337.</p> <p>39. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>Ann Intern Med</i> 2006, 145(5):317-325.</p> <p>40. Mills R, Tying SK, Lawless JF, Levin MJ, Parrino J, Li X, et al. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Zoster Vaccine in Subjects with a History of Herpes Zoster. Abstract presented at the ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting, October 25-28, 2008, Washington, D.C.</p> | <p>32. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et coll. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>N Engl J Med</i> 2005, 352(22):2271-2284.</p> <p>33. Tying SK, Diaz-Mitoma F, Padget LG et coll. Safety and tolerability of a high-potency zoster vaccine in adults <math>\geq</math> 50 or years of age. <i>Vaccine</i> 2007, 25(10):1877-1883.</p> <p>34. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E et coll. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. <i>J Infect Dis</i> 1998, 178 Suppl 1:S109-112.</p> <p>35. Schmader K, Oxman MN, Levin M et coll. Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. Abstract presented at the ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting, October 25-28, 2008, Washington, D.C.</p> <p>36. Brisson M, Pellissier JM, Camden S et coll. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. <i>Hum Vaccin</i> 2008, 4(3).</p> <p>37. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>Clin Infect Dis</i> 2007, 44(10):1280-1288.</p> <p>38. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>Vaccine</i> 2007, 25(49):8326-8337.</p> <p>39. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. <i>Ann Intern Med</i> 2006, 145(5):317-325.</p> <p>40. Mills R, Tying SK, Lawless JF et coll. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Zoster Vaccine in Subjects with a History of Herpes Zoster. Abstract presented at the ICAAC/IDSA 2008 Joint Meeting, October 25-28, 2008, Washington, D.C.</p> |
|---|--|

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

For more information, please contact: <[ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca)>.

(On-line) ISSN 1481-8531  
©Minister of Health 2009

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Pour plus de détails, veuillez communiquer avec : <[ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca)>.

(En direct) ISSN 1481-8531  
©Ministre de la Santé 2009