Vaccination et VZV chez l'immunodéprimé

Guillaume Beraud

Orléans

12 Octobre 2023

1. Le problème
   - le virus
   - Varicelle - zona
2. Zona et immunodéprimés
   - Les immunodéprimés
   - Conséquences
   - Vaccin
3. Vaccin chez les immunodéprimés
   - Shingrix
   - Conclusion

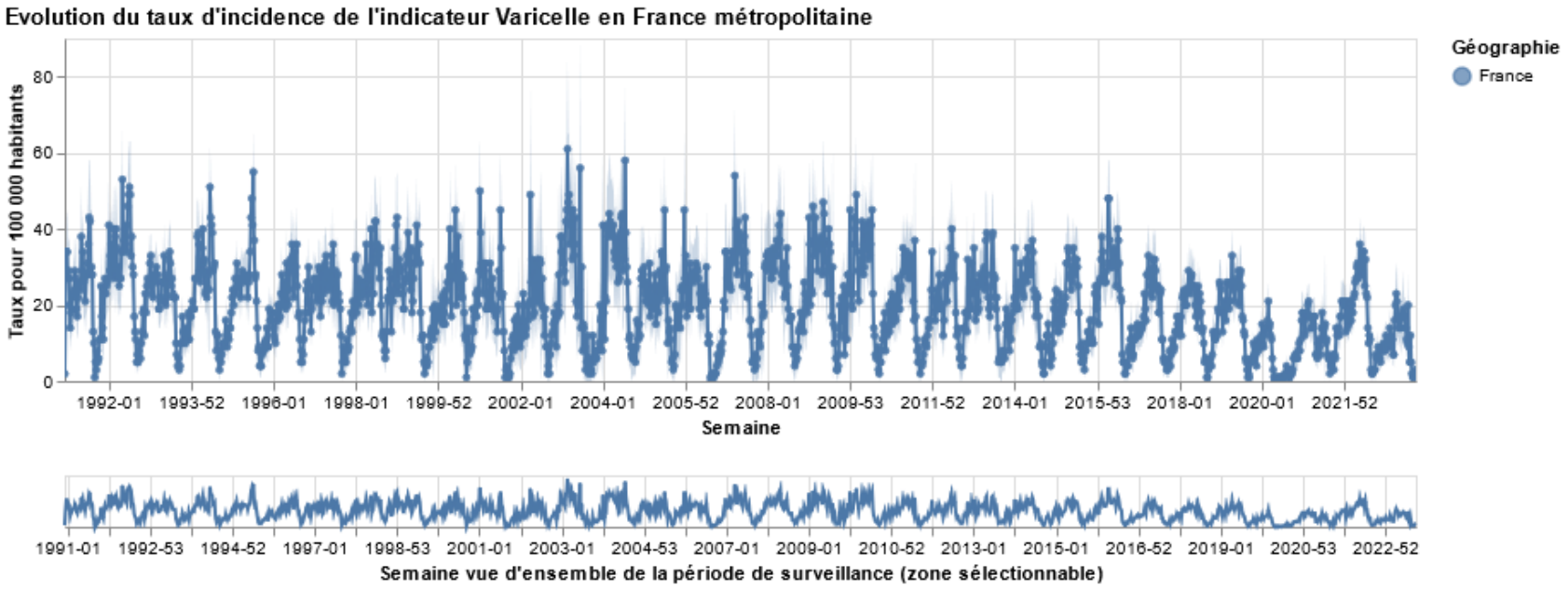
Section 1

Le problème

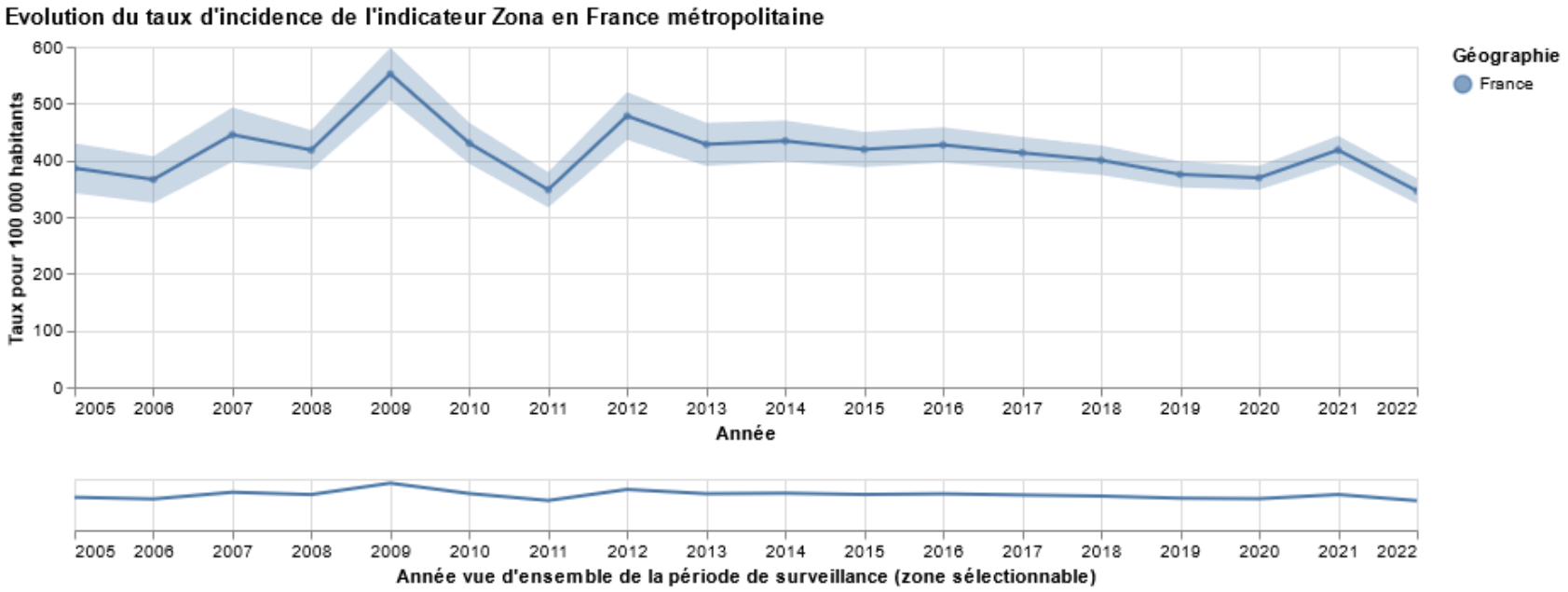
Subsection 1

le virus

Incidence de la varicelle en France



Incidence du zona en France



Varicelle vs. Zona

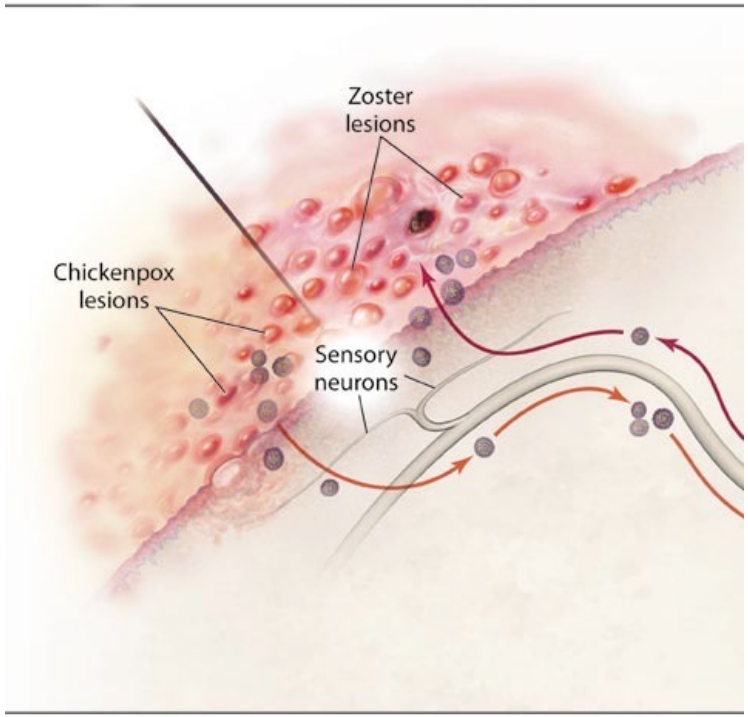
La Varicelle

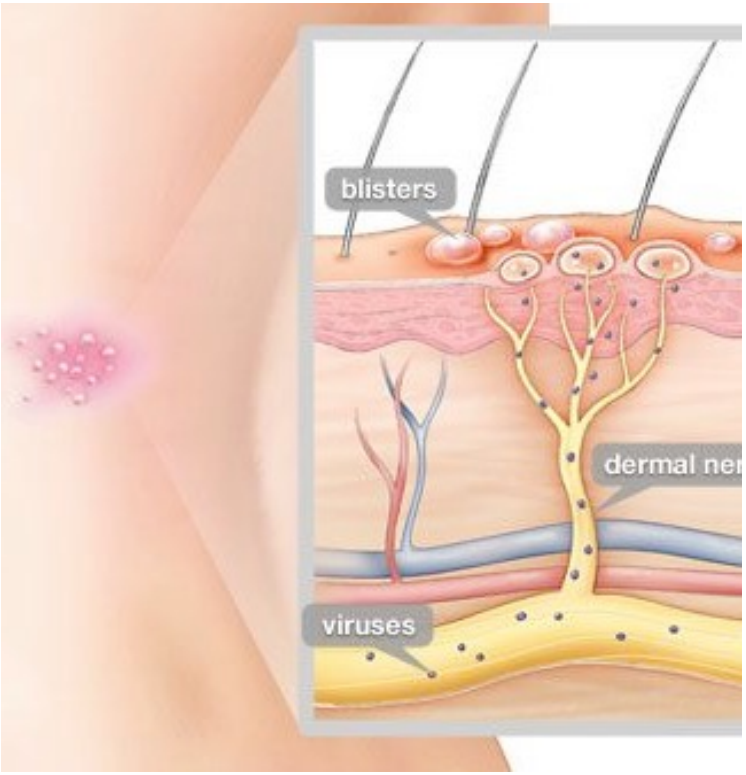
- 700 000 cas / an - incidence 1000 / 100,000 pers.
- 3000 - 3500 hospitalisations / an
- 15 - 25 décès / an

Le Zona

- 300 000 cas / an
- 8000 hospitalisations /an
- 10-30% de zona au cours d'une vie
- +20% de risque tous les 5 ans après 65 ans (=50% risque >85ans)

Physiopathologie



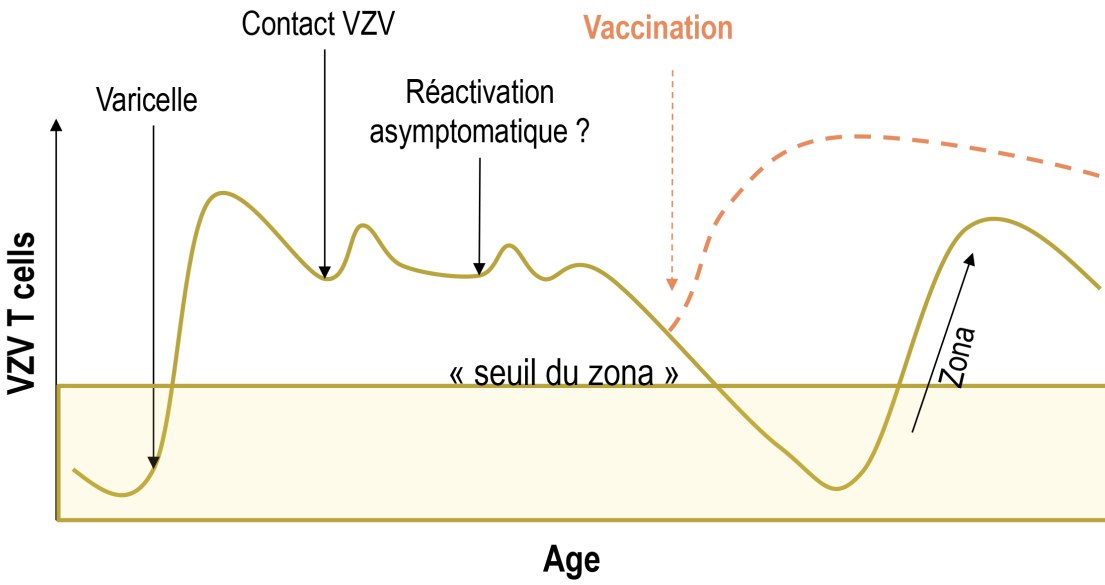


Subsection 2

Varicelle - zona

Varicelle <=> Zona

- Après la varicelle, le VZV reste "dormant"
- Contrôlé par le système immunitaire
- Grâce à des stimulations régulières, par contact avec le virus :
  - Endogènes : réactivation du VZV
  - Exogènes : contact avec des patients varicelleux



D'après Mahieu JNI 2023 et Kimberlin NEJM 2007

Modèle théorique

Théorie :

1. Vaccination varicelle
2. Diminution de la circulation du virus
3. Réactivation plus fréquente de zona, et augmentation de l'incidence

Modélisation

ELSEVIER

Vaccine 20 (2002) 2500–2507

Vaccine

www.elsevier.com/locate/vaccine

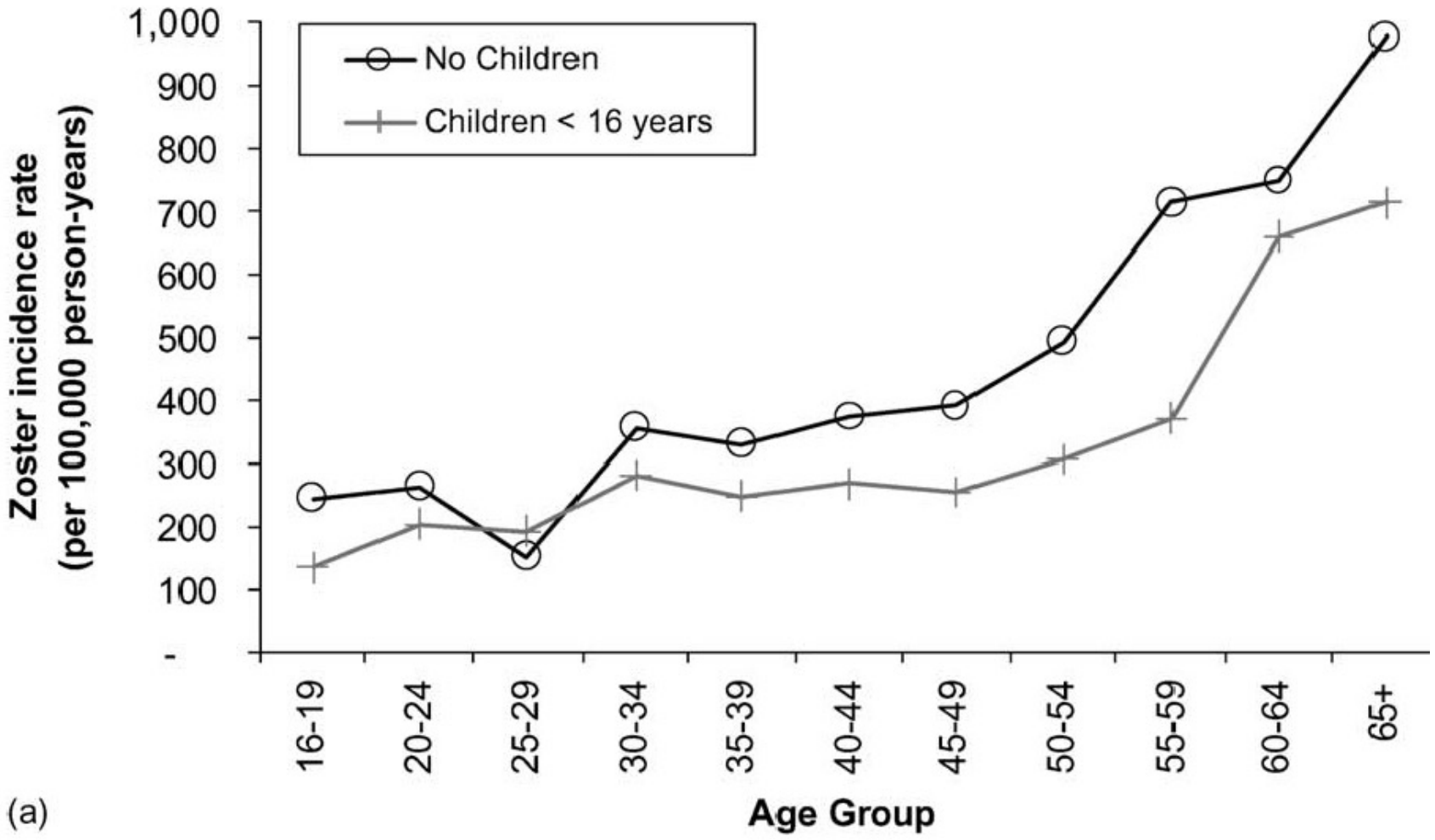
Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox

M. Brisson [a,b,*], N.J. Gay [a], W.J. Edmunds [a,b], N.J. Andrews [a]

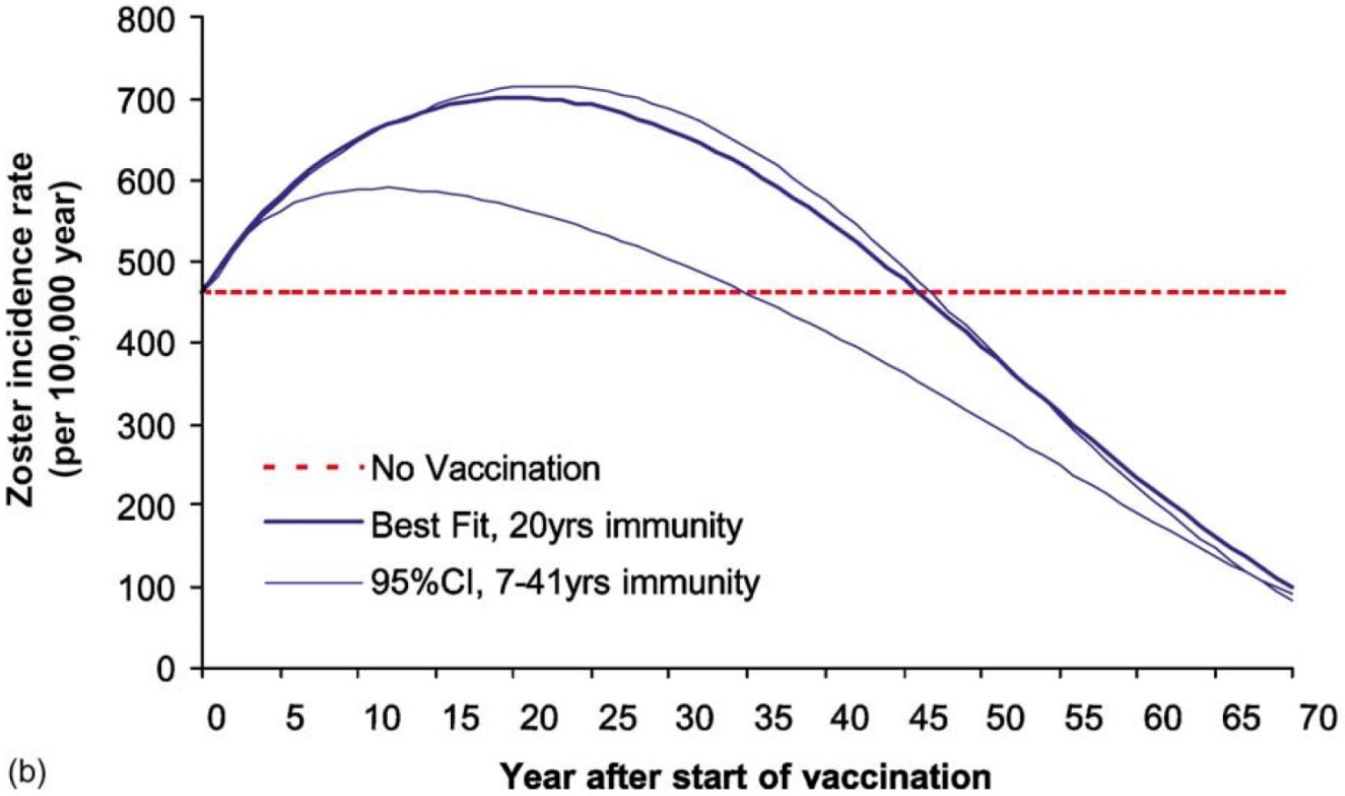
[a] *Immunisation Division, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK*
[b] *Department of Economics, City University, London EC1V 3HD, UK*

Received 22 October 2001; received in revised form 8 March 2002; accepted 11 March 2002

Rationnel


No Children
Children < 16 years
Zoster incidence rate
(per 100,000 person-years)
1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
-
16-19
20-24
25-29
30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64
65+
Age Group
(a)

Résultat de la modélisation



(b)

Conclusions (discutées...)

- *Eliminating varicella in a country of the size of the US (280 million), would prevent approximately 186 millions cases of varicella and 5000 deaths over 50 years.*
- *However, our model predicts that, eliminating varicella transmission could generate an extra 21 million cases of zoster resulting in 5000 deaths.*
- *HZ, affecting more than 50% of those aged 10-44 years at the introduction of vaccination*

Mais non confirmé formellement...

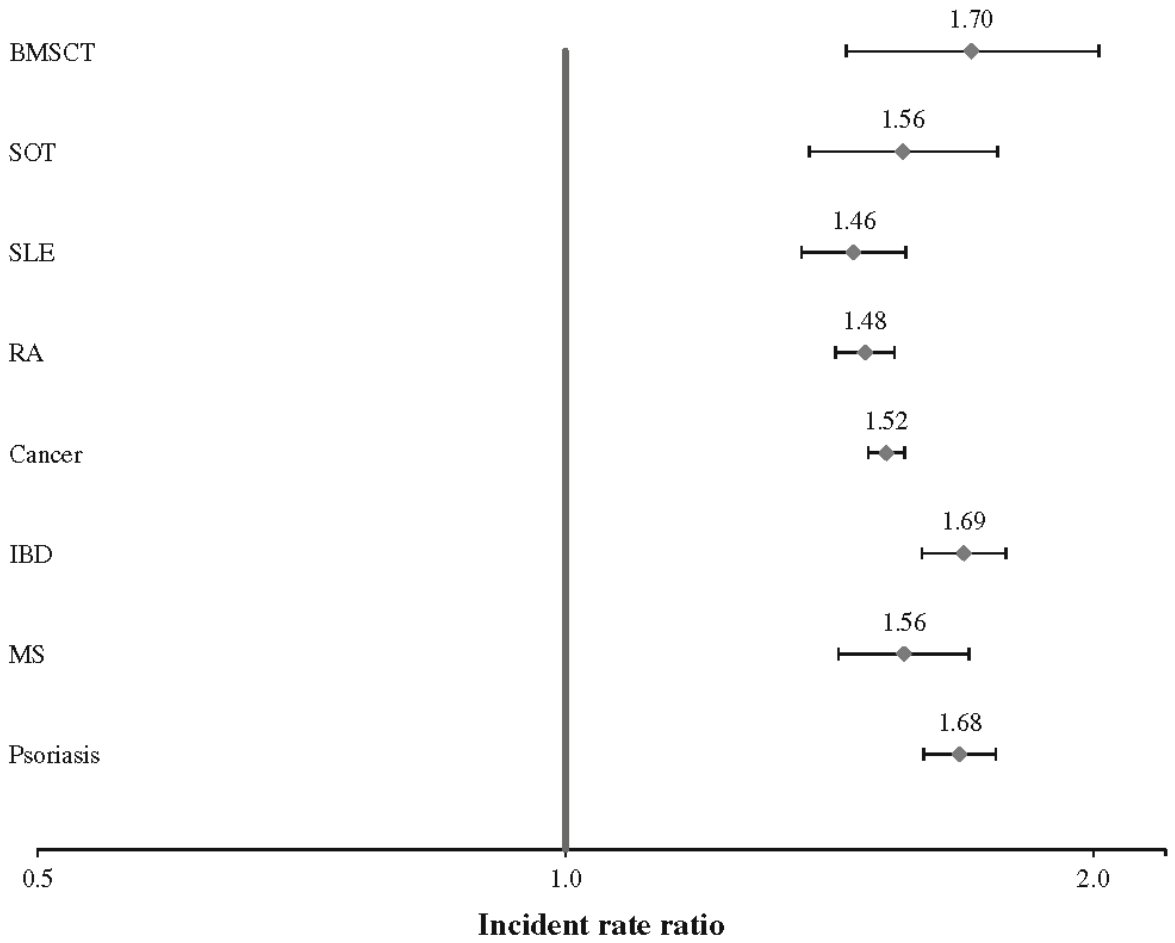
Section 2

Zona et immunodéprimés

Subsection 1

Les immunodéprimés

Risque relatif du zona chez les immunodéprimés



BMSCT: bone marrow or stem cell transplant; SOT: solid organ transplant; SLE: systemic lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; IBD: inflammatory bowel disease; MS: multiple sclerosis

Population importante des immunodéprimés

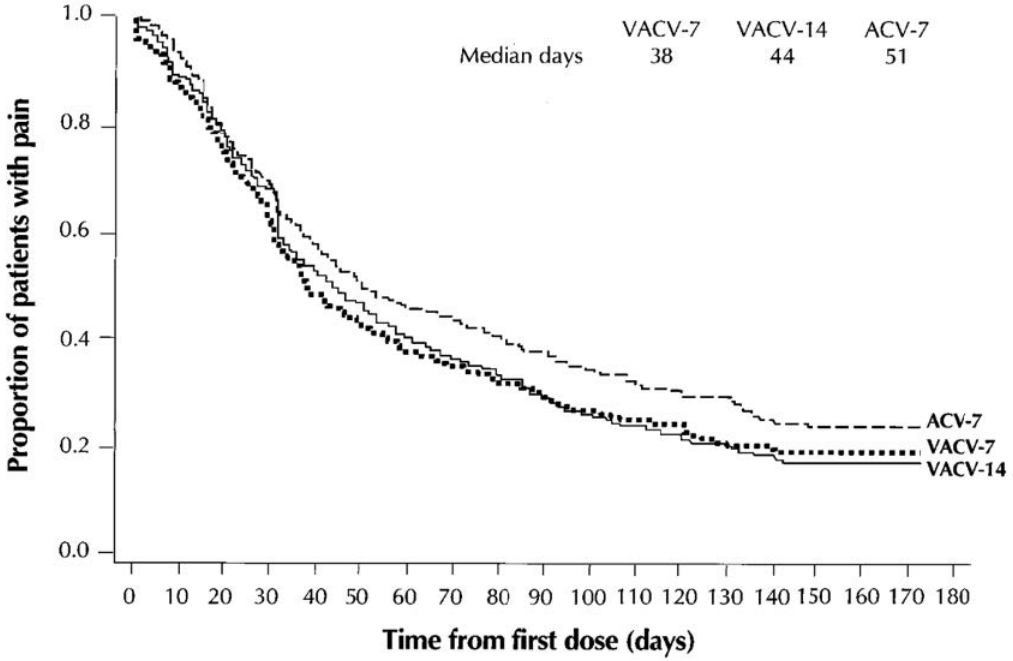
- France : Immunodepression sévère : 230 000 sujets
- Belgique (pop : 12 millions) : Cible vaccinale (ID) : 320000 sujets
  - Déficit immunitaire congénital
  - Insuffisance rénale chronique
  - Maladie inflammatoires/auto immune traitée
  - Cancer solide et hémopathie traitée $<$ 3 ans
  - Greffe solide et hémato et pré greffe
  - VIH $<$ 200 CD4

Subsection 2

Conséquences

Conséquences du zona

- 300.000 épisodes /an
- 8000 hospitalisations /an
- Douleurs post-zostériennes
  - 50% à 1 mois !
  - 10-20% à 6 mois (50% sans traitement)



Subsection 3

Vaccin

Vacciner contre le zona !

- Zostavax
- AMM EU 2006 / Calendrier vaccinal Français 2016
- Efficacité à 50%
- Vaccin vivant : 1 dose sous-cutanée
- Contre-indiqué chez les immunodéprimés
- Efficacité faible après 8 ans

Section 3

Vaccin chez les immunodéprimés

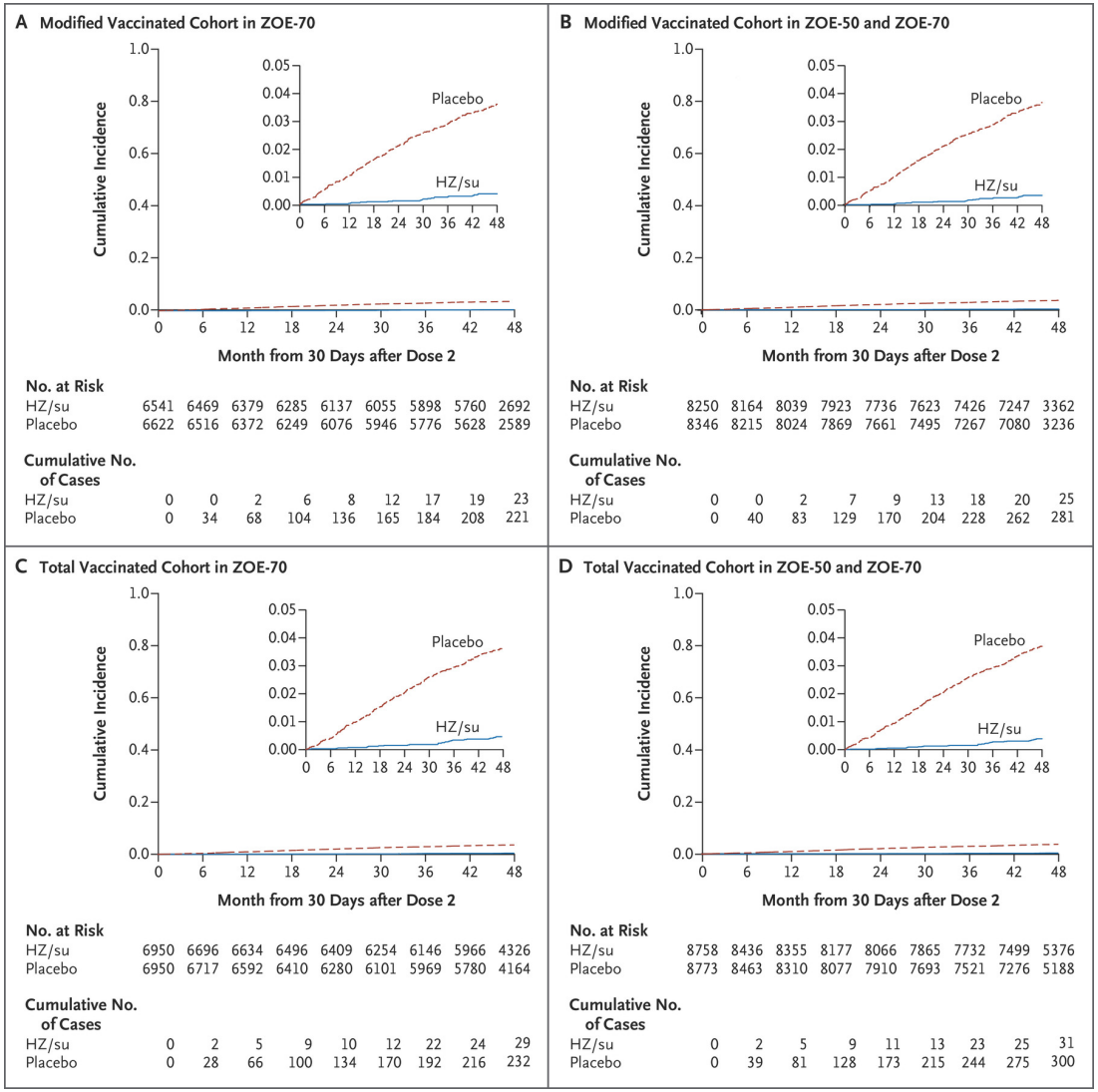
Subsection 1

Shingrix

Shingrix

- Vaccin recombinant => Pas de CI pour les ID ! ! ! ! !
- Efficacité vaccinale : Baisse du risque de zona de 83.9% chez les >70 ans
- Efficacité vaccinale : Baisse du risque de zona de 96.2% chez les >50 ans
- Efficacité > 7 ans
- 170 euros par dose, 2 doses.

Zona : vs. placebo (Cunningham et al NEJM 2016)



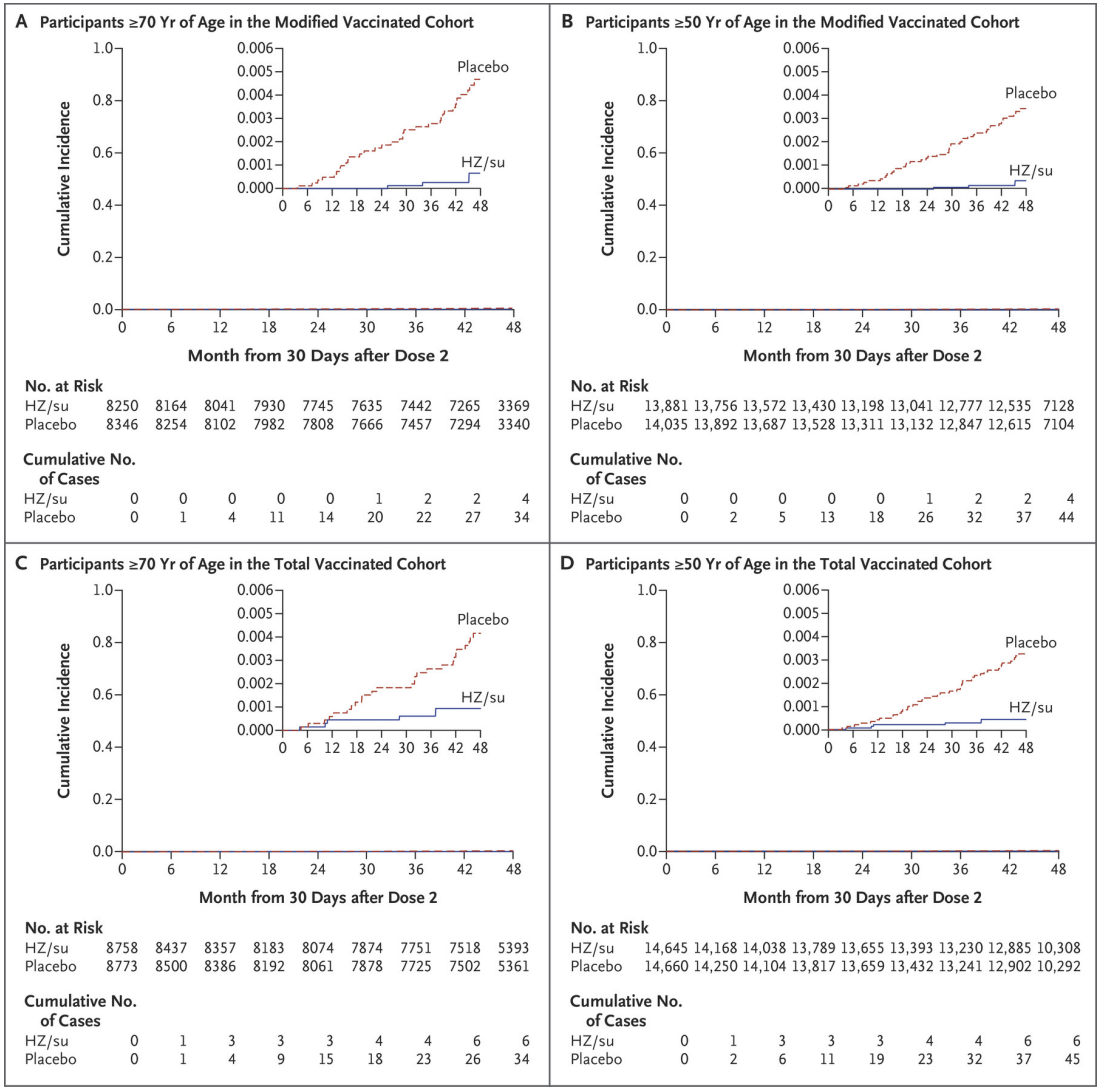
A	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	6541	6469	6379	6285	6137	6055	5898	5760	2692
No. at Risk Placebo	6622	6516	6372	6249	6076	5946	5776	5628	2589
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	0	2	6	8	12	17	19	23
Cumulative No. of Cases Placebo	0	34	68	104	136	165	184	208	221

B	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	8250	8164	8039	7923	7736	7623	7426	7247	3362
No. at Risk Placebo	8346	8215	8024	7869	7661	7495	7267	7080	3236
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	0	2	7	9	13	18	20	25
Cumulative No. of Cases Placebo	0	40	83	129	170	204	228	262	281

C	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	6950	6696	6634	6496	6409	6254	6146	5966	4326
No. at Risk Placebo	6950	6717	6592	6410	6280	6101	5969	5780	4164
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	2	5	9	10	12	22	24	29
Cumulative No. of Cases Placebo	0	28	66	100	134	170	192	216	232

D	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	8758	8436	8355	8177	8066	7865	7732	7499	5376
No. at Risk Placebo	8773	8463	8310	8077	7910	7693	7521	7276	5188
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	2	5	9	11	13	23	25	31
Cumulative No. of Cases Placebo	0	39	81	128	173	215	244	275	300

APZ : vs. placebo



A	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	8250	8164	8041	7930	7745	7635	7442	7265	3369
No. at Risk Placebo	8346	8254	8102	7982	7808	7666	7457	7294	3340
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	0	0	0	0	1	2	2	4
Cumulative No. of Cases Placebo	0	1	4	11	14	20	22	27	34

B	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	13,881	13,756	13,572	13,430	13,198	13,041	12,777	12,535	7128
No. at Risk Placebo	14,035	13,892	13,687	13,528	13,311	13,132	12,847	12,615	7104
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	0	0	0	0	1	2	2	4
Cumulative No. of Cases Placebo	0	2	5	13	18	26	32	37	44

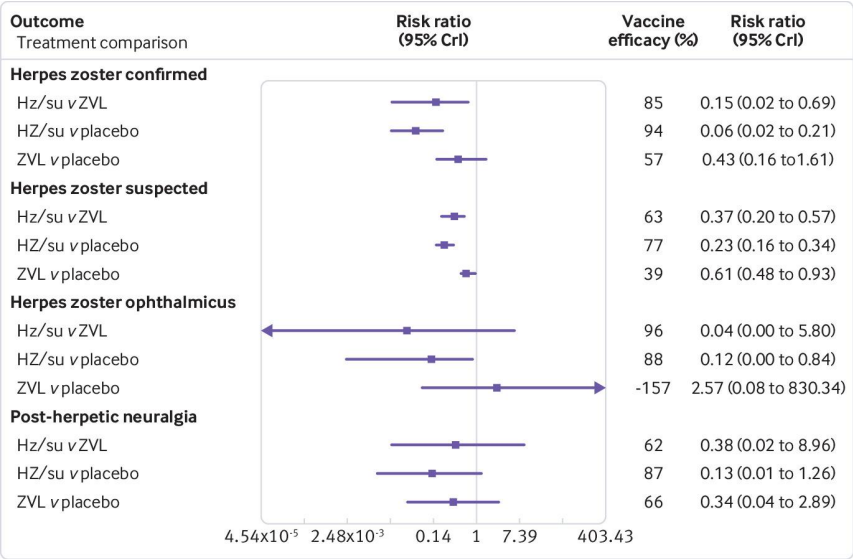
C	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	8758	8437	8357	8183	8074	7874	7751	7518	5393
No. at Risk Placebo	8773	8500	8386	8192	8061	7878	7725	7502	5361
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	1	3	3	3	4	4	6	6
Cumulative No. of Cases Placebo	0	1	4	9	15	18	23	26	34

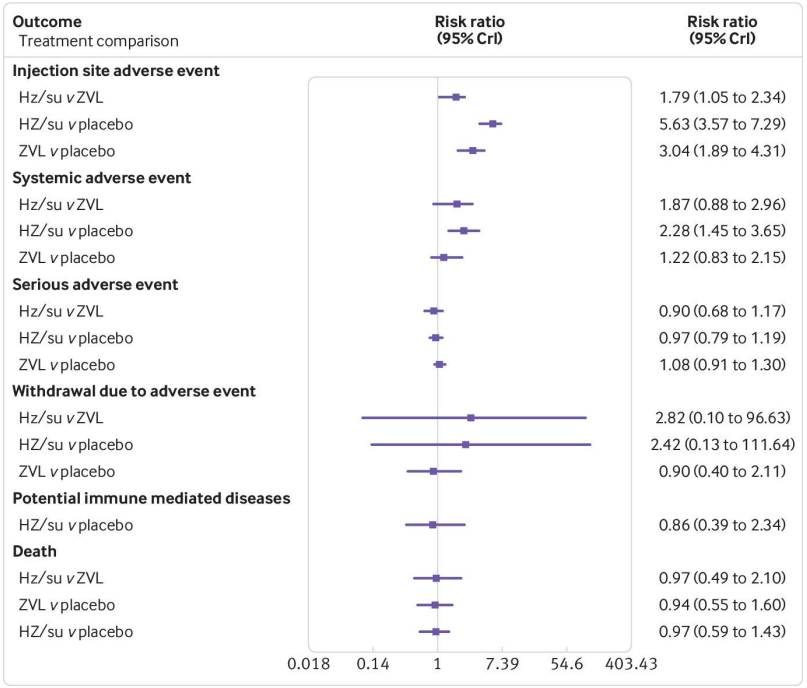
D	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No. at Risk HZ/su	14,645	14,168	14,038	13,789	13,655	13,393	13,230	12,885	10,308
No. at Risk Placebo	14,660	14,250	14,104	13,817	13,659	13,432	13,241	12,902	10,292
Cumulative No. of Cases HZ/su	0	1	3	3	3	4	4	6	6
Cumulative No. of Cases Placebo	0	2	6	11	19	23	32	37	45

Shingrix vs. Zostavax

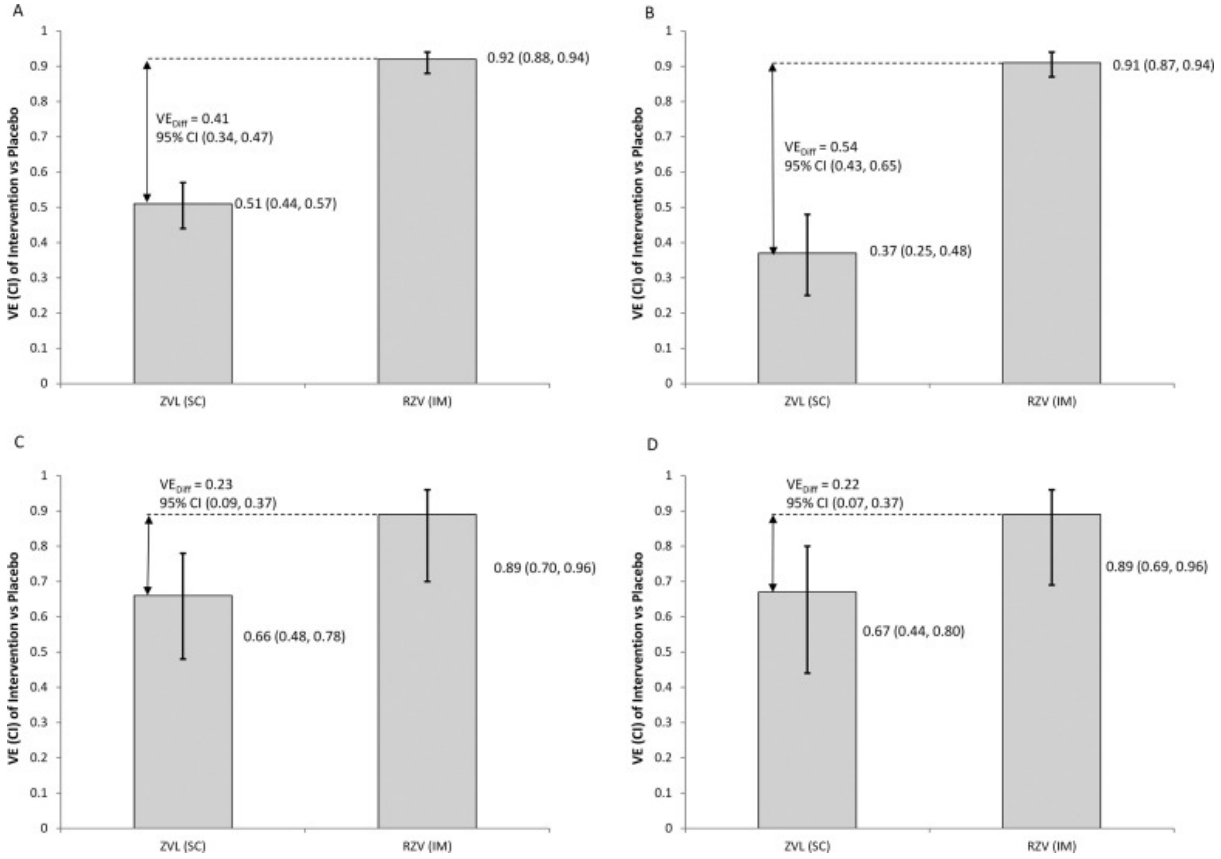
- Méta-analyses en réseau :
  1. Tricco BMJ 2018,
  2. McGirr A Vaccine 2019
- Shingrix supérieur sur l'efficacité vaccinale et les algies post-zosteriennes
- Mais plus de réaction inflammatoires locales

Tricco BMJ 2018





McGirr Vaccine 2019



Shingrix et Zona

- ZOE-50 : 15.405 patients $\geq$ 50 ans immunocompétents, suivi median 3,1 an
- ZOE-70 : 13.900 patients $\geq$ 70 ans immunocompétents
- Zoster-002 : 1.846 autogreffés (2 mois post auto)
- Zoster-039 : 562 patients avec une hémopathie maligne (70% de myélome)

Tableau 1 : efficacité de Shingrix sur le zona.

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de zona	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de zona	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
ZOE-50*							
≥ 50	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	**97,2** [93,7 ; 99,0]
50-59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	**96,6** [89,6 ; 99,4]
≥ 60	3 852	3	0,2	3 890	123	10,2	**97,6** [92,7 ; 99,6]
60-69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	**97,4** [90,1 ; 99,7]
ZOE-50 et ZOE-70 groupées**							
≥ 70	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	**91,3** [86,8 ; 94,5]
70-79	6 468	19	0,8	6 554	216	8,9	**91,3** [86,0 ; 94,9]
≥ 80	1 782	6	1,0	1 792	68	11,1	**91,4** [80,2 ; 97,0]
Zoster-002* (receveurs d'une GCSH autologue#)**							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	**68,2** [55,5 ; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	**71,8** [38,7 ; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	**67,3** [52,6 ; 77,9]
Zoster-039 (patients atteints d'une hémopathie maligne#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2 ; 98,6]

Shingrix et algies post-zosteriennes

- ZOE-50 : 15.405 patients $\geq$ 50 ans immunocompétents, suivi median 3,1 an
- ZOE-70 : 13.900 patients $\geq$ 70 ans immunocompétents
- Zoster-002 : 1.846 autogreffés (2 mois post auto)
- Zoster-039 : 562 patients avec une hémopathie maligne (70% de myélome)

Tableau 2 : efficacité de Shingrix sur les NPZ.

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ*	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	**100** [77,1 ; 100]
50-59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	**100** [40,8 ; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	**100** [55,2 ; 100]
60-69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	**100§** [< 0 ; 100]
ZOE-50 et ZOE-70 groupées***							
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	**88,8** [68,7 ; 97,1]
70-79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	**93,0** [72,4 ; 99,2]
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	**71,2§** [< 0 ; 97,1]
Zoster-002**** (receveurs d'une GCSH autologue#)**							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	**89,3** [22,5 ; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	**100,0§** [< 0 ; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	**88,0** [10,4 ; 99,8]

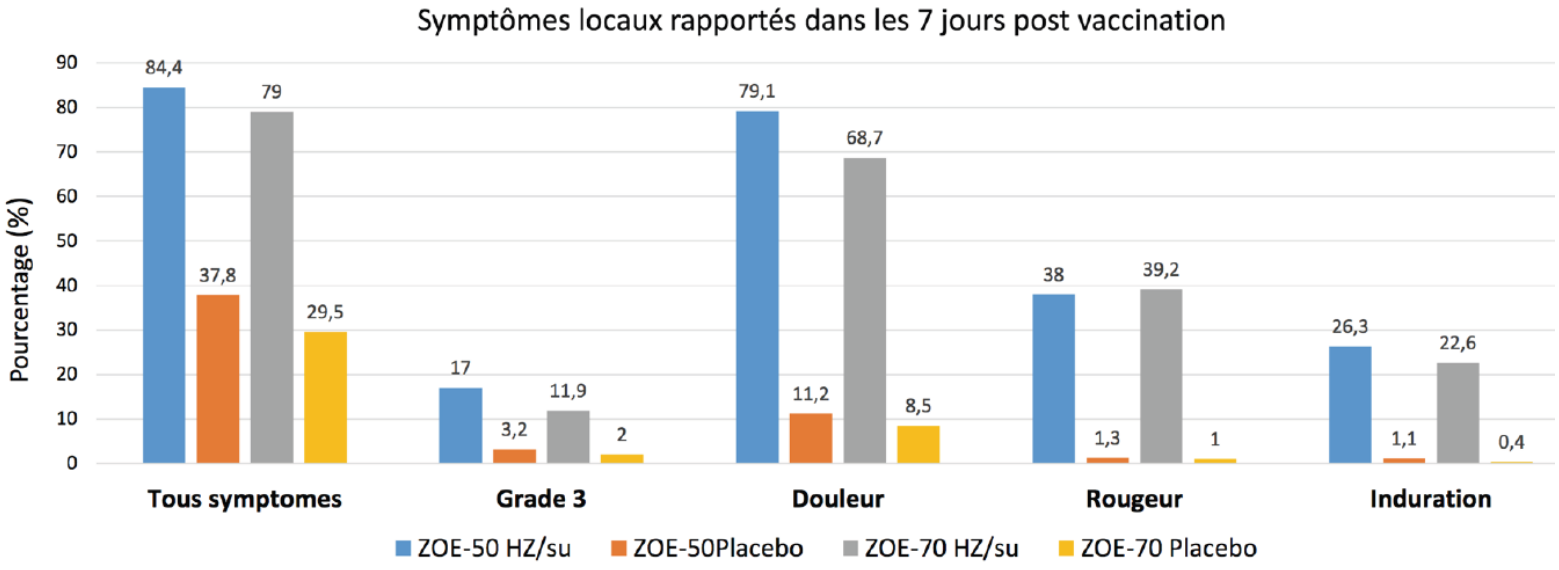
Autres complications

- Autres complications hors APZ
  - Vascularite liée au zona
  - Maladie disséminée
  - Complications ophtalmiques
  - Complications neurologiques (AVC, ...)
  - Maladie viscérale

1. ZOE-50 + ZOE-70 :
   - $\geq$50 ans : $\searrow$ 93,7 % (IC95 : 59,5 ; 99,9)
   - $\geq$70 ans : $\searrow$ 91,6 % (IC95 : 43,3 ; 99,8)
   - ZERO AVC ou maladie viscérale
2. Zoster-002 :
   - GCSH autologue, 18+ ans : $\searrow$ 77,8% (IC95 : 19,0 ; 96,0)
   - Hospitalisation : $\searrow$ 84.7% (IC95 : 32.1 ; 96.6).

Shingrix et tolerance

Shingrix® : Réactogénicité Locale, Études ZOE-50 & ZOE-70

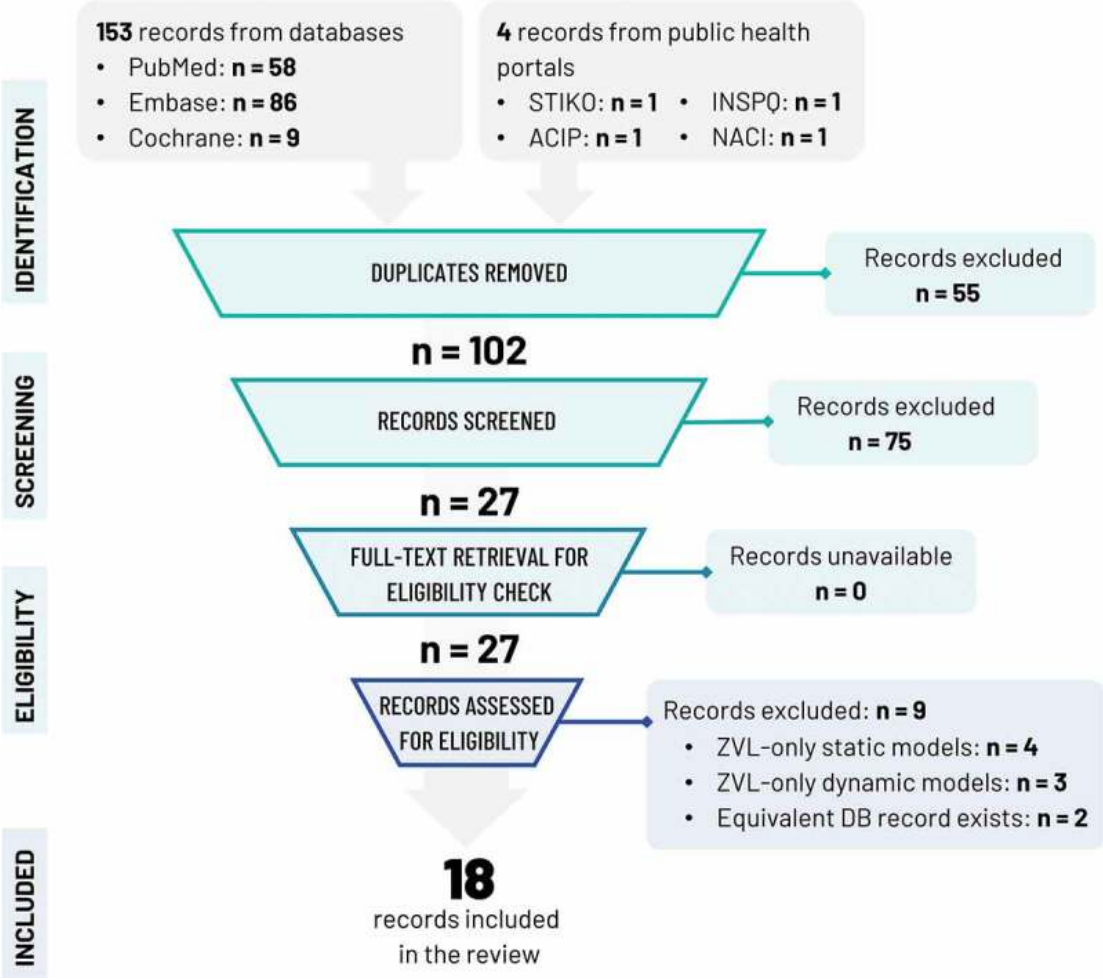


Lal H N Engl J Med N Engl J Med 2015;372:2087-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184 ; Cunningham AL N Engl J Med 2016;375:1019–32 DOI: 10.1056/NEJMoa1603800

D'après Mahieu, JNI 2023

Coût-efficacité

- Shingrix coût-efficace dans 15/18.
- Mais modèle statique.
- Prise en compte uniquement zona et algies post-zosteriennes



France vs. reste du monde

- Shingirx : AMM EU 2018 / France ?
- France : Zostavax 65-74 ans
- US : Depuis 2020 : Shingrix 50+ ans et ID
- Canada : Depuis 2020 : Shingrix 50+ ans et ID
- ...

En approche

- Changchun Bcht Biotechnology Co. Ltd. : live attenuated vaccine : approved in China
- CurevoVaccine : sous unitaire en phase IIb (CRV-101)
- EyeGene EG-HZ : phase II vaccin recombinant, formulation liposomale de l'adjuvant (agrément en Corée)
- Moderna : VZV vaccine candidate (mRNA-1468) exprimant la gE
- Pfizer / BioNTech SE : Phase 1/2 trial mRNA vaccine candidates against shingles

Subsection 2

Conclusion

Donc

- Morbi-mortalité du zona importante surtout chez les immunodéprimés.
- Shingrix "en approche" utilisable chez les immunodéprimés
- ET très efficace (zona, APZ et autres complications).
- Avec une protection prolongée
- Considéré comme cher.

Merci de votre attention

Questions ?