



Atelier vaccin Vaccin zona

Emmanuel Grimprel
Odile Launay



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : GRIMPREL Emmanuel

Titre : Intitulé de l'intervention

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : non**
- **Liens durables ou permanents : non**
- **Interventions ponctuelles : non**
- **Intérêts indirects : non**



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Odile Launay

Titre : Atelier Vaccin

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : non**
- **Liens durables ou permanents : non**
- **Interventions ponctuelles : non**
- **Intérêts indirects : non**

Question : Concernant la vaccination contre le zona quelle est ou quelles sont la ou les réponse(s) exacte(s)?

En 2016, la vaccination contre le zona :

1. Est recommandée en France à partir de l'âge de 50 ans
2. Doit être proposée quelque soit l'âge avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur
3. Réduit de 80% le risque de faire un zona
4. Permet de réduire le risque de douleurs post – zostériennes
5. Peut être réalisée avec la vaccination antigrippale

Question : Concernant la vaccination contre le zona quelle est ou quelles sont la ou les réponse(s) exacte(s)?

En 2016, la vaccination contre le zona :

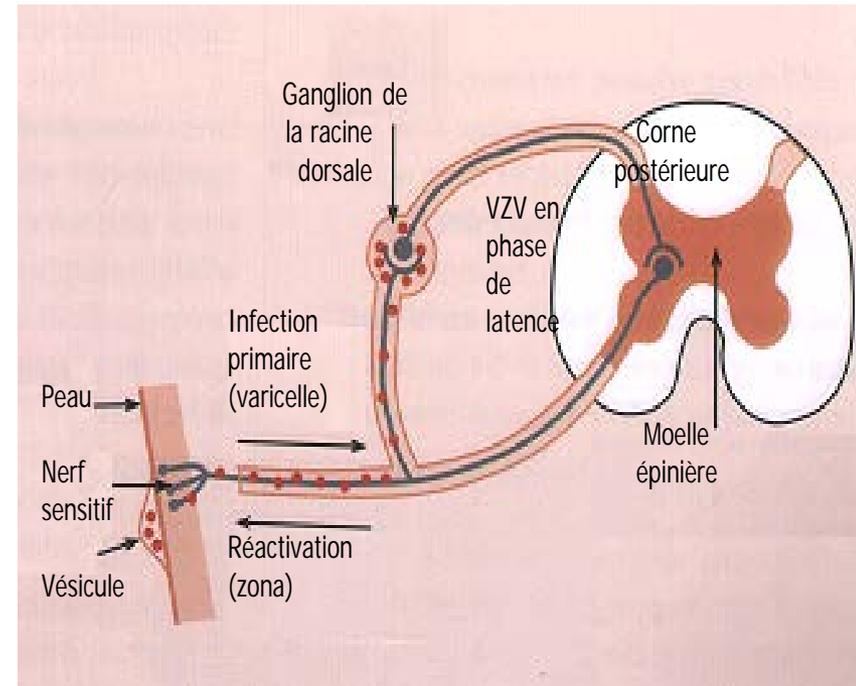
1. Est recommandée en France à partir de l'âge de 50 ans
2. Doit être proposée quelque soit l'âge avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur
3. Réduit de 80% le risque de faire un zona
4. Permet de réduire le risque de douleurs post – zostériennes
5. Peut être réalisée avec la vaccination antigrippale

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)

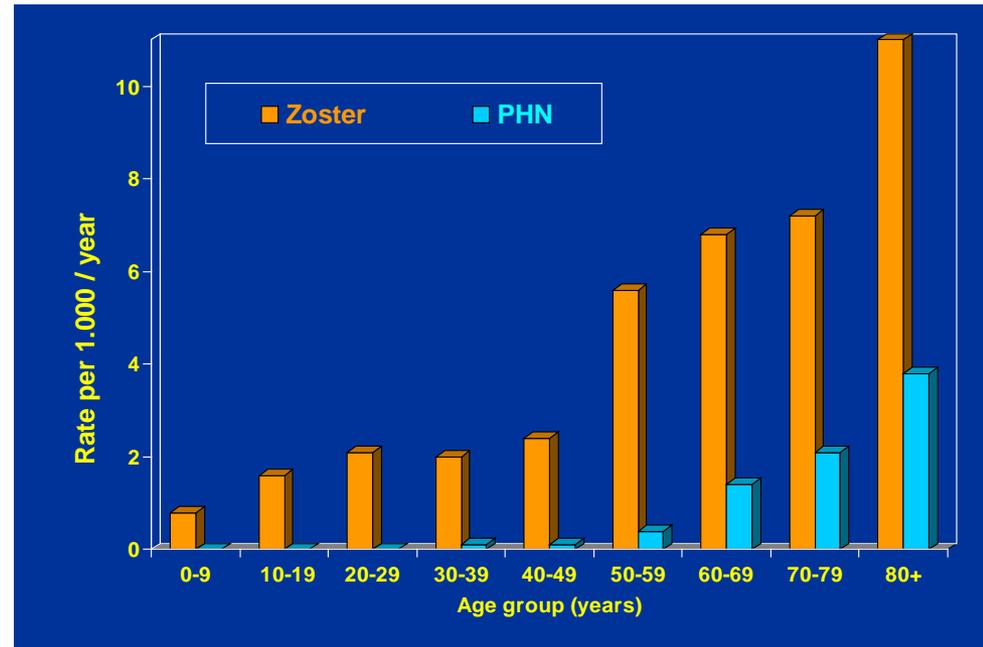
Réponse immunitaire au cours de l'infection VZV

- 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

- Incidence zona population générale:
1,5 - 3 cas /1 000
En France: 800 000 cas en 2007
- 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

Vaccin contre le zona: Zostavax[®]

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

Zostavax[®] : essai de phase 3

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

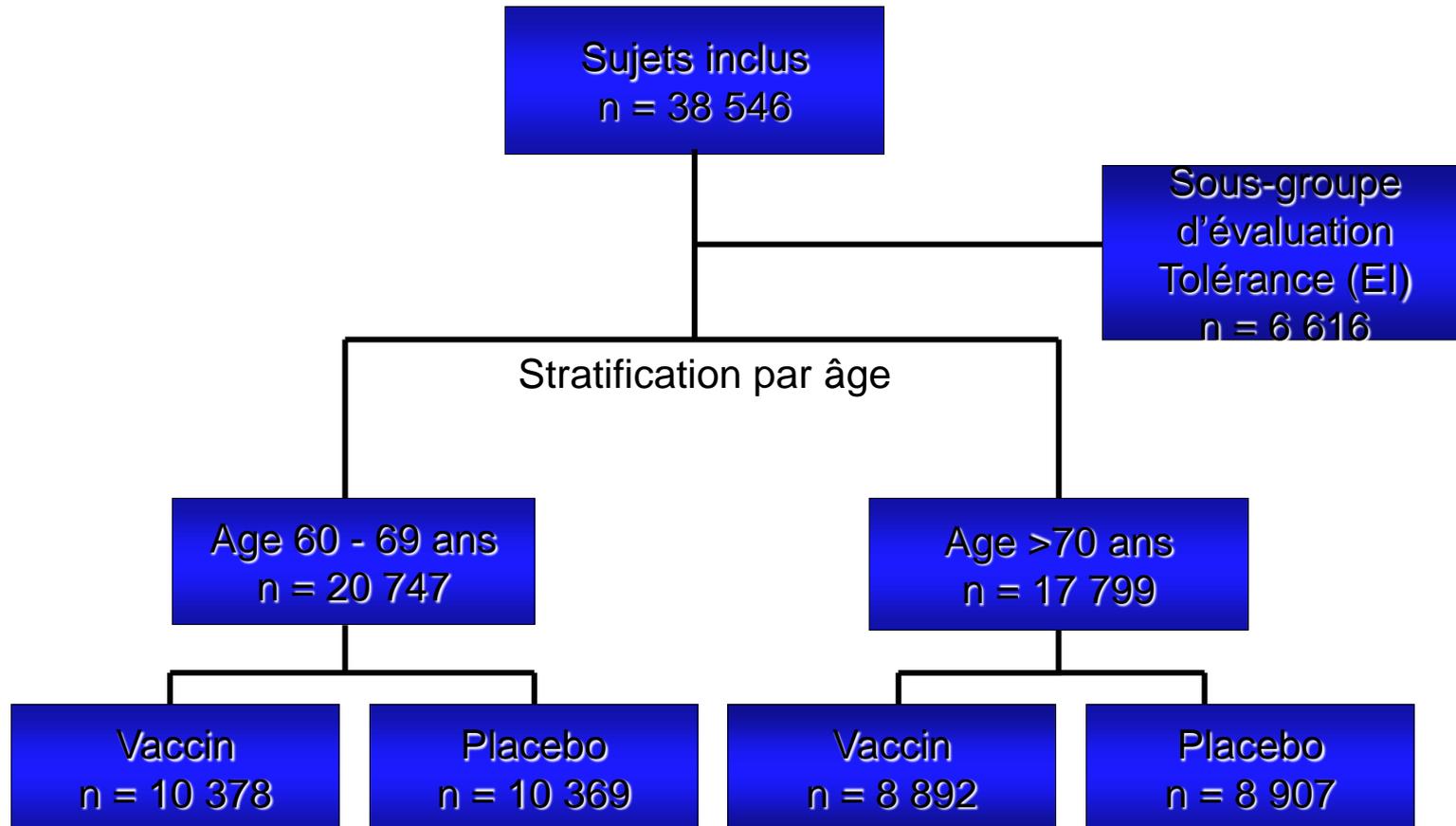
JUNE 2, 2005

VOL. 352 NO. 22

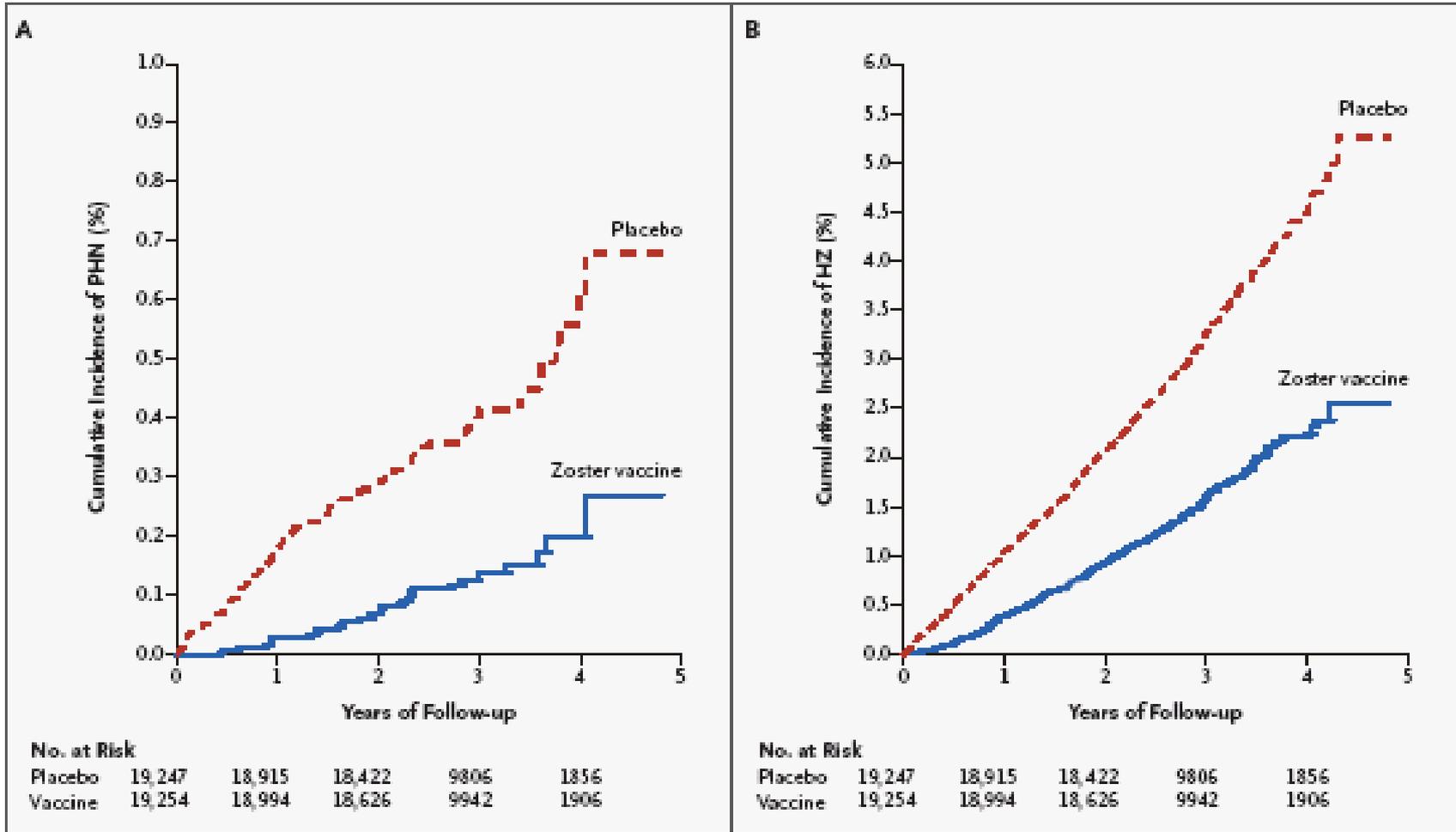
A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults

M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, M.S., K.E. Schmader, M.D., S.E. Straus, M.D., L.D. Gelb, M.D.,

1 injection sous-cutanée 0,5 ml



Incidence cumulée des NPZ (A) et du zona (B)



Efficacité de Zostavax 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%

Vaccin contre le zona: Zostavax[®]

- **2006: AMM Européenne/US** : Prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets immunocompétents de 60 ans ou plus, forme congelée
- **2007:** AMM pour le vaccin réfrigéré et extension aux personnes de 50 ans ou plus
- **2008:** administration possible après un antécédent de zona
- **2012:** administration possible en cas de traitement par corticostéroïdes à faible dose

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
 - Disponible en France depuis 1 an
 - **inscrit au calendrier vaccinal 2016**

Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study

Sinéad M. Langan^{1*}, Liam Smeeth¹, David J. Margolis², Sara L. Thomas¹

- Cohorte de 766 330 personnes 65 ans et plus issue de Medicare
- Couverture vaccinale: 3,9% (0,3% chez les « black » et 0,6% en cas de faible niveau de revenu)
- EV ajustée sur la survenue de zona: 0,48 (IC95%: 0,39-0,56)
- Chez les immunodéprimés: 0,37 (IC95%: 0,06-0,58)
- EV contre les douleurs post zoostériennes: 0,59 (IC95%: 0,21-0,79)

Vaccin zona

Perspectives

- **2 vaccins en développement**
 - un vaccin inactivé par radiation gamma (MSD) développé spécifiquement pour les immunodéprimés (infectiosité résiduelle $< 0,1$ PFU/dose)
 - un vaccin sous unitaire (GSK) développé chez les personnes de plus de 50 ans et dans différentes populations de pts immunodéprimés.

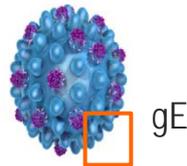
Vaccin candidat GSK contre le zona: Shingelix

Vaccin sous-unitaire adjuvanté - HZ/su

Population cible : sujets de 50 ans et plus

Antigène recombinant
Glycoprotéine E (gE)
du VZV

Réponse immunitaire
spécifique

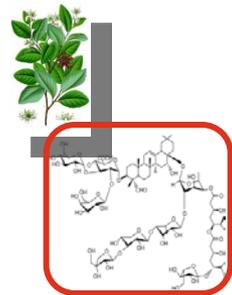
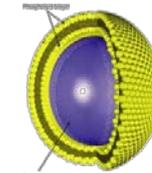
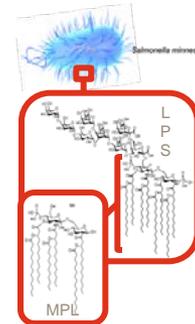


- Glycoprotéine la plus abondante du VZV
- Cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

Système Adjuvant
AS01_B

Améliore la réponse
immunitaire de l'antigène

MPL + Liposome + Saponine QS21



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

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 28, 2015

VOL. 372 NO. 22

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 [†] % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period [‡] person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period [‡] person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
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)
Total vaccinated cohort									
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>
Reactogenicity subgroup	4460		4466	
Within 30 days after vaccination				
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)
Within 7 days after vaccination				
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)

Vaccin zona Perspectives

MAJOR ARTICLE

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

Sinéad M. Langan,^a Caroline Minassian,^a Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

Clinical Infectious Diseases 2014;58(11):1497–503

Neurology[®]

Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: A retrospective cohort study in the UK

Judith Breuer, Maud Pacou, Aline Gautier, et al.

Neurology 2014;83:e27–e33

DOI 10.1212/WNL.0000000000000584

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

Sinéad M. Langan,^a Caroline Minassian,^a Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

Table 2. Age-Adjusted Incidence Ratios for Stroke in Risk Periods Following Zoster

Outcome and Risk Period	No. of Cases	IR ^a (95% CI)
Stroke (all types)	6584	
Risk period after zoster		
1–4 wk	90	1.63 (1.32–2.02)
5–12 wk	149	1.42 (1.21–1.68)
13–26 wk	215	1.23 (1.07–1.42)
27–52 wk	303	0.99 (.88–1.12)