

# Vaccination zona données récentes



Odile Launay  
Infectiologie  
Hôpital Cochin



*Journée du Groupe Vaccination-Prévention de la SPILF  
22 mai 2019*



FACULTÉ  
DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ  
PARIS  
DESCARTES



INSTITUT PASTEUR



**Inserm**

La science pour la santé  
From science to health

# Liens d'intérêt

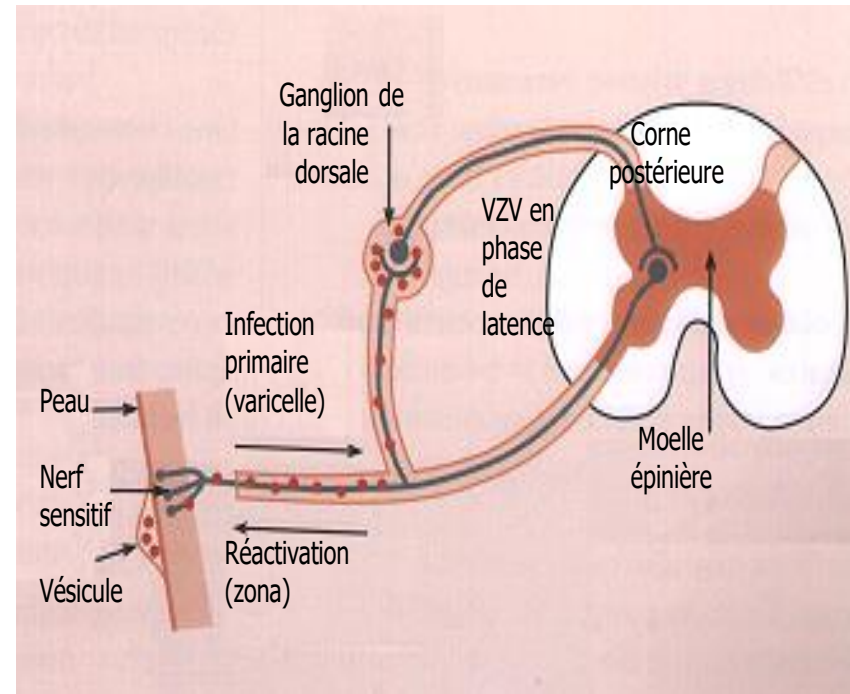
- Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Advisory Boards : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, GSK
- Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur
- Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer

# Rappels physiopathologiques (1)

- **Le virus de la varicelle et du zona (VZV)**
  - appartient à la famille des *Herpès virus*
  - virus à ADN bicaténaire, enveloppé
- **Virus dermo-neurotrophe**
- **Primo-infection** : varicelle
- **Latence dans les ganglions sensitifs** des nerfs rachidiens ou crâniens: **rôle majeur de l'immunité cellulaire** dans le maintien de la latence
- **Récurrence : zona** (réactivation le plus souvent unique dans la vie)

# Rappels physiopathologiques (2)

- Réactivation du virus et multiplication dans le ganglion sensitif postérieur
- Puis cheminement du virus le long du neurone sensitif du dermatome correspondant jusqu' à la peau: **éruption radiculaire unilatérale** caractéristique du zona
- La lésion des gaines de myéline du neurone est responsable des **douleurs aiguës et chroniques**



*Croen KD, Annu Rev Microbiol 1991;45:265-82*

# Rappels physiopathologiques (3)

## Réponse immunitaire au cours de l'infection VZV

### - Immunité humorale :

blocage de la pénétration des virions dans la cellule

destruction des cellules infectées par le virus

### - Immunité cellulaire : rôle majeur pour limiter l'infection, contrôler les réactivations endogènes et prévenir le zona

– Secrétions interféron gamma et interleukine 2 qui active fortement les cellules *natural killer* (NK) qui participent à la destruction des cellules infectées

– Lymphocytes T cytotoxiques activés qui concourent aussi à la destruction des cellules infectées

La sévérité de l'infection VZV est corrélée à l'immunodépression

# Infection à VZV – épidémiologie (1)

- **La varicelle est une maladie fréquente de l'enfant:**

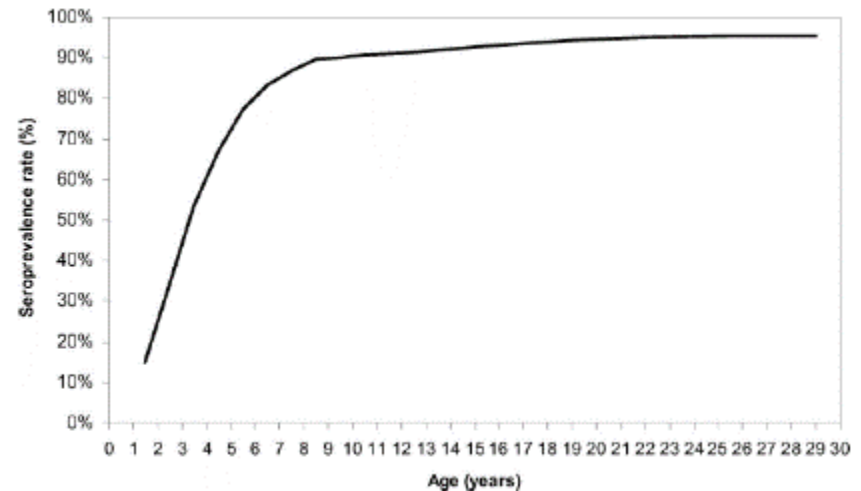
En France:

- 800 000 cas, âge médian, 3 ans,
- 90% cas < 10 ans (données du réseau Sentinelles)

- **Infection VZV quasiment systématique dans l'enfance**

Taux de séropositivité

- 15% à 1 an, 89% à 8 ans, 94% à 30 ans



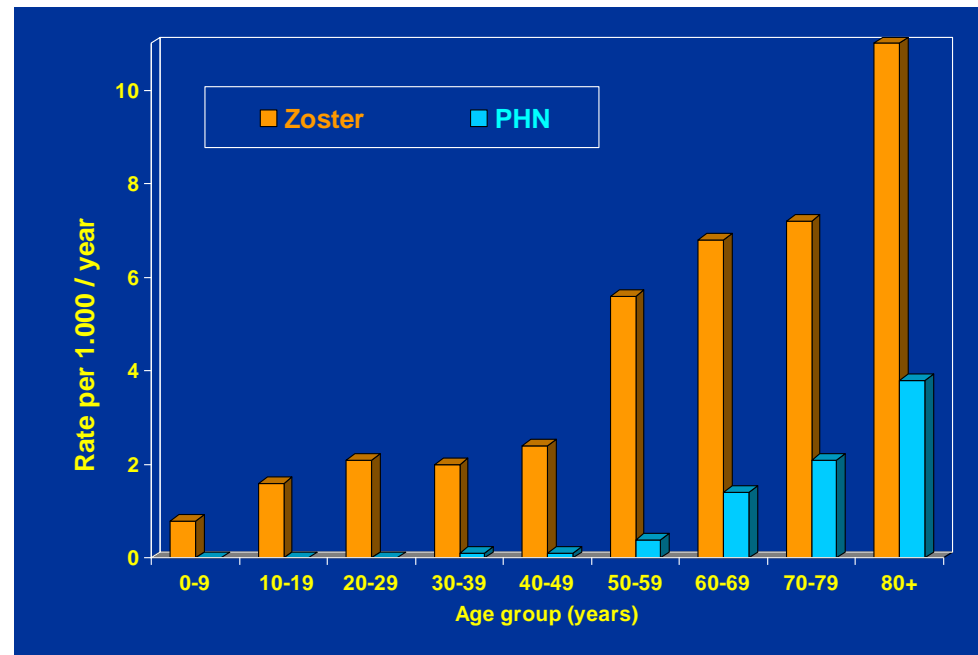
*Khoshnood B et al, Pediatr Infect Dis  
2006;25:41-44*

- **Complications et formes graves: plus fréquentes chez l'adulte,**
  - **Immunodéprimés:** maladie généralisée, éruption prolongée, lésions nécrotiques et hémorragiques, atteinte pulmonaire, CIVD
  - **Grossesse:** varicelle congénitale, risque de varicelle néo-natale en cas de varicelle dans la période peri-natale

*(Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006;368:1365–76)*

# Infection à VZV – épidémiologie (2)

- Incidence zona population générale:  
1,5 - 3 cas /1 000
- Risque de faire un zona au cours de la vie : ~30%  
(~50% pour les personnes vivant jusqu'à 85 ans)
- Facteurs de risque de zona:
  - l'âge +++
  - le sexe féminin
  - déficit de l'immunité à médiation cellulaire
  - varicelle avant l'âge de 18 mois
- Douleurs post zoosteriennes:  
**10-20% des cas de zona**
  - Risque augmente avec l'âge



Kimberlin DW, N Engl J Med. 2007 29;356(13):1338-43

# France : Epidémiologie du zona<sup>1</sup>

Données 2016

## Surveillance des cas de zona en médecine générale (1084 cas déclarés)

➤ Incidence annuelle estimée : **277 910 cas.**  
(IC95% : 257 765 - 298 055)

➔ **Plus de 50% des cas survenus chez les 60+**

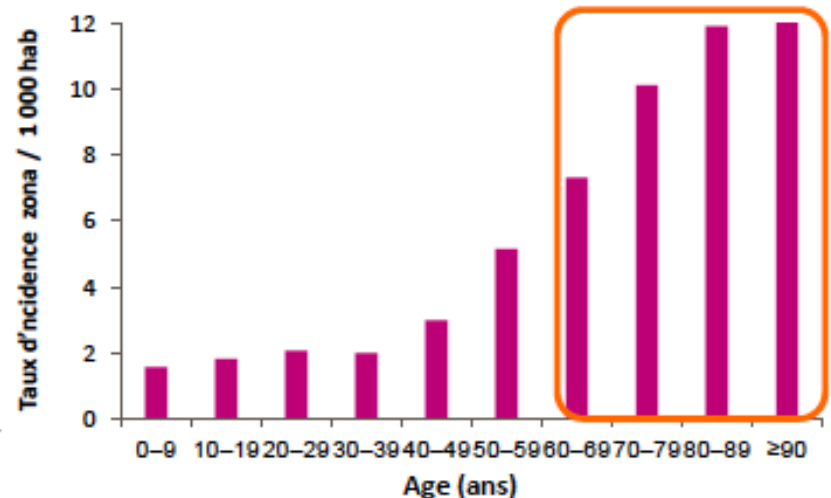
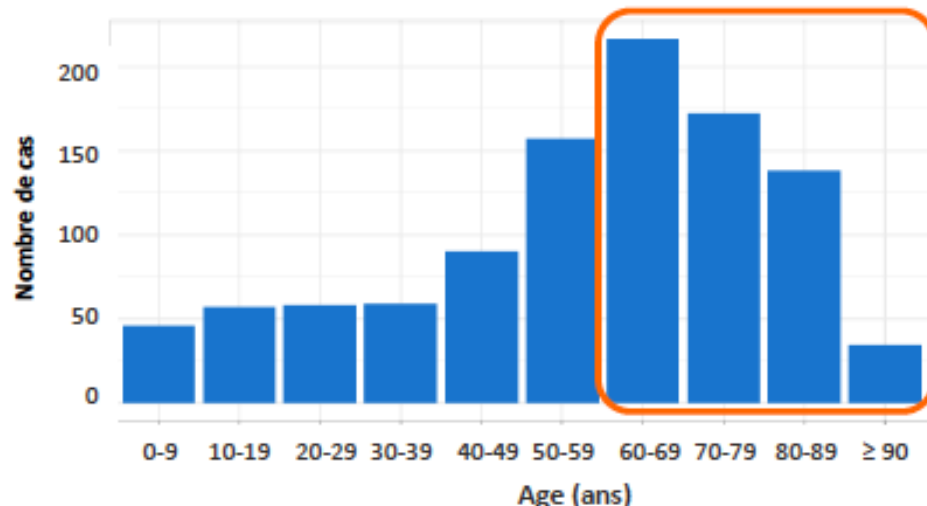
➤ Taux d'incidence estimé : **4,27/ 1 000 habitants**  
(IC95% : 3,96-4,58)

➤ Taux d'incidence estimé selon âge :

- < 50 ans : ≤ 3 / 1 000 hab.
- 50-59 ans : 5,2 / 1 000 hab.
- 60 ans+ : 7 à 12 / 1 000 hab.

➤ Zona ophtalmique dans 6,1 % des cas.

➤ Immunodépression présente dans 4,4 % des cas.





# Zona chez les patients immunodéprimés

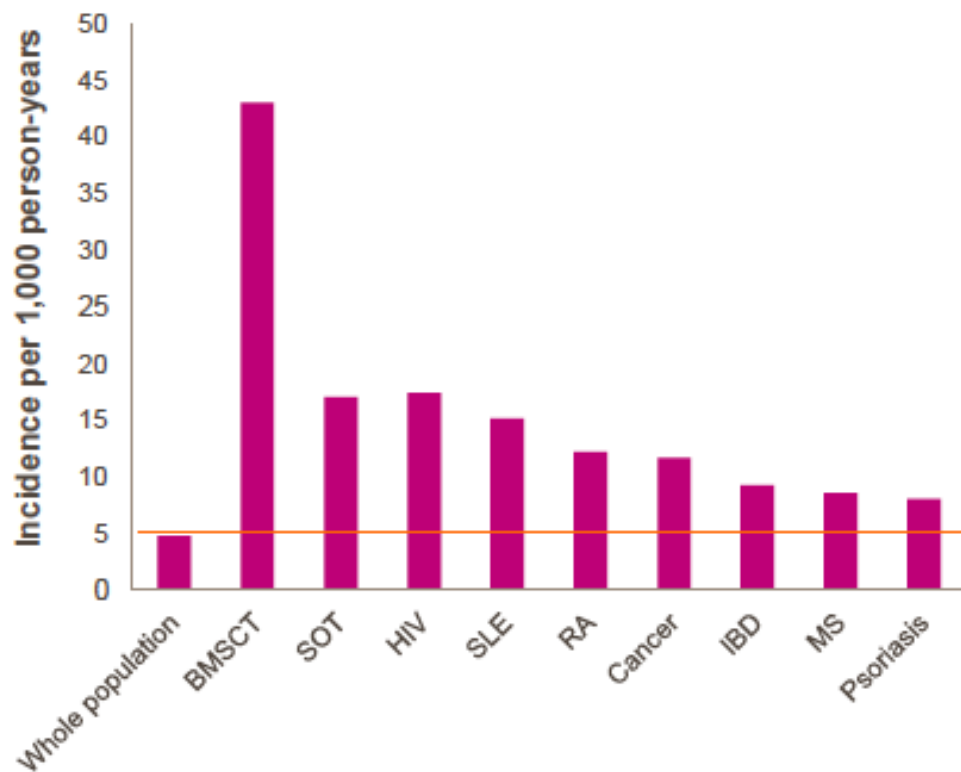
- Incidence plus élevée chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire:
  - patients d'onco-hématologie :
    - 25-50% des patients dans la 1ère année après greffe de moelle, 27% au cours du Hodgkin
    - patients transplantés d'organe solide : risque de 5%-17% majoritairement dans la première année
  - patients infectés par le VIH (en particulier si CD4 bas)
  - traitements immunosuppresseur pour maladies inflammatoires chroniques
- Risque plus important de complications:
  - zona disséminé, en particulier chez l'enfant
  - douleurs post-zostériennes
  - atteintes viscérales

# Augmentation de l'incidence du zona chez les patients immunodéprimés (données US : 2005-2009)

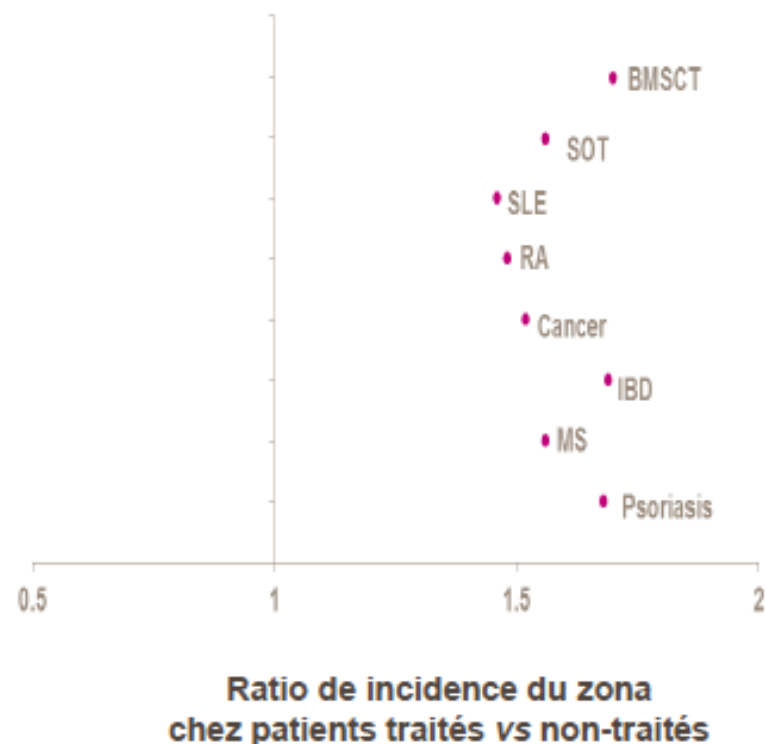


Etude rétrospective sur 51 millions d'adultes  $\geq 18$  ans issus de 3 bases américaines d'assurance maladie, sur la période 2005-2009<sup>3</sup>

Incidence du zona chez des patients avec co-morbidités altérant les fonctions immunitaires



Patients avec un zona avec immunosuppresseurs vs sans traitement



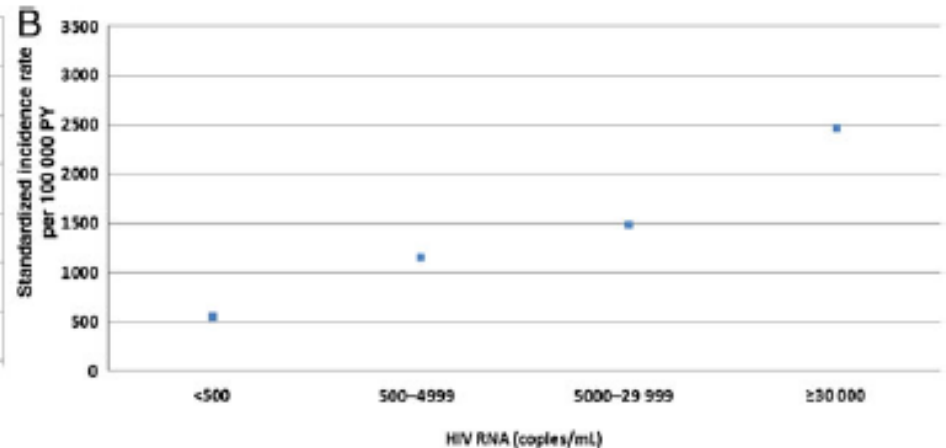
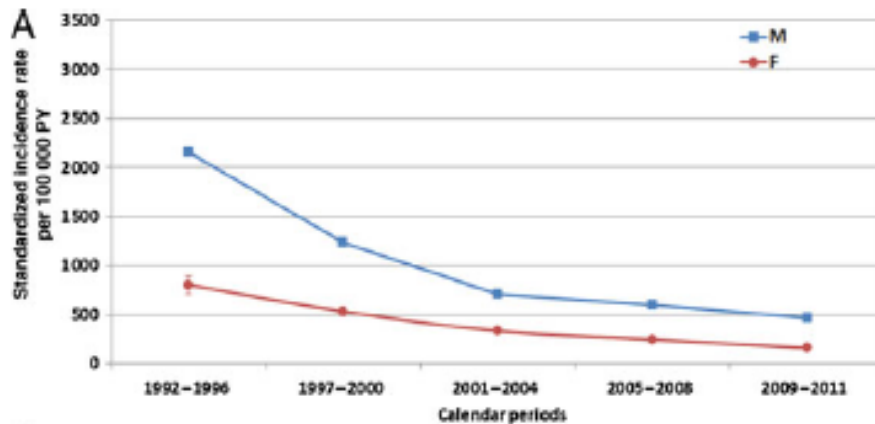
# Infection à VZV chez les PVVIH

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

## Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Adults in the Combined Antiretroviral Therapy Era: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort

Sophie Grabar,<sup>1,2,3,4</sup> Pierre Tattevin,<sup>5</sup> Hana Selinger-Leneman,<sup>1,2</sup> Arnaud de La Blanchardiere,<sup>6</sup> Pierre de Truchis,<sup>7</sup> Christian Rabaud,<sup>8</sup> David Rey,<sup>2</sup> Vincent Daneluzzi,<sup>10</sup> Samuel Ferret,<sup>11</sup> Anne-Sophie Lascaux,<sup>12</sup> Thomas Hanslik,<sup>13</sup> Dominique Costagliola,<sup>1,2</sup> and Odile Launay<sup>1,4</sup>, for the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4 Cohort)\*

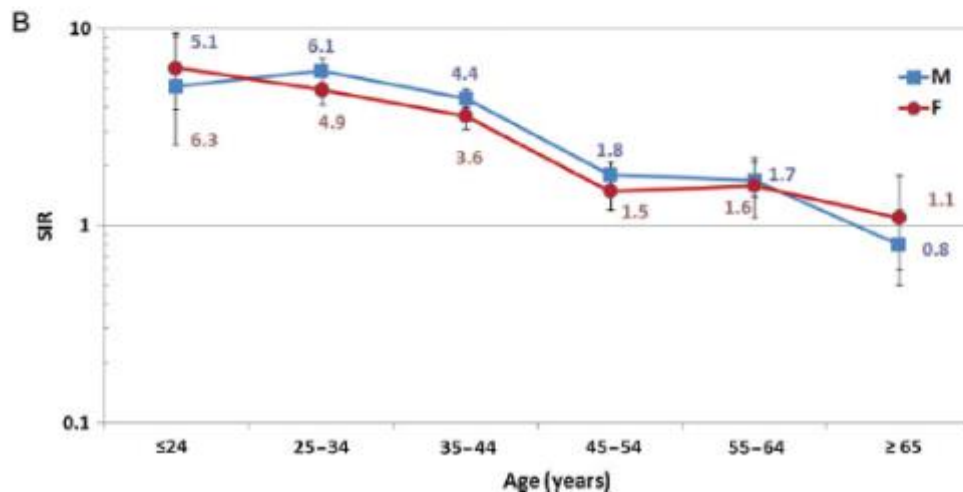
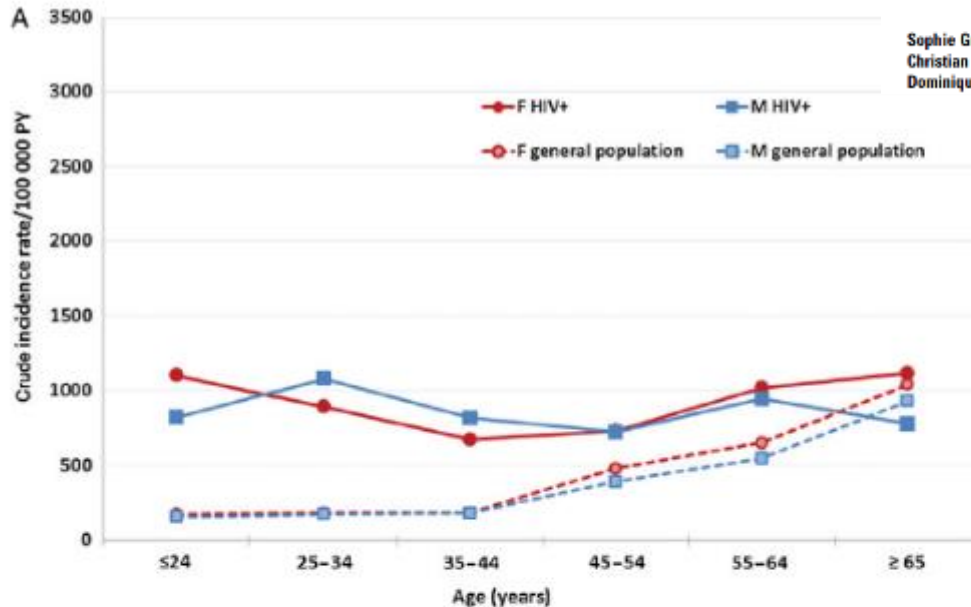


- Baisse de l'incidence avec les ART
- Risque accru en cas de CV non contrôlée

# Infection à VZV chez les PVVIH

## Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Adults in the Combined Antiretroviral Therapy Era: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort

Sophie Grabar,<sup>1,2,3,4</sup> Pierre Tattevin,<sup>5</sup> Hana Selinger-Lemman,<sup>1,2</sup> Arnaud de La Blanchardiere,<sup>6</sup> Pierre de Truchis,<sup>7</sup> Christian Rabaud,<sup>8</sup> David Rey,<sup>3</sup> Vincent Daneluzzi,<sup>16</sup> Samuel Ferret,<sup>11</sup> Anne-Sophie Lascaux,<sup>12</sup> Thomas Hanslik,<sup>13</sup> Dominique Costagliola,<sup>1,2</sup> and Odile Launay<sup>4,14</sup>, for the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4 Cohort)\*



- Sur-risque de survenue de zona par rapport à la population générale
- En particulier avant 65 ans

# Zona: manifestations cliniques chez l'immunocompétent



# Zona: manifestations cliniques chez l'immunodéprimé

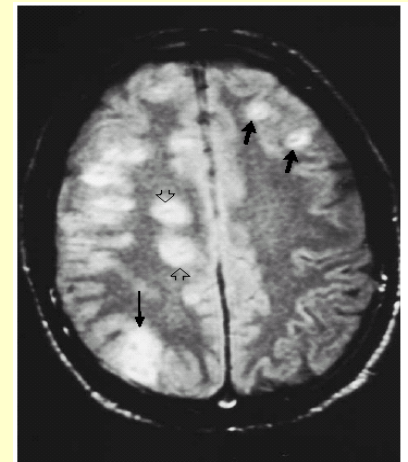
- Dissémination plus fréquentes
- Atteinte viscérale
- Douleurs post zoostériennes plus fréquentes et plus sévères



Zona chez patient HIV+

# Complications du zona

- Douleurs post herpétiques  
10 à 20% des cas augmentant avec l'âge
- Complications oculaires
- Complications neurologiques: myelites, encéphalites



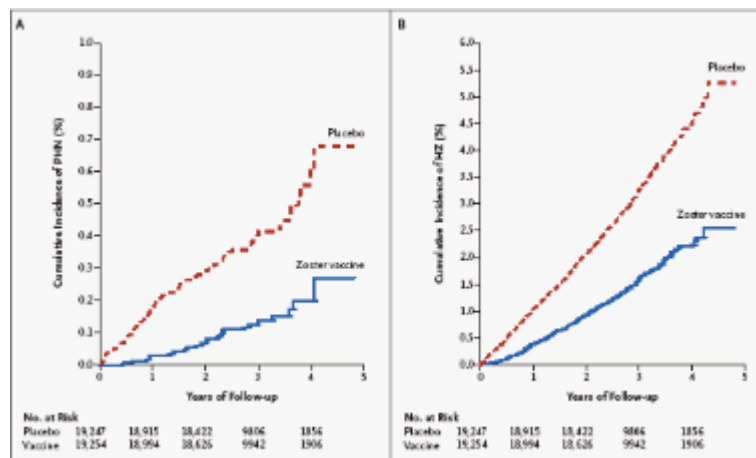
Vaccination zona



# Vaccin vivant atténué : Zostavax<sup>®</sup>

- **Vaccin vivant atténué** développé par Merck
- 1 injection sous-cutanée 0,5 ml de la souche VVZ Oka/ Merck  $\geq 18700$  PFU\* (14 fois plus que vaccin varicelle)
- **Efficacité sur l'incidence**
  - du zona
  - des névralgies post-zoostériennes

# Incidence cumulée des NPZ (A) et du zona (B) efficacité du vaccin selon l'âge



## Principaux résultats de l'essai SPS (Shingle Prevention Study)

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)

\*IC= intervalle de confiance à 95%



## Haut Conseil de la santé publique

---

### **AVIS**

---

**relatif à la vaccination des adultes contre le zona  
avec le vaccin Zostavax®**

25 octobre 2013

---

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Ce vaccin vivant, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.

# Zostavax®

## Commission de la transparence Avis 15 octobre 2014

- SMR modéré
- ASMR mineure (IV)
- Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
- Taux de remboursement proposé: 30%
- Prix: 127,40 euros
- Calendrier vaccinal depuis 2017: recommandé entre 65 et 74 ans
- CI chez l'immunodéprimé

# Vaccin zona sous unitaire : Shingrix

**Vaccin sous-unitaire  
adjuvanté - HZ/su**

**Population cible : sujets de 50 ans et plus**

**Protéine recombinante  
Glycoprotéine E (gE)  
du VZV 50 micrograms**

**Réponse immunitaire  
spécifique**

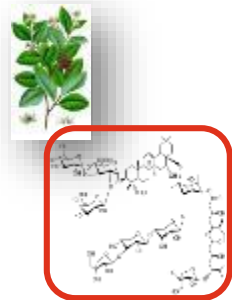
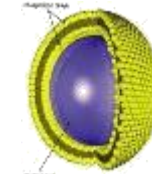
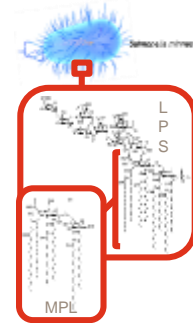


- Glycoprotéine E : la plus abondante du VZV
- Cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

**Système Adjuvant  
AS01<sub>B</sub>**

**Améliore la réponse  
immunitaire de l'antigène**

**MPL + Liposome + Saponine QS21**



- induit une forte réponse cellulaire (T CD4+ )
- Et humorale

Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine  
in Older Adults

**Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.\***

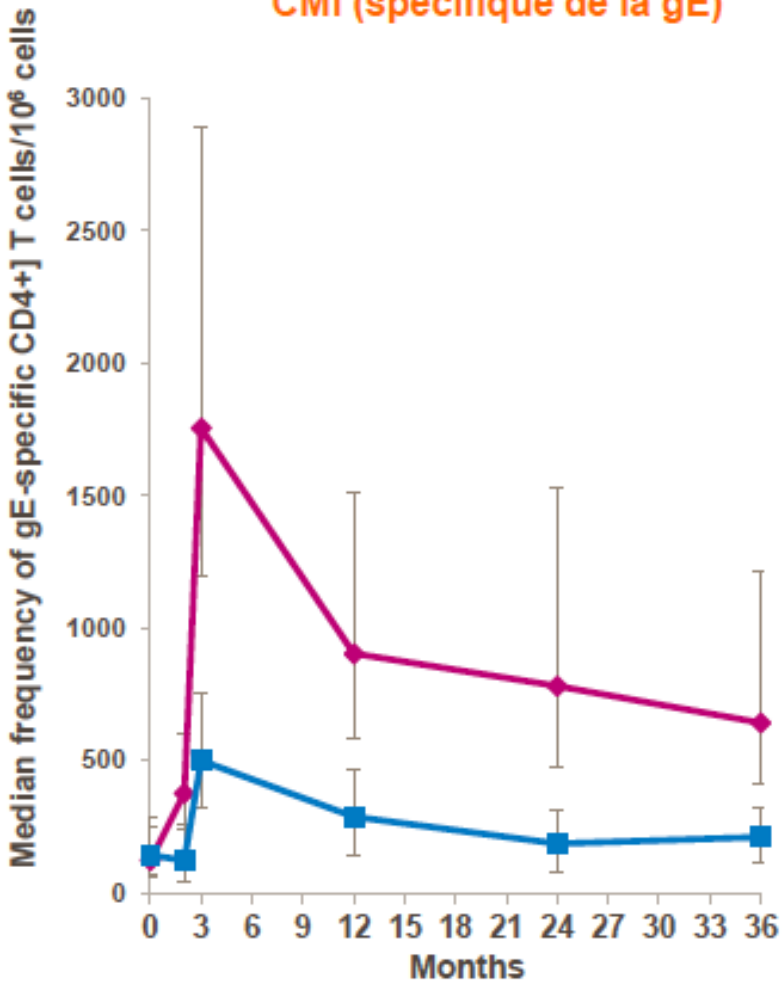
Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy <sup>†</sup> % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period <sup>‡</sup> person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period <sup>‡</sup> person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
<b>Modified vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
<b>Total vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>
<b>Reactogenicity subgroup</b>	<b>4460</b>		<b>4466</b>	
<b>Within 30 days after vaccination</b>				
Unsolicited report of adverse event	1308	29.3 (28.0–30.7)	1226	27.5 (26.1–28.8)
Grade 3 unsolicited report of adverse event†	208	4.7 (4.1–5.3)	151	3.4 (2.9–4.0)
<b>Within 7 days after vaccination</b>				
Solicited or unsolicited report of adverse event	3765	84.4 (83.3–85.5)	1689	37.8 (36.4–39.3)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event†	760	17.0 (15.9–18.2)	145	3.2 (2.7–3.8)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event related to vaccination	694	15.6 (14.5–16.7)	83	1.9 (1.5–2.3)
Solicited report of injection-site reaction	3571/4382	81.5 (80.3–82.6)	522/4377	11.9 (11.0–12.9)
Pain	3464/4382	79.1 (77.8–80.2)	490/4377	11.2 (10.3–12.2)
Redness	1664/4382	38.0 (36.5–39.4)	59/4377	1.3 (1.0–1.7)
Swelling	1153/4382	26.3 (25.0–27.6)	46/4377	1.1 (0.8–1.4)
Grade 3 solicited report of injection-site reaction†	417/4382	9.5 (8.7–10.4)	16/4377	0.4 (0.2–0.6)
Solicited report of systemic reaction	2894/4375	66.1 (64.7–67.6)	1293/4378	29.5 (28.2–30.9)
Myalgia	2025/4375	46.3 (44.8–47.8)	530/4378	12.1 (11.2–13.1)
Fatigue	2008/4375	45.9 (44.4–47.4)	728/4378	16.6 (15.5–17.8)
Headache	1716/4375	39.2 (37.8–40.7)	700/4378	16.0 (14.9–17.1)
Shivering	1232/4375	28.2 (26.8–29.5)	259/4378	5.9 (5.2–6.7)
Fever	939/4375	21.5 (20.3–22.7)	132/4378	3.0 (2.5–3.6)

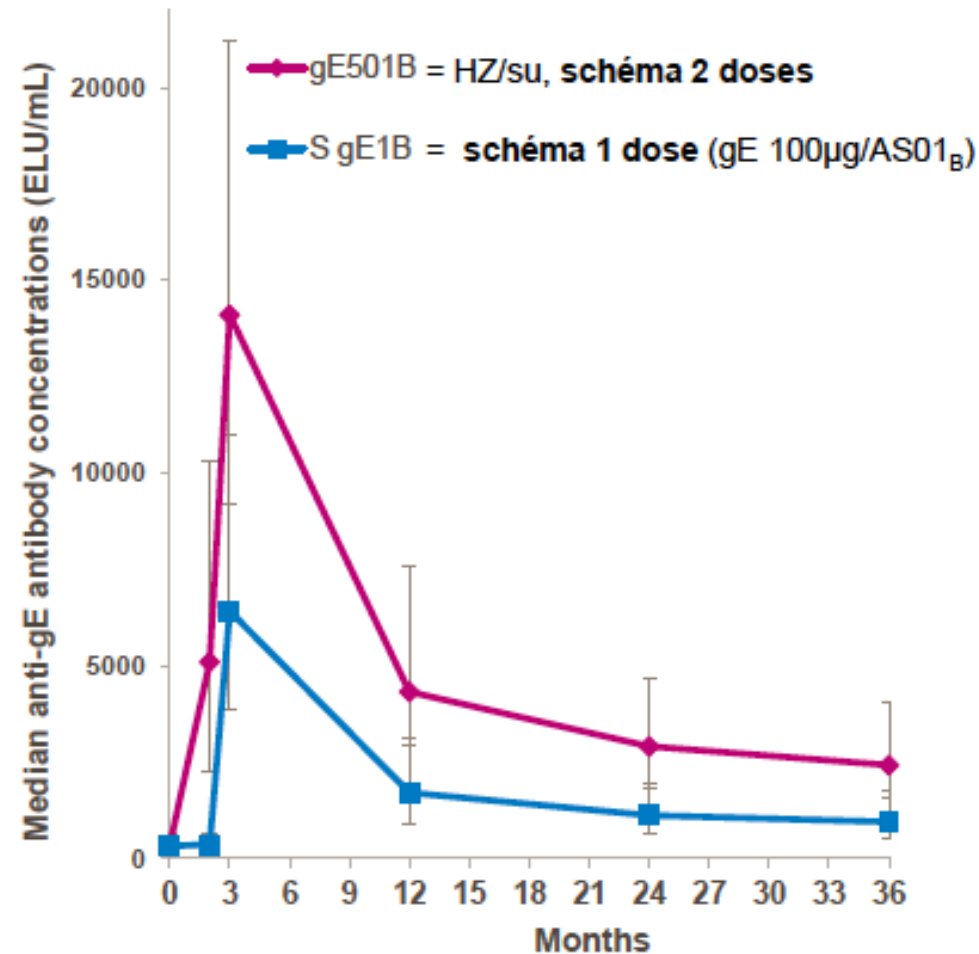
# Données d'immunogénicité Shingrix 1 dose vs 2 doses

Schéma : 1 ou 2 doses de vaccin chez des sujets  $\geq 60$  ans :

CMI (spécifique de la gE)



Réponse humorale (spécifique de la gE)





# Réponse immunitaire humorale stable et persistante jusqu'à 9 ans après vaccination quelle que soit l'âge

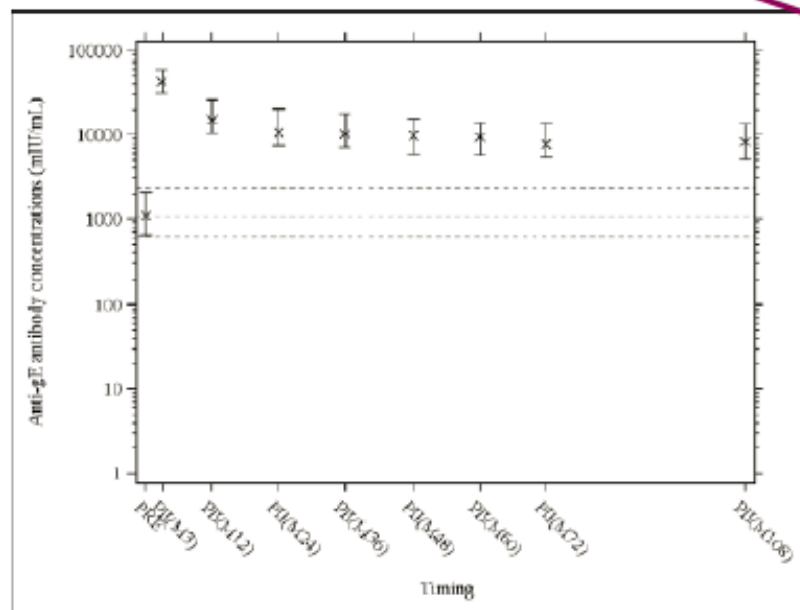
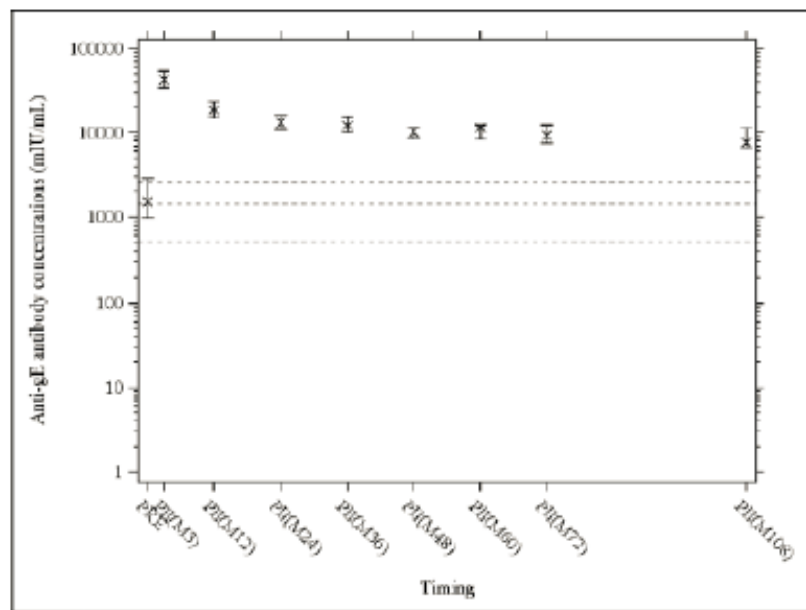
- Suivi jusqu'à 9 ans d'une étude de phase II, en ouvert, multicentrique sur un seul groupe de sujets  $\geq 60$  ans ayant reçu 2 doses de Shingrix à 2 mois d'intervalle (70 sujets, moyenne d'âge : 72,3 ans à la dose 1)

Plot of anti-gE antibody concentrations (mIU/ml) titres quartiles at Month 0, 3, 12, 24, 36, 48, 60, 72 and 108 by age strata

M108 : 7,4 fois vs. baseline

In 60-69 YOA subjects\*

In  $\geq 70$  YOA subjects\*



60-69 YOA: N~13  
 $\geq 70$  YOA: N~55

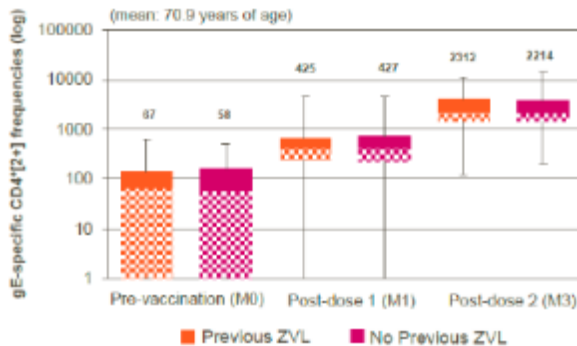
\*age at which subject was first vaccinated

# Impact d'une vaccination préalable par Zostavax sur l'immunogénicité du Shingrix

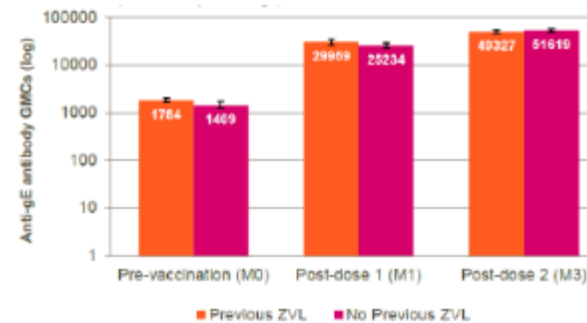
## Zoster-048 : Réponses immunitaires humorale et cellulaire similaires entre les groupes



### CMI (spécifique de la gE)

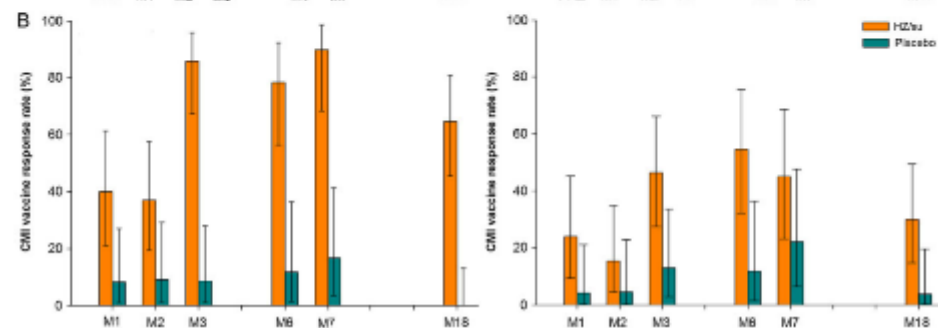
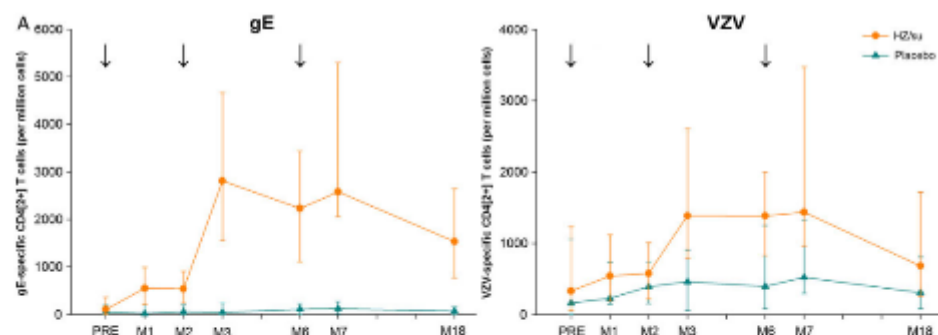
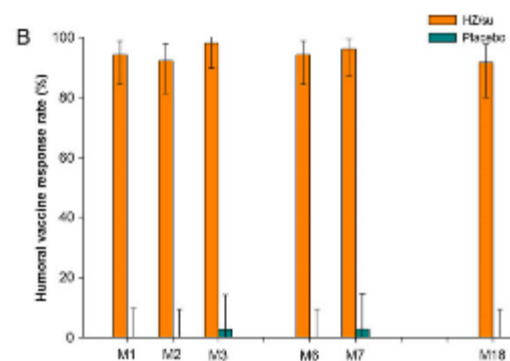
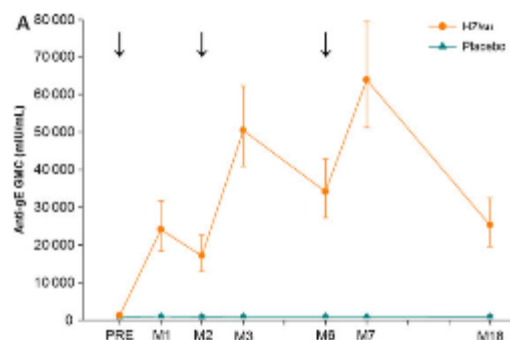


### Réponse humorale (spécifique de la gE)



# Safety and Immunogenicity of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in HIV-Infected Adults: A Phase 1/2a Randomized, Placebo-Controlled Study

Elchoum M. Berkowitz,<sup>1</sup> Graeme Moyle,<sup>2</sup> Hans-Jürgen Stellbrink,<sup>4</sup> Dirk Schürmann,<sup>3</sup> Stephen Kegg,<sup>1</sup> Matthias Stoll,<sup>4</sup> Mohamed El Idrissi,<sup>7</sup> Lidia Oostvogels,<sup>7</sup> and Thomas C. Heineman<sup>5</sup>; for the Zoster-015 HZ/su Study Group<sup>9</sup>



# Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Solid Tumors, Vaccinated Before or During Chemotherapy: A Randomized Trial

Peter Vink, MD<sup>1</sup>; Ignacio Delgado Mingorance, MD<sup>2</sup>; Constanza Maximiliano Alonso, MD<sup>3</sup>; Balen Rubio-Viqueira, MD<sup>4</sup>; Kyung Hae Jung, MD, PhD<sup>5</sup>; Juan Francisco Rodriguez Moreno, MD, PhD<sup>6</sup>; Enrique Grande, MD<sup>7</sup>;

Cancer April 15, 2019

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients

Edward A. Stadtmauer,<sup>1</sup> Keith M. Sullivan,<sup>2</sup> Francisco M. Marty,<sup>3</sup> Sanjeet S. Dadwal,<sup>4</sup> Genovefa A. Papanicolaou,<sup>5</sup> Thomas C. Shea,<sup>6</sup> Sherif B. Mossad,<sup>7</sup> Charalambos Andreadis,<sup>8</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>9</sup> Francis K. Buadi,<sup>10</sup> Mohamed El Idrissi,<sup>11</sup> Thomas C. Heineman,<sup>12</sup> and Elchonon M. Berkowitz<sup>12</sup>

Stadtmauer et al. BLOOD, 2014 ;124(19):2921-2929;

## Etude 002 : Patients adultes $\geq 18$ ans avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques



Etude de phase III pivot d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance du vaccin GSK contre le zona en 2 doses

**Méthodologie** : Randomisation 1:1 (vaccin /placebo). 1<sup>ère</sup> dose, 50 à 70 jours après la greffe.

1 846 patients inclus dans 28 pays.

### Objectif principal

- **Efficacité sur le zona : 68,2 %** (IC95 : 56; 78) chez les patients 18 ans et +

### Objectifs secondaires

- **Efficacité sur le zona : 67,3 %** (IC95 : 53; 78) chez les patients 50 ans et +
- **Efficacité sur les DPZ : 89,3 %** (IC95 : 23; 100).
- **Efficacité sur autres complications : 77,8 %** (IC95 : 19; 96).
- EIG, décès, maladies à médiation immunitaire potentielle et rechutes : Fréq. similaire entre les 2 groupes.

→ Pas de signal de tolérance.

# Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2019

Vaccine	19–21 years	22–26 years	27–49 years	50–64 years	≥65 years
Influenza inactivated (IIV) or Influenza recombinant (RIV) <b>or</b> Influenza live attenuated (LAIV)	1 dose annually				
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or Td)	1 dose Tdap, then Td booster every 10 yrs				
Measles, mumps, rubella (MMR)	1 or 2 doses depending on indication (if born in 1957 or later)				
Varicella (VAR)	2 doses (if born in 1980 or later)				
Zoster recombinant (RZV) (preferred) <b>or</b> Zoster live (ZVL)	2 doses (if born in 1980 or later)			2 doses <b>or</b> 1 dose	

Vaccine	Pregnancy	Immuno-compromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 count	Asplenia, complement deficiencies	End-stage renal disease, on hemodialysis	Heart or lung disease, alcoholism <sup>1</sup>	Chronic liver disease	Diabetes	Health care personnel <sup>2</sup>	Men who have sex with men
			<200	≥200						
IIV or RIV <b>or</b> LAIV	1 dose annually									
Tdap or Td	1 dose Tdap each pregnancy	1 dose Tdap, then Td booster every 10 yrs								
MMR	CONTRAINDICATED		1 or 2 doses depending on indication							
VAR	CONTRAINDICATED		2 doses							
RZV (preferred) <b>or</b> ZVL	DELAY				2 doses at age ≥50 yrs <b>or</b> 1 dose at age ≥60 yrs					
	CONTRAINDICATED									

# Shingrix : AMM européenne

- Mars 2018
- Prévention du zona et des DPZ chez les adultes de plus de 50 ans
- 2 injections IM à 2 mois d'intervalle (intervalle jusqu'à 6 mois)
- Nécessité de rappel non connue
- Co administration possible avec le vaccin grippe inactivé
- Vaccin disponible en Allemagne
- Pas de recommandation française en 2019

# Conclusion

- La fréquence du zona et sa gravité sont accrues chez les sujets de plus de 65 ans et chez l'immunodéprimé
- Les données actuellement disponibles pour le vaccin sous unitaire sont en faveur d'une efficacité plus élevée
- Intérêt chez l'immunodéprimé à confirmer
- Date de sa commercialisation en France?