

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

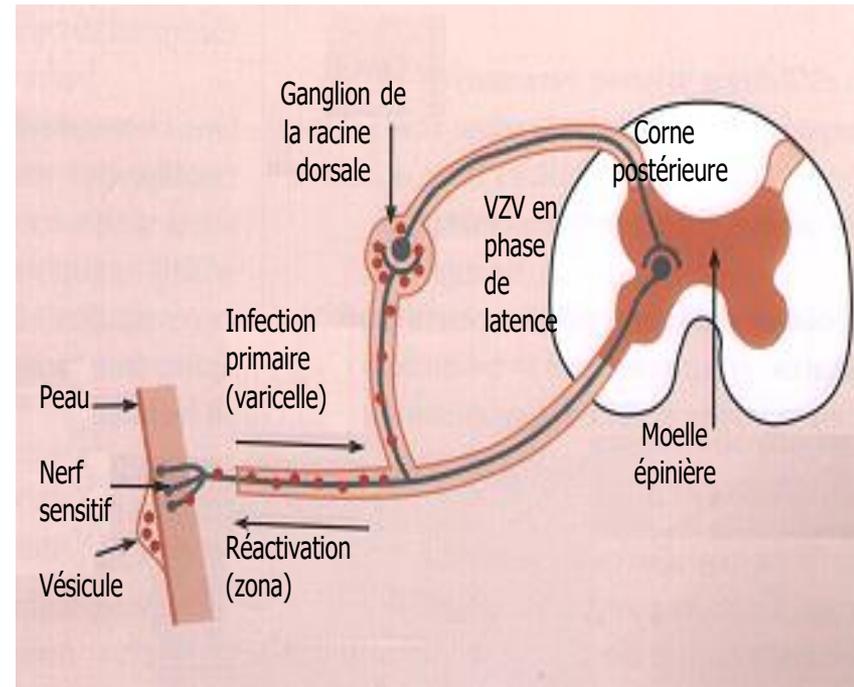
- Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Advisory Boards : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, GSK
- Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur
- Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer

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**



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:**

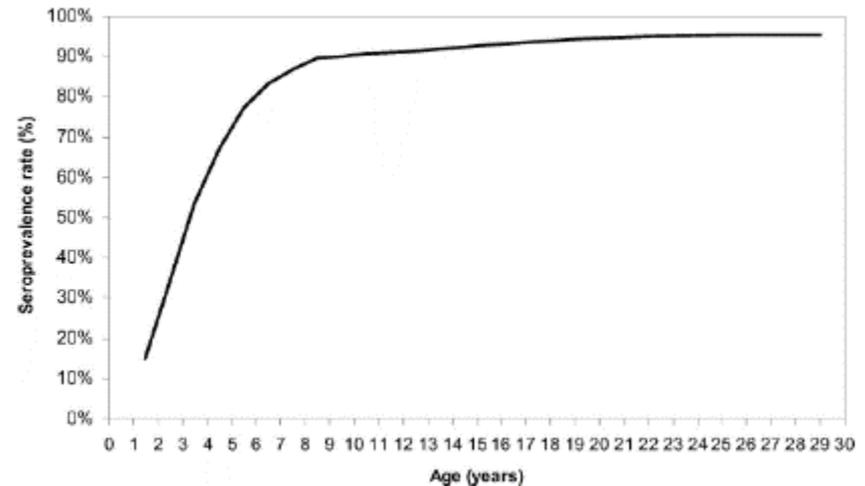
En France:

- 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



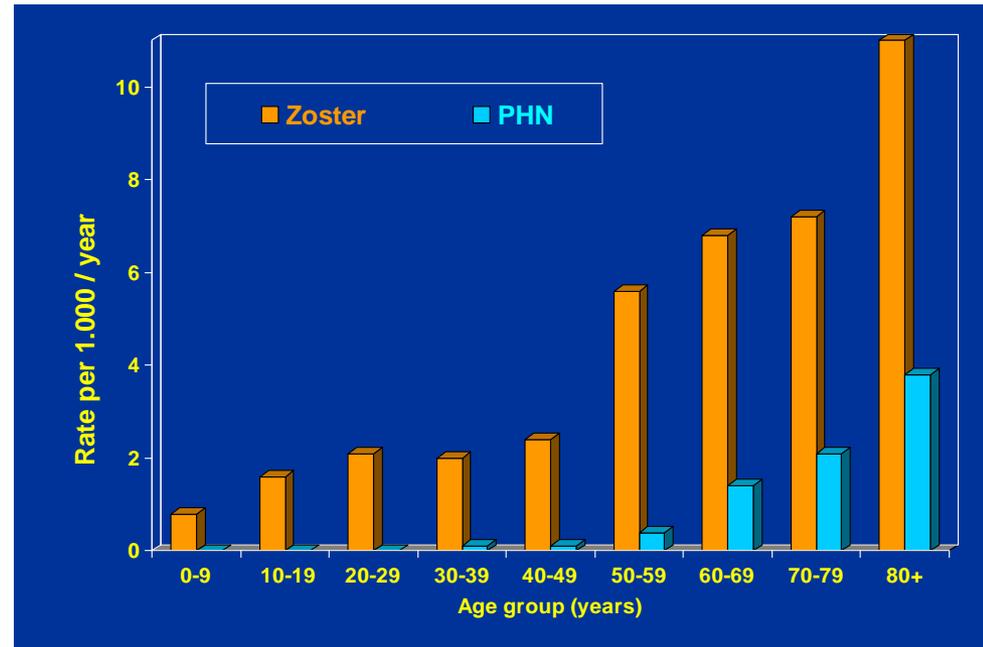
*Khoshnood B et al, Pediatr Infect Dis
2006;25:41-44*

- **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 zona¹

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+**

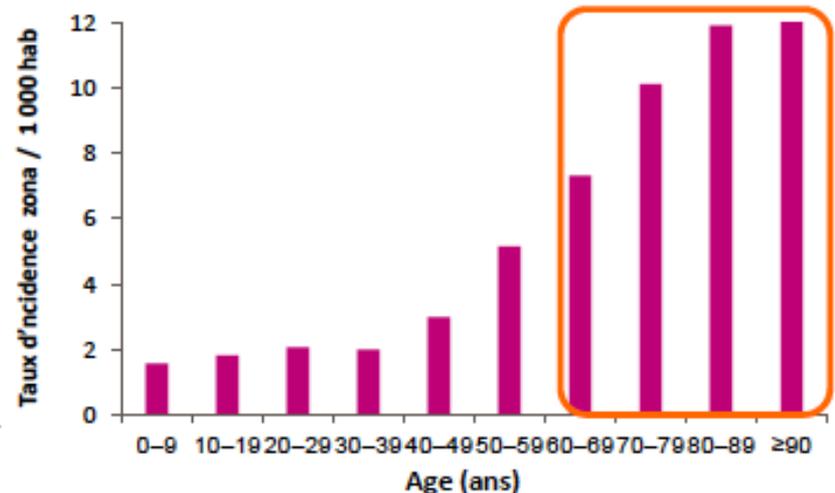
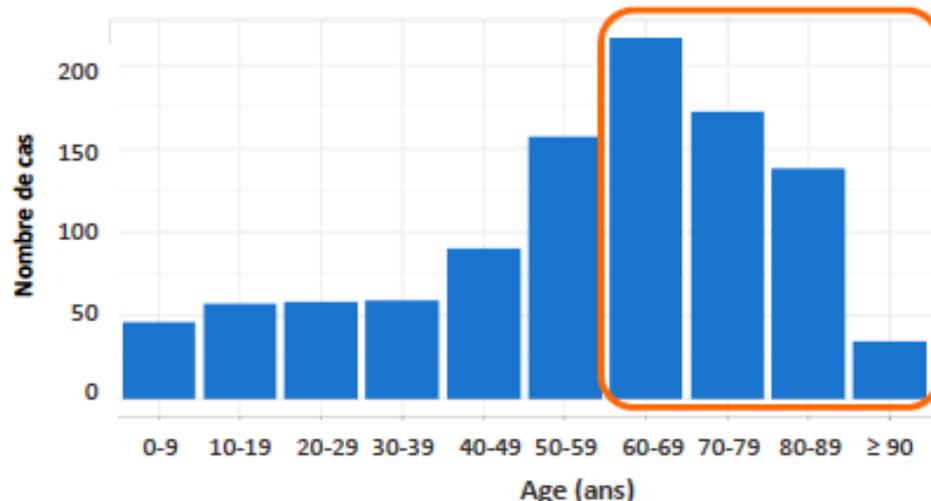
➤ Taux d'incidence estimé : **4,27/ 1 000 habitants**
(IC95% : 3,96-4,58)

➤ 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

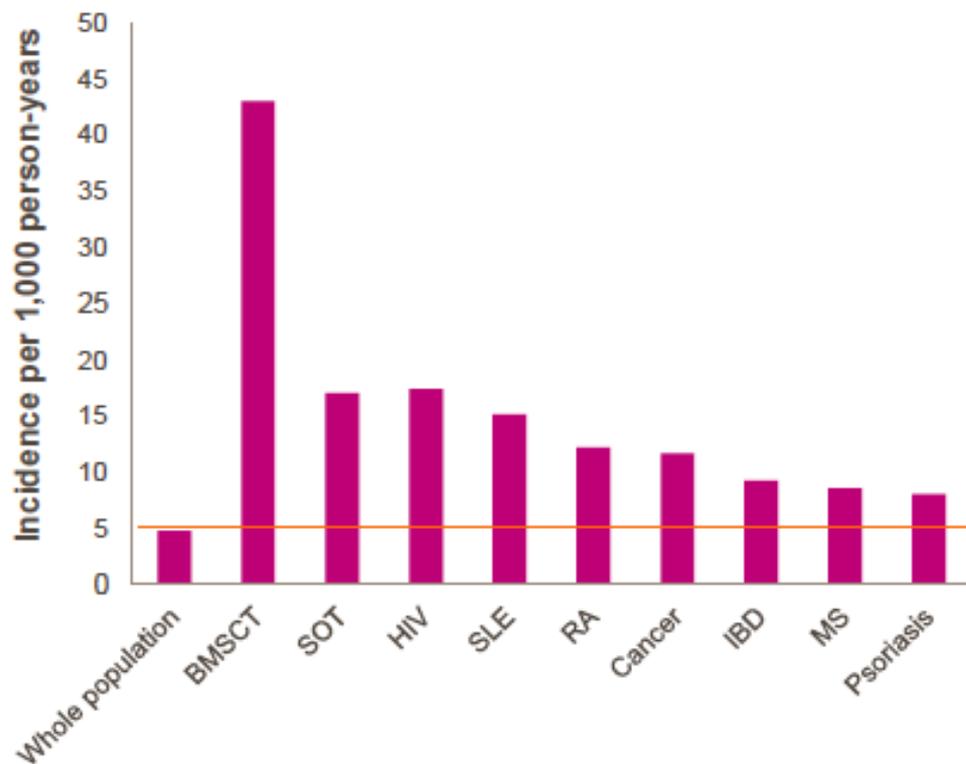
- Incidence plus élevée chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire:
 - patients d'onco-hématologie :
 - 25-50% des patients dans la 1ère année après greffe de moelle, 27% au cours du Hodgkin
 - - patients transplantés d'organe solide : risque de 5%-17% majoritairement dans la première 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)

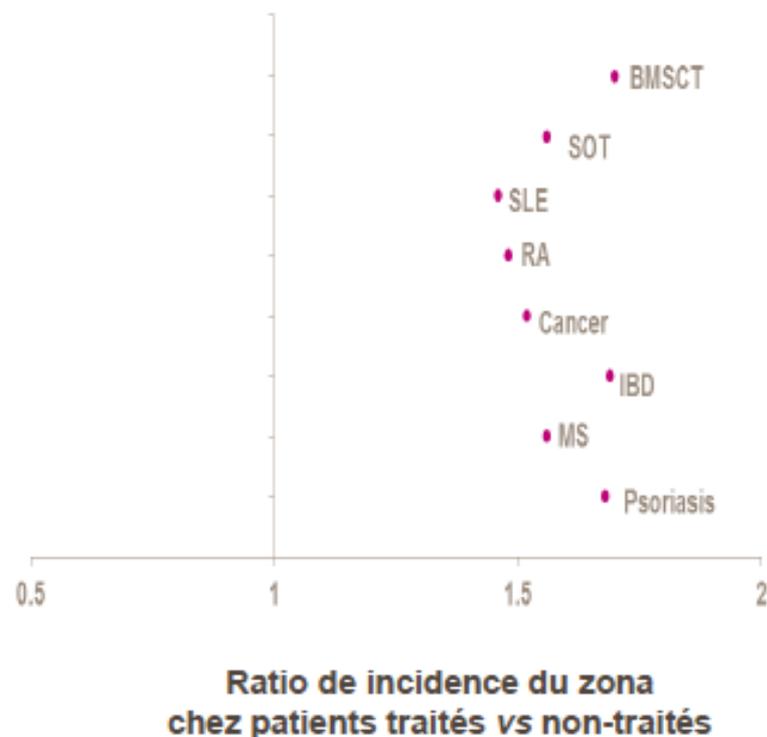


Etude rétrospective sur 51 millions d'adultes ≥ 18 ans issus de 3 bases américaines d'assurance maladie, sur la période 2005-2009³

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



Patients avec un zona avec immunosuppresseurs vs sans traitement



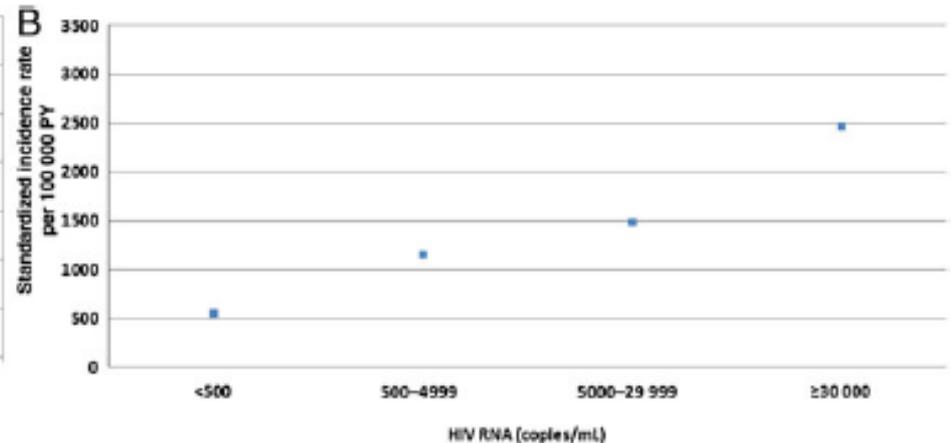
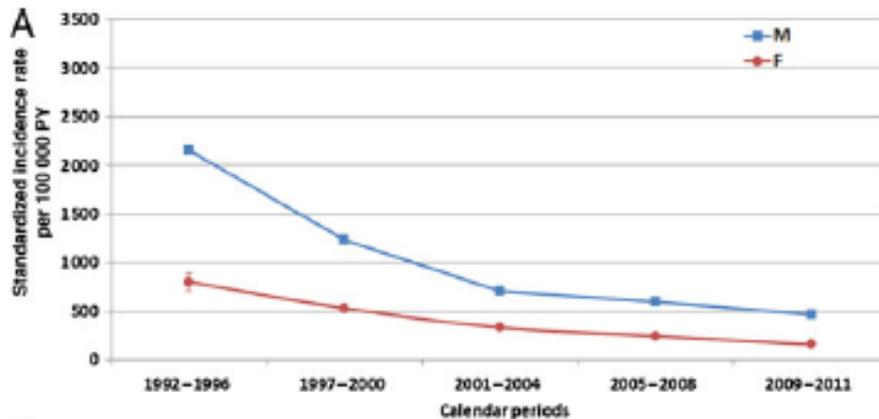
Infection à VZV chez les PVVIH

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

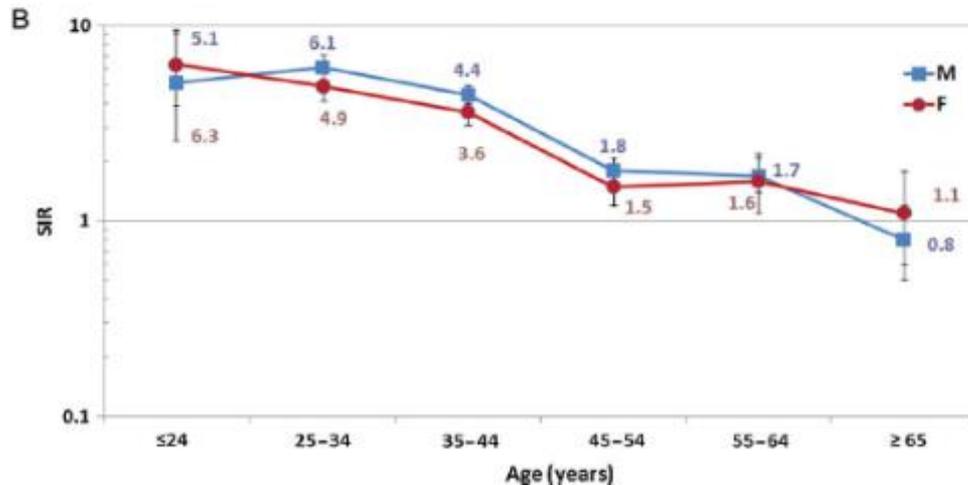
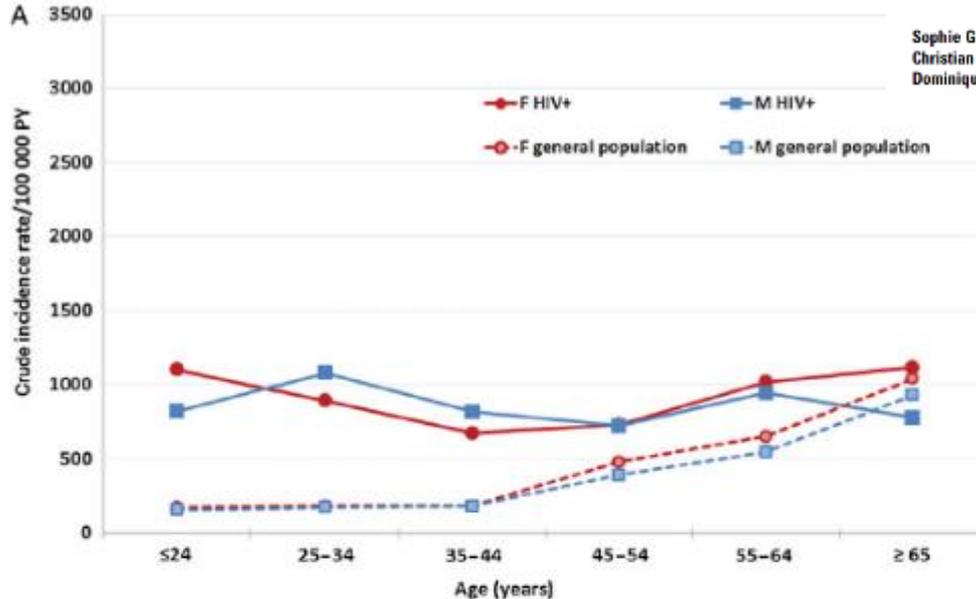


- Baisse de l'incidence avec les ART
- Risque accru en cas de CV non contrôlée

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,^{1,2,3,4} Pierre Tattevin,⁵ Hana Selinger-Lemman,^{1,2} Arnaud de La Blanchardiere,⁶ Pierre de Truchis,⁷ Christian Rabaud,⁸ David Rey,³ Vincent Daneluzzi,¹⁶ Samuel Ferret,¹¹ Anne-Sophie Lascaux,¹² Thomas Hanslik,¹³ Dominique Costagliola,^{1,2} and Odile Launay^{4,14}, 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

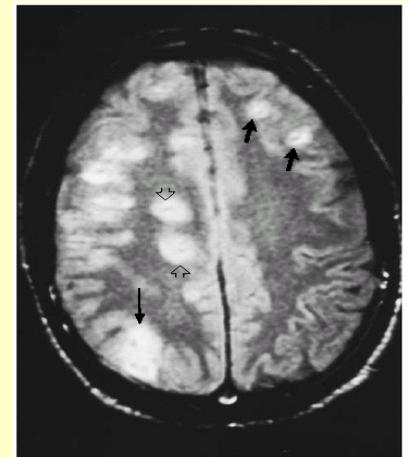
- Dissémination plus fréquentes
- Atteinte viscérale
- Douleurs post zoostériennes plus fréquentes et plus sévères



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

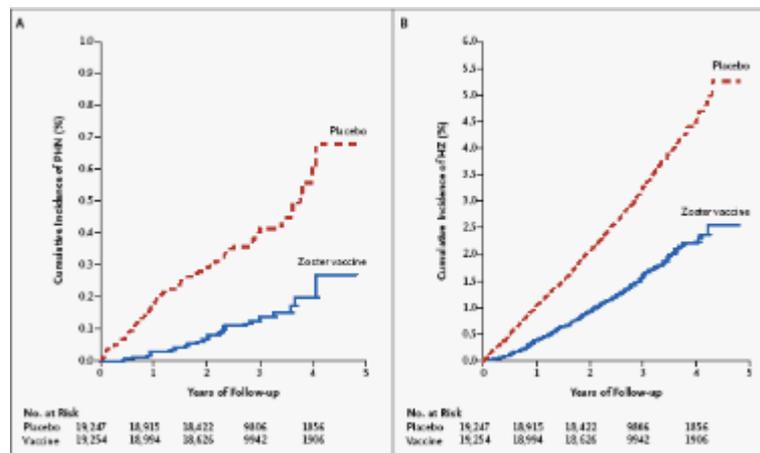


Vaccination zona

Vaccin vivant atténué : Zostavax[®]

- **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-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**

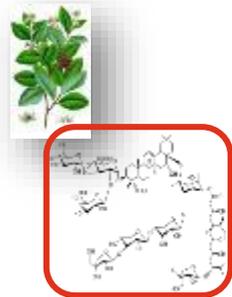
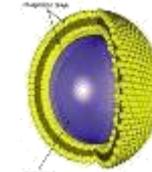
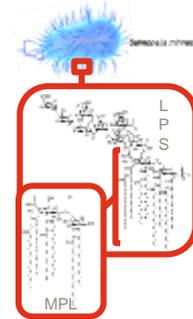


- Glycoprotéine E : la plus abondante du VZV
- Cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

**Système Adjuvant
AS01_B**

**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.*

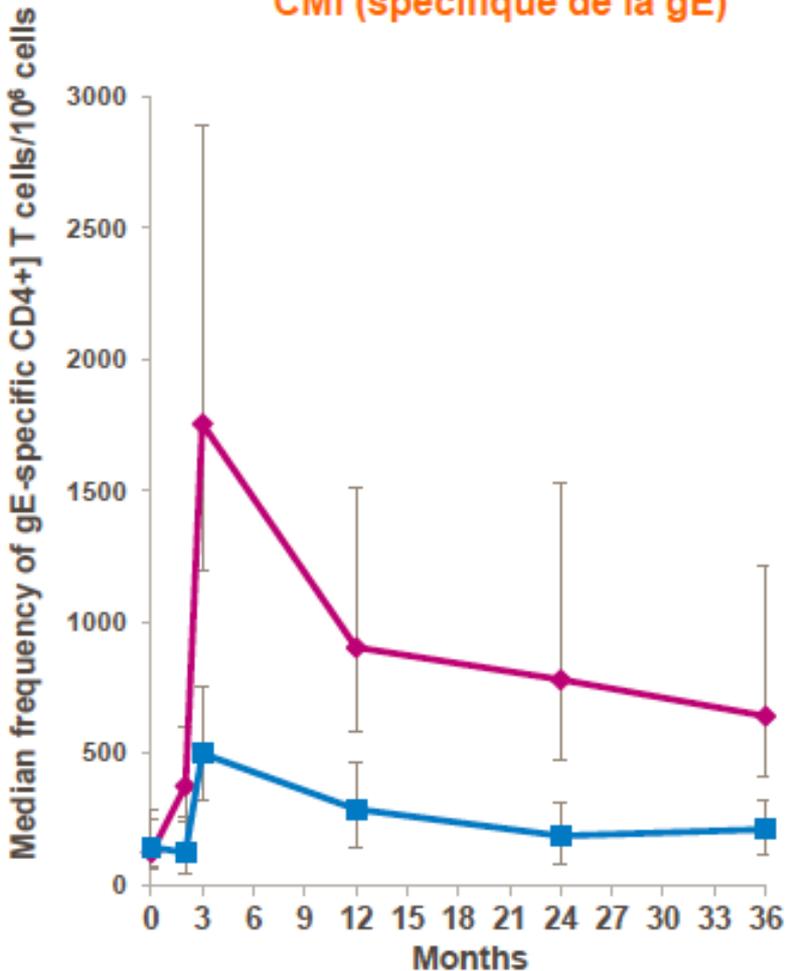
Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy [†] % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period [‡] person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period [‡] person-yr	Rate 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)

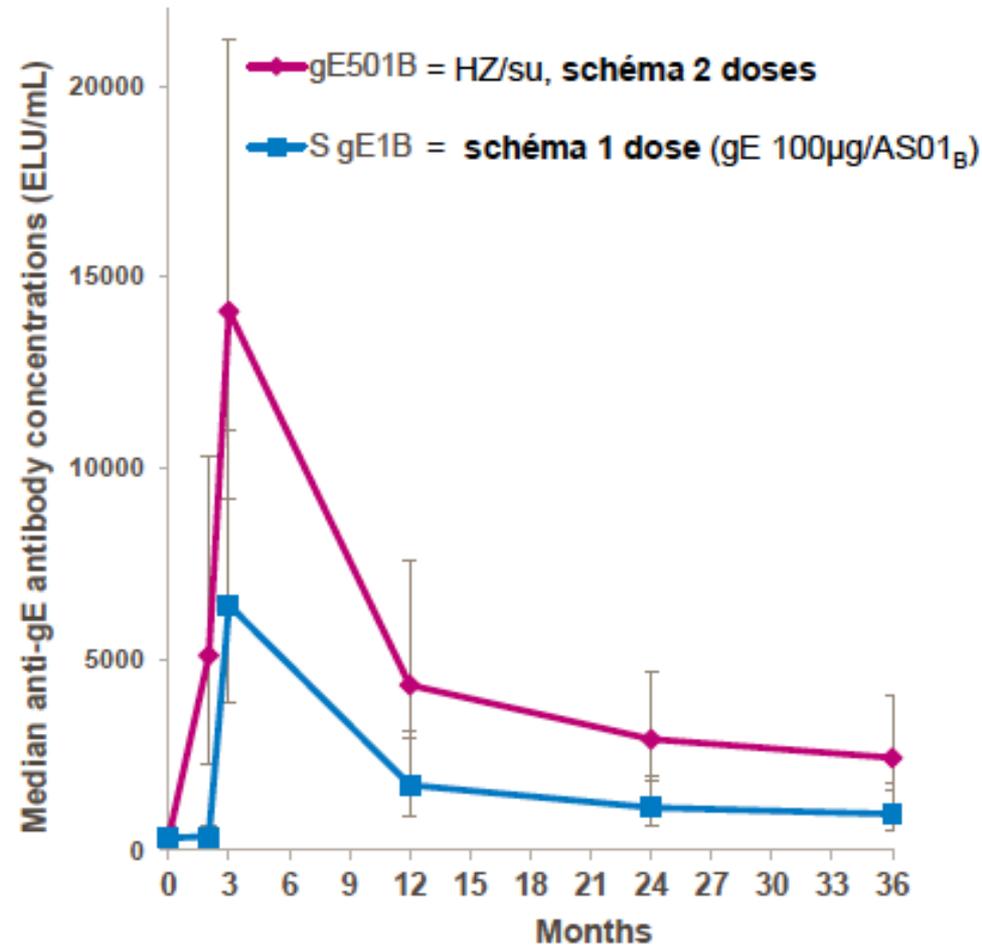
Données d'immunogénicité Shingrix 1 dose vs 2 doses

Schéma : 1 ou 2 doses de vaccin chez des sujets ≥ 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

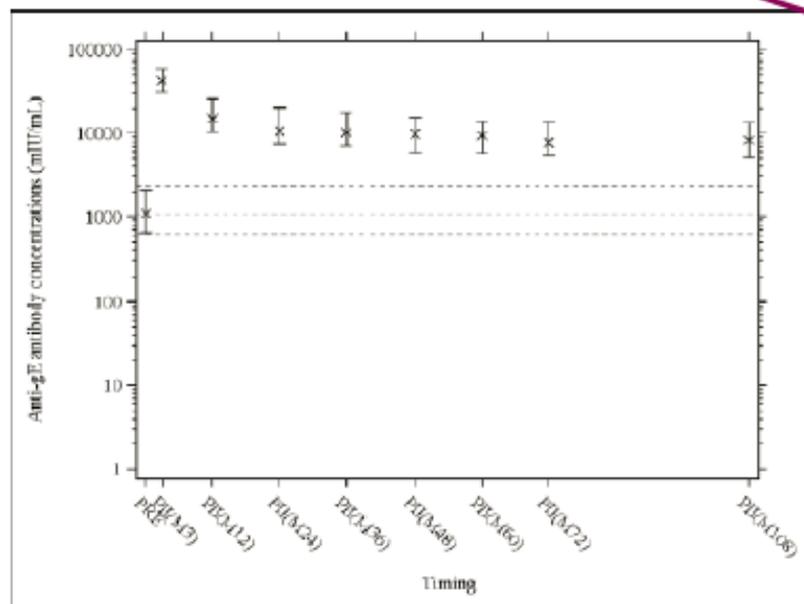
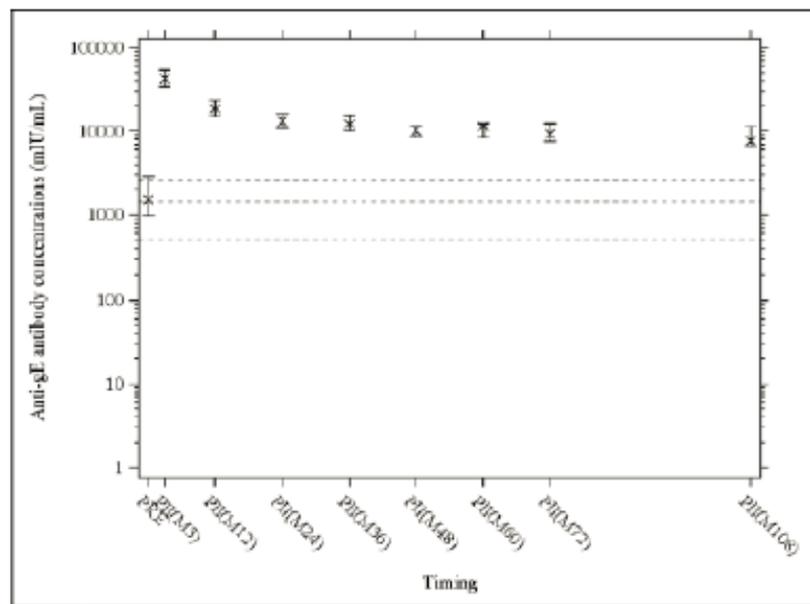
- Suivi jusqu'à 9 ans d'une étude de phase II, en ouvert, multicentrique sur un seul groupe de sujets ≥ 60 ans ayant reçu 2 doses de Shingrix à 2 mois d'intervalle (70 sujets, moyenne d'âge : 72,3 ans à la dose 1)

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 ≥ 70 YOA subjects*



60-69 YOA: N~13
 ≥ 70 YOA: N~55

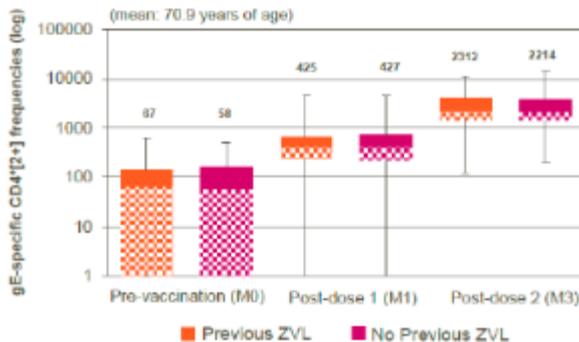
*age at which subject was first vaccinated

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

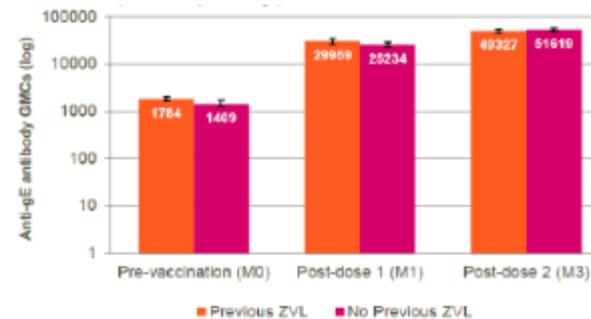
Zoster-048 : Réponses immunitaires humorale et cellulaire similaires entre les groupes



CMI (spécifique de la gE)

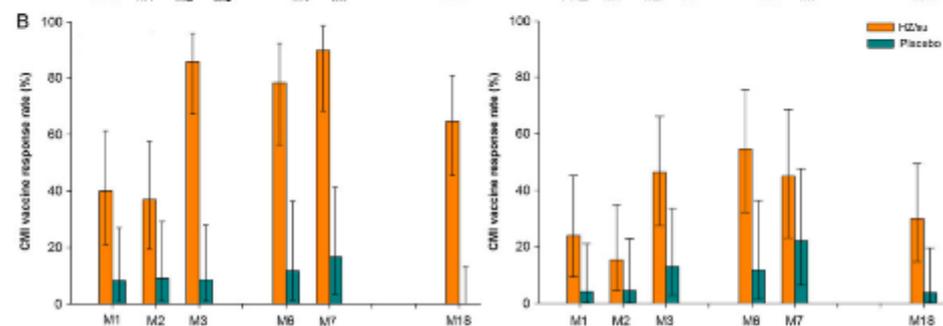
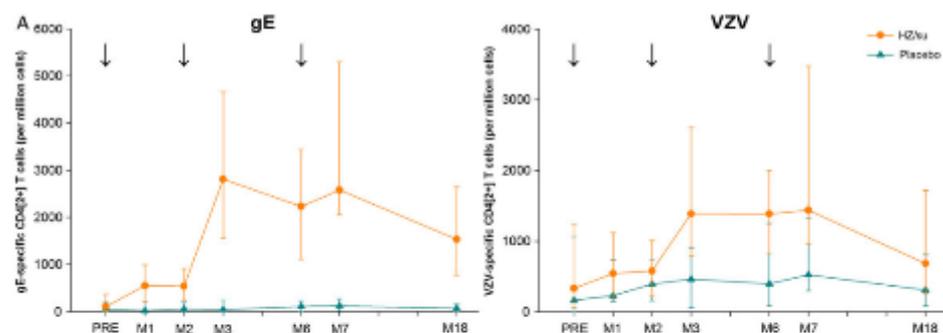
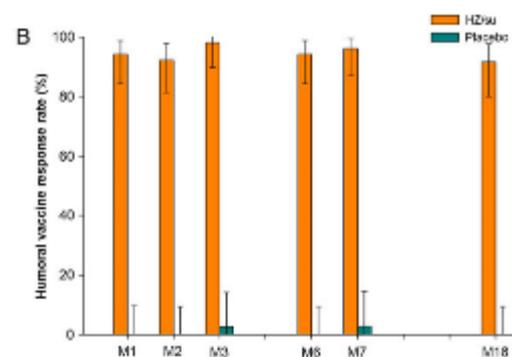
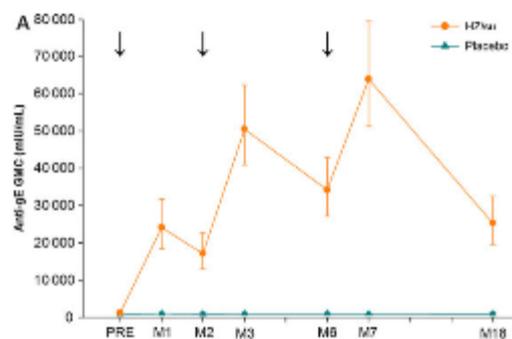


Réponse humorale (spécifique de la gE)



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,¹ Graeme Moyle,² Hans-Jürgen Stellbrink,⁴ Dirk Schürmann,⁵ Stephen Kegg,¹ Matthias Stoll,⁴ Mohamed El Idrissi,⁷ Lidia Oostvogels,⁷ and Thomas C. Heineman¹; for the Zoster-015 HZ/su Study Group⁹



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

Peter Vink, MD¹; Ignacio Delgado Mingorance, MD²; Constanza Maximiliano Alonso, MD³; Balen Rubio-Viqueira, MD⁴; Kyung Hae Jung, MD, PhD⁵; Juan Francisco Rodriguez Moreno, MD, PhD⁶; Enrique Grande, MD⁷;

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,¹ Keith M. Sullivan,² Francisco M. Marty,³ Sanjeet S. Dadwal,⁴ Genovefa A. Papanicolaou,⁵ Thomas C. Shea,⁶ Sherif B. Mossad,⁷ Charalambos Andreadis,⁸ Jo-Anne H. Young,⁹ Francis K. Buadi,¹⁰ Mohamed El Idrissi,¹¹ Thomas C. Heineman,¹² and Elchonon M. Berkowitz¹²

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

Etude 002 : Patients adultes ≥ 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^{ère} 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) or 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) or Zoster live (ZVL)					2 doses or 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 ¹	Chronic liver disease	Diabetes	Health care personnel ²	Men who have sex with men
			<200	≥200							
IIV or RIV or LAIV	1 dose annually					CONTRAINDICATED		PRECAUTION		1 dose annually or	
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) or ZVL	DELAY				2 doses at age ≥50 yrs or 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?