

# JNI

20<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Lyon

et la région Auvergne-Rhône-Alpes

du mercredi 5 juin 2019

au vendredi 7 juin 2019



## Zona : Actualités Pr Christian Chidiac

Université Claude Bernard Lyon1 - UFR Lyon Sud Charles Mérieux  
HCL – GHN – Hôpital de la Croix Rousse



Hospices Civils de Lyon

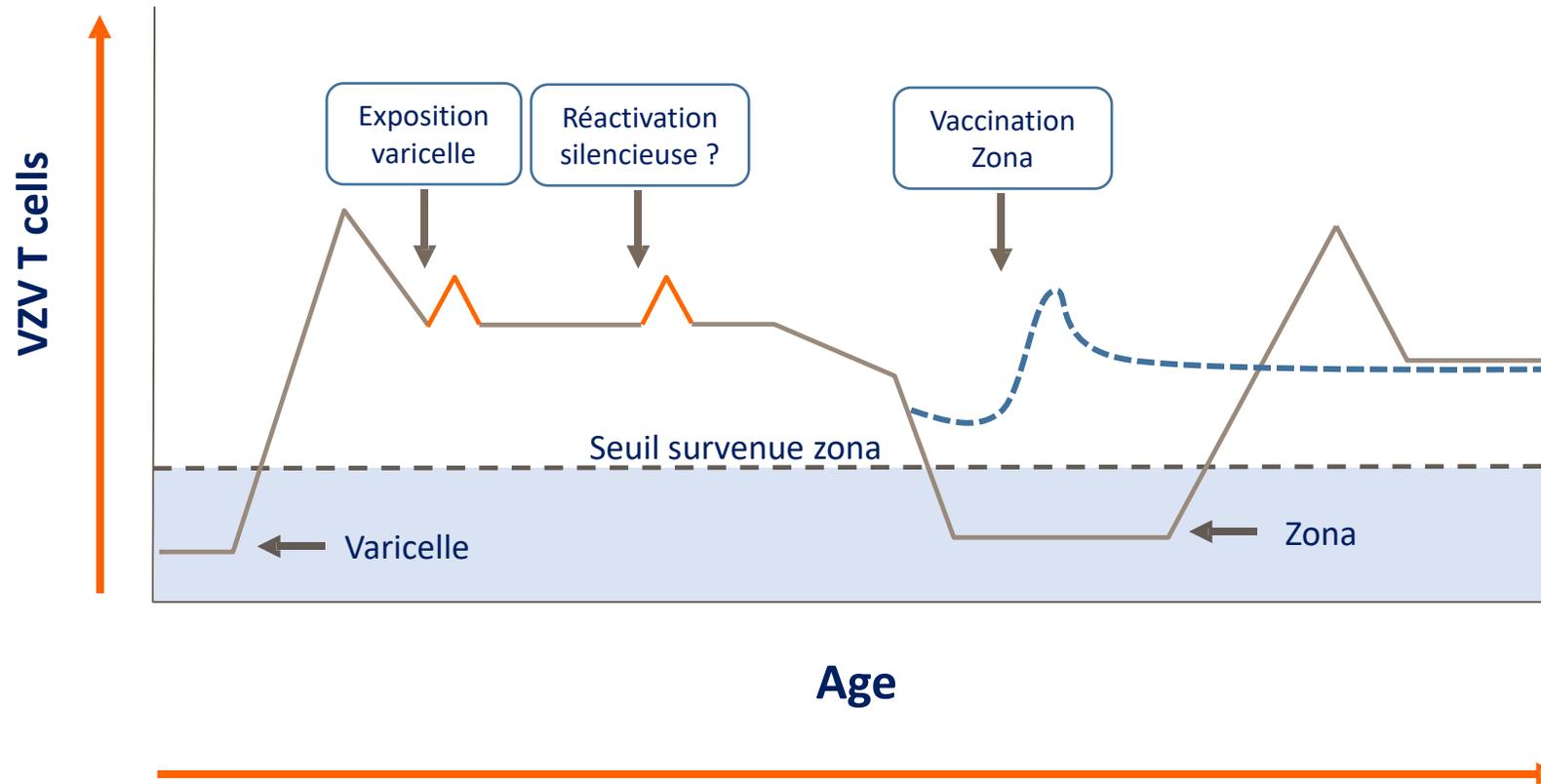
## Liens d'Intérêts

Au cours des 3 dernières années,  
avec les sociétés Pharmaceutiques suivantes

- Recherche clinique : participation aux protocoles académiques et industriels du service
- Advisory Boards : néant
- Interventions dans réunions : Pfizer, ViiV Healthcare, MSD, Teva, Gilead
- Aides pour des recherches : néant

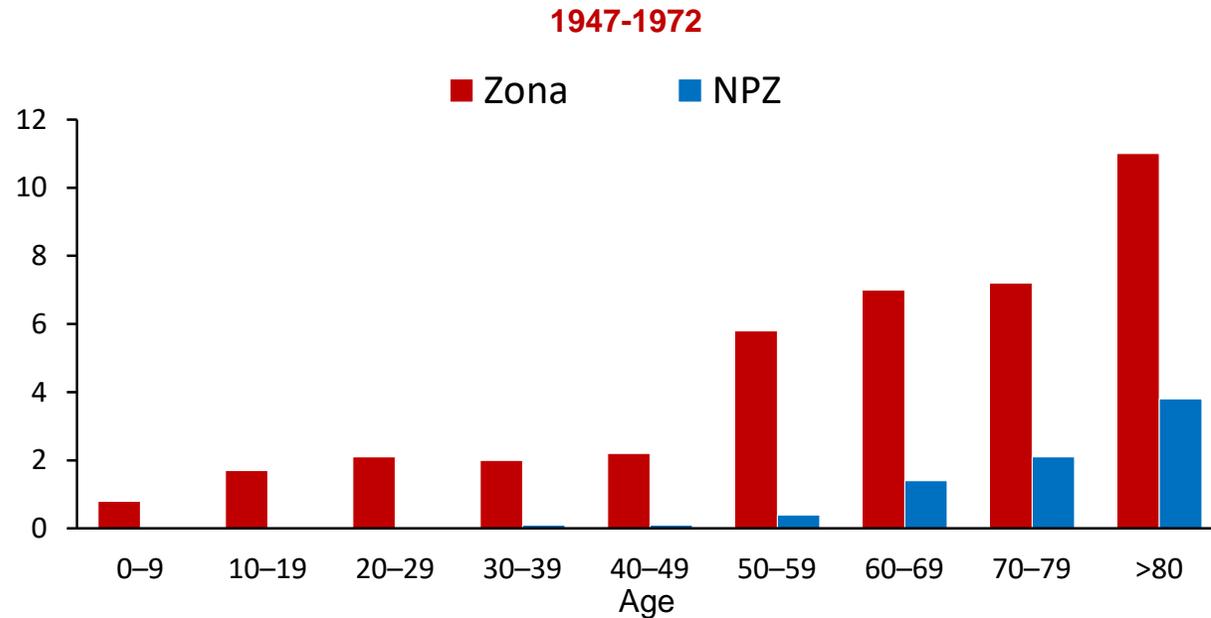
# Fardeau de la Maladie

# Host Factors in Latent VZV Infection and Reactivation

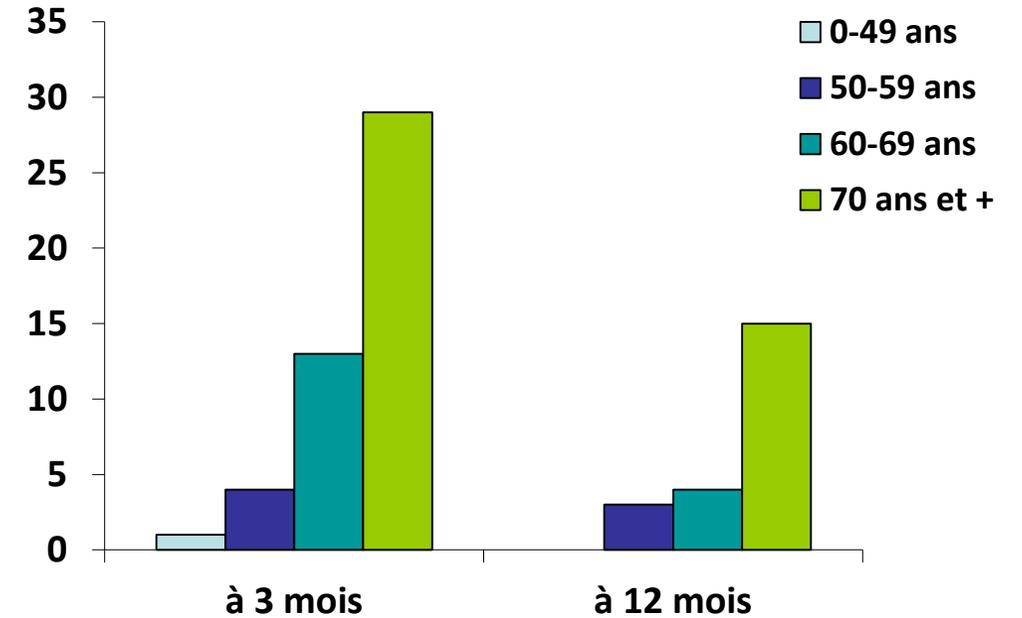


# Épidémiologie du Zona et des Névralgies Post-Zostériennes en Fonction de l'Âge

**Incidence en médecine générale**  
nombre de nouveaux cas/1000 sujets/an)



**Fréquence des NPZ en fonction de l'âge**

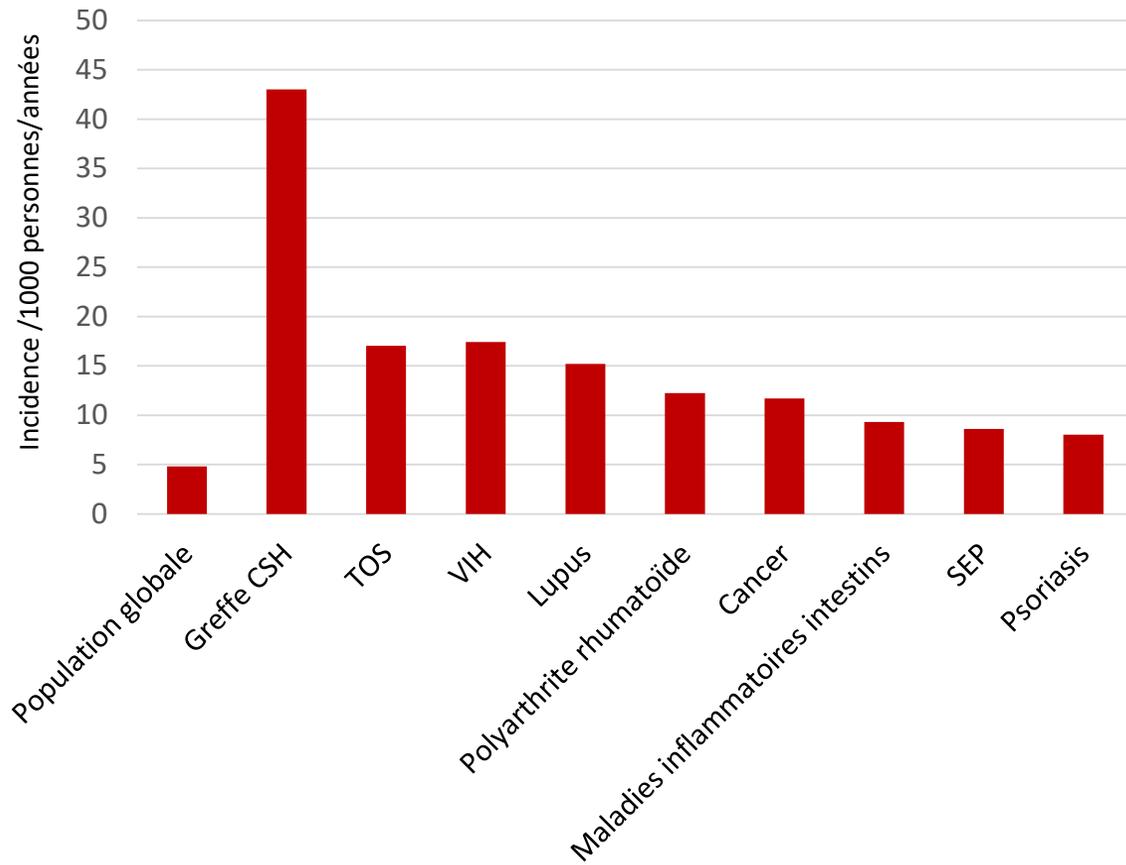


- Rimland D Clin Infect Dis 2010;50:1000-5
  - Augmentation du nombre absolu de cas de zona
    - Vieillesse des populations
    - Augmentation de l'incidence chez les personnes très âgées

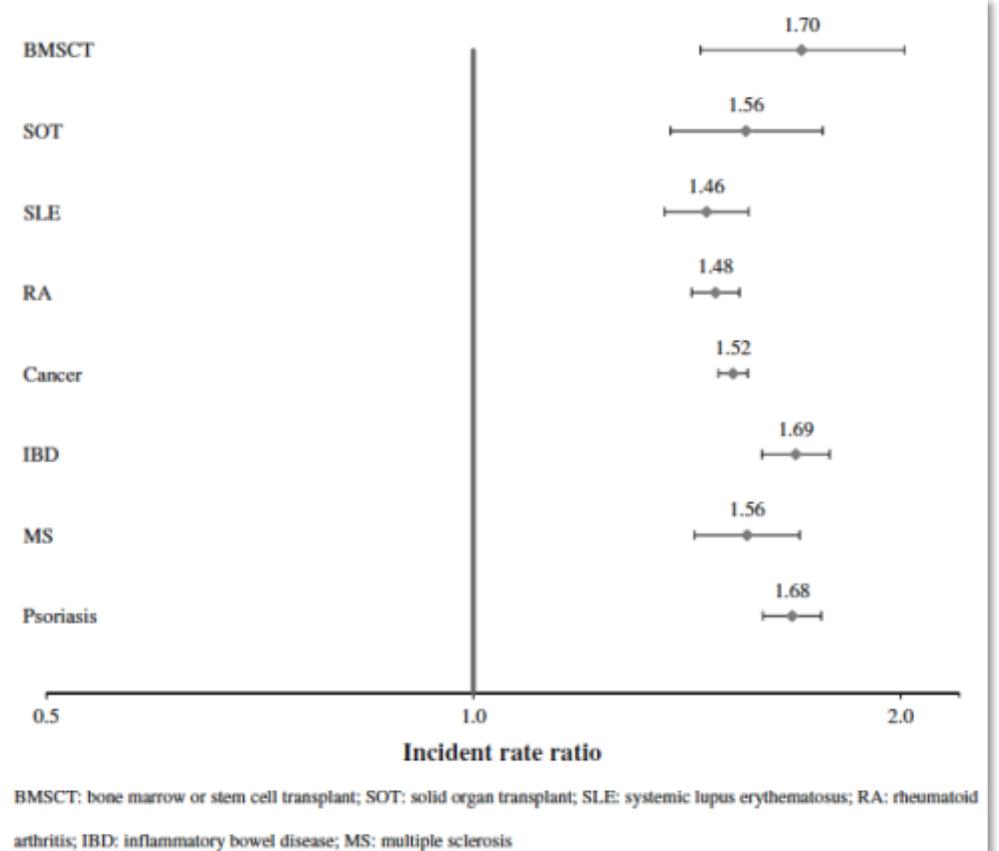
- Durga S Ophthalmology 2013;120:451-456
  - Incidence zona ophtalmique
    - Globale : 30/100 000
    - Après 65 ans : 104/100 000
  - 31 % des pts avec atteinte ophtalmologique : NPZ

# Incidence du Zona chez les Patients avec Altérations de l'Immunité

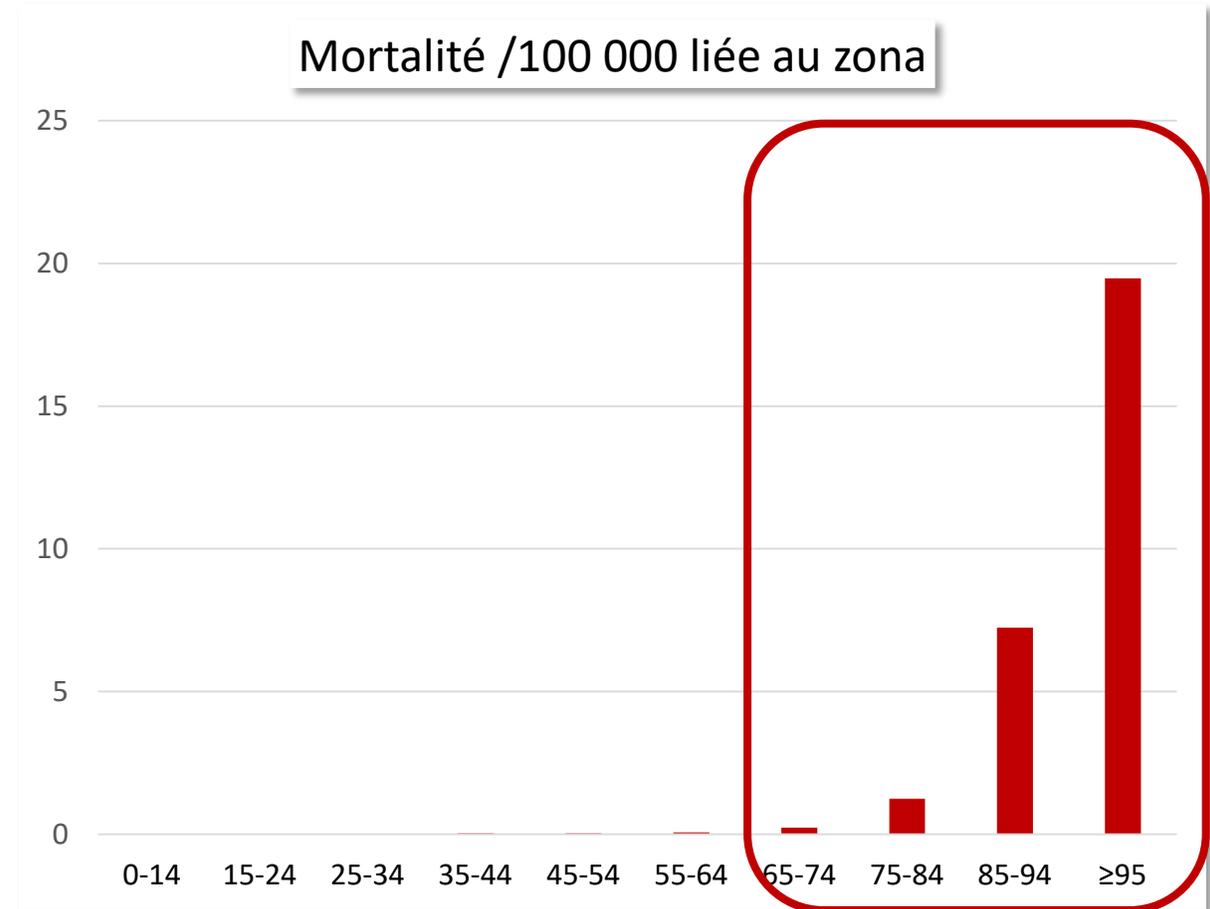
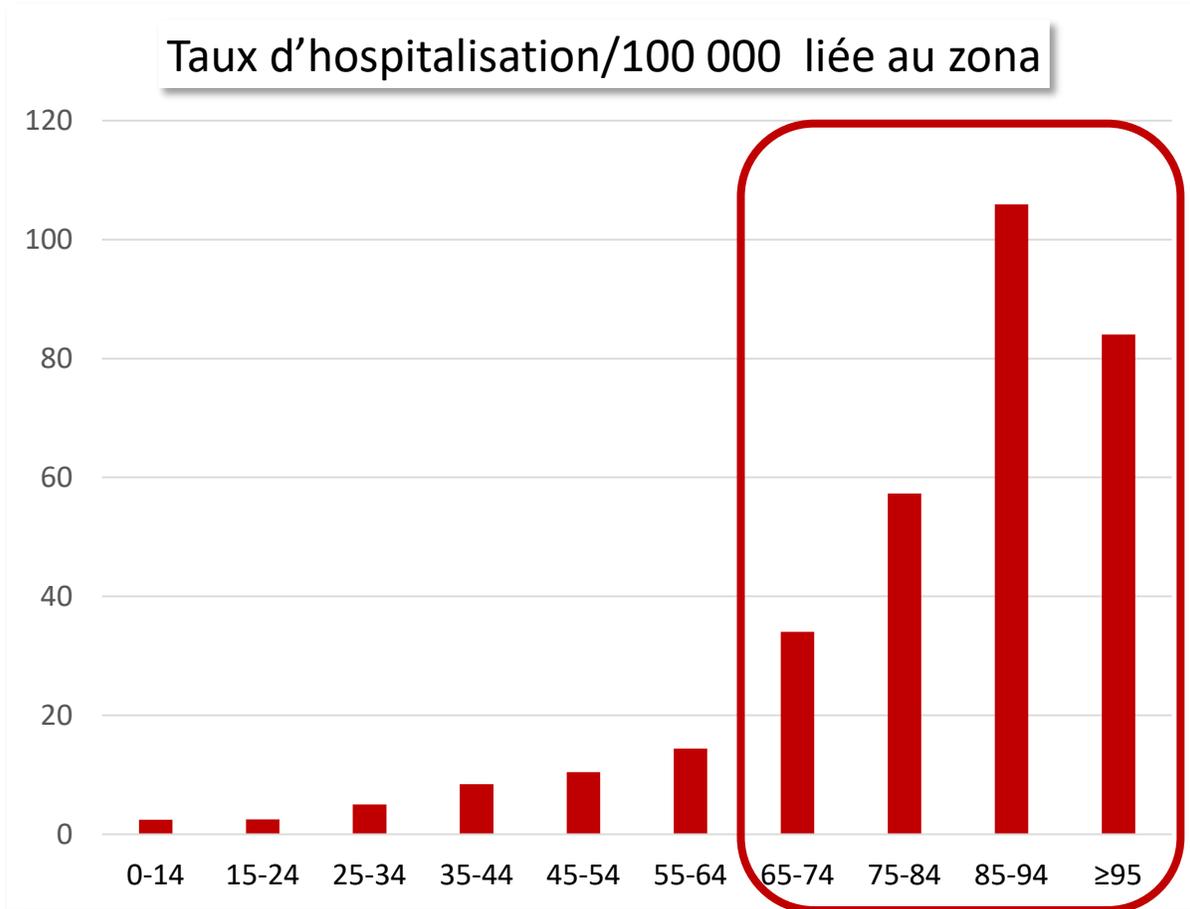
Incidence du zona chez les patients avec altération potentielle des fonctions immunitaires



Taux d'incidence du zona chez les immunodéprimés vs non immunodéprimés



# Zona : Fardeau de la Maladie en France



# Deux Vaccins : Autorisation de Mise sur le Marché

## Zostavax®

- Indiqué pour la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ). Indiqué pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus
- Composition :
  - Virus varicelle-zona, souche Oka/Merck, (vivant, atténué) pas moins de 19 400 UFP
  - Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)
  - Peut contenir des traces de néomycine
  - Forme réfrigérée
- Schéma :
  - Les sujets doivent recevoir une dose (0,65 mL).
  - La nécessité d'une dose de rappel n'est pas connue
- Contre-indications:
  - Immunodéficience primaire ou acquise (...)
  - Traitement immunosuppresseur
  - Grossesse
  - Tuberculose active non traitée

## Shingrix®

- Indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 50 ans ou plus
- Composition :
  - Antigène glycoprotéine E du VZV
  - Adjuvant AS01<sub>B</sub>
  - Glycoprotéine E (gE) produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.
- Schéma :
  - Primovaccination deux doses de 0,5 ml chacune
  - Une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard.
  - Nécessité de doses de rappel après la primovaccination non établie

Zostavax<sup>®</sup>

# Zostavax : Données d'Efficacité « Shingle Prevention Study » (SPS) II

Statistical Analysis of HZ BOI Efficacy							
Group of Subjects	Vaccine Group			Placebo Group			VE <sub>BOI</sub> (95% CI) <sup>§</sup>
	N of Confirmed Cases/N of Subjects	BOI Score <sup>†</sup>	Incidence per 1000 Person-Yr <sup>‡</sup>	N of Confirmed Cases/N of Subjects	BOI Score <sup>†</sup>	Incidence per 1000 Person-Yr <sup>‡</sup>	
							%
<b>All subjects</b>	315/19,254	2.21	5.42	642/19,247	5.68	11.12	61.1 (51.1–69.1)
<b>Age</b>							
<b>60–69 yr</b>	122/10,370	1.50	3.90	334/10,356	4.33	10.79	65.5 (51.5–75.5)
<b>≥70 yr</b>	193/8884	3.47	7.18	308/8891	7.78	11.50	55.4 (39.9–66.9)
<b>Sex</b>							
<b>Male</b>	181/11,390	2.09	5.30	361/11,337	5.81	10.65	64.0 (51.4–73.4)
<b>Female</b>	134/7864	2.34	5.58	281/7910	5.47	11.79	57.3 (39.6–69.8)

- Réduction de l'incidence du zona :
  - 63,9 % (IC 95% : 55,5-70,9) chez les sujets âgés de 60 à 69 ans
  - 37,6 % (IC 95% : 25,0-48,1) chez les sujets âgés de plus de 70 ans

# Zostavax : Données d'Efficacité STPS (Short Terme Persistence Substudy) et LTPS (Long Term Persistence Substudy)

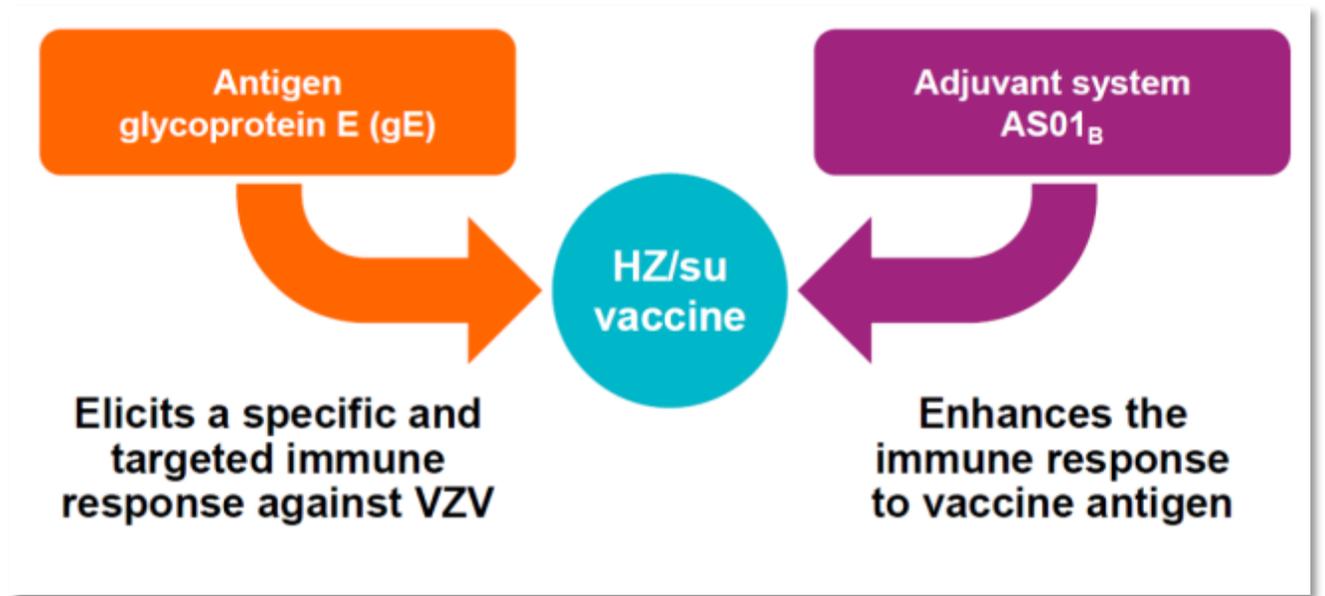
Etude (Médiane de suivi)	N vaccinés	Age moyen à l'entrée dans l'étude	SDZ % (IC95%)	Incidence du zona % (IC95%)	DPZ % (IC95%)
<b>SPS</b>	Zostavax® : 19 270	69,4 ans	61 % (51 ; 69)	51% (44 ; 58)	67% (48 ; 79)
	Placebo : 19 276				
<b>STPS (1,2 ans)</b>	Zostavax®: 7320	73,3 ans	50 % (14; 71)	40 % (18; 56)	60 % (-10; 87)
	Placebo : 6950				
<b>LTPS (3,9 ans)</b>	Zostavax® : 6867	74,5 ans	37% (27; 46)	21% (11; 30)	35% (9; 56)

SDZ : score

Zostavax EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_fr.pdf)

Zostavax EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/zostavax-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/zostavax-epar-scientific-discussion_en.pdf)

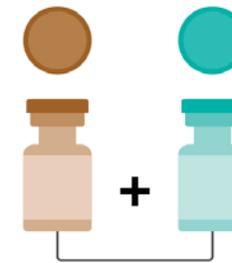
Oxman MN N Engl J Med 2005; 352: 2271-84



U.S. Food & Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee September 13, 2017

# Shingrix<sup>®</sup>

Antigène      Adjuvant



1 dose (0,5 ml)

# Shingrix® : Efficacité pour la Prévention du Zona

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	N sujets évaluables	N cas de zona	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	N sujets évaluables	N cas de zona	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
<b>ZOE-50</b>							
≥ 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]
<b>ZOE-50 et ZOE-70 groupées</b>							
≥ 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]

# Shingrix® : Efficacité pour la Prévention des Névralgies Post Zostériennes

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	N de sujets évaluables	N de cas de NPZ*	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	N de sujets évaluables	N de cas de NPZ	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
<b>ZOE-50</b>							
≥ 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]
<b>ZOE-50 et ZOE-70 groupées</b>							
≥ 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]

# Shingrix® : Efficacité contre les Complications liées au Zona (NPZ Exclues), dans les Populations Poolées des Études ZOE-50/ZOE-70

Participants	HZ/su				Placebo				Vaccine efficacy		
	Number of participants	Number of participants with HZ-related complications	Cumulative follow-up period (year) <sup>a</sup>	Rate of HZ complications (per 1000 person-years)	Number of participants	Number of participants with HZ-related complications	Cumulative follow-up period (year) <sup>a</sup>	Rate of HZ complications (per 1000 person-years)	% <sup>b</sup>	95% CI	P-value
<i>By age group</i>											
50–59 years	3491	0	13,789.7	0.0	3523	1	13,941.4	0.1	100.0	–3890.4; 100.0	1.0000
60–69 years	2140	0	8621.4	0.0	2166	3	8671.8	0.3	100.0	–142.8; 100.0	0.2513
70–79 years	6468	1	24,437.4	0.0	6554	8	24,691.4	0.3	87.4	5.9; 99.8	0.0403
≥80 years	1782	0	6324.4	0.0	1792	4	6277.5	0.6	100.0	–51.1; 100.0	0.1245
<i>Total population</i>											
≥70 years	8250	1	30,761.7	0.0	8346	12	30,968.9	0.4	91.6	43.3; 99.8	0.0035
Overall (≥50 years)	13,881	1	53,172.9	0.0	14,035	16	53,582.1	0.3	93.7	59.5; 99.9	0.0003

CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; HZ/su, herpes zoster subunit vaccine; PHN, postherpetic neuralgia.

<sup>a</sup> Censored at the first occurrence of a confirmed HZ-related complication other than PHN.

<sup>b</sup> Vaccine efficacy was calculated by means of the Poisson method. Vaccine efficacy in each age group was adjusted for region and overall vaccine efficacy was adjusted for age group and region. P-values were two-sided exact P-values conditional to the number of cases.

# Shingrix® : ZOE-50-70 Sujets ≥ 70 ans. Persistance Efficacité Vaccinale sur le Zona Jusqu'à 4 ans après vaccination

	Années	Shingrix		Placebo		EV (IC 95%)
		Cas zona (n)	Taux / 1000 pers-années	Cas zona (n)	Taux / 1000 pers-années	
Efficacité vaccinale par année post vaccination	Année 1	2 (8250)	0,2	2 (8250)	10,1	97,6% (90,9, 99,8)
	Année 2	7 (8039)	0,9	87 (8024)	11,1	92,0% (82,8, 96,9)
	Année 3	9 (7736)	1,2	58 (7661)	7,7	84,7% (69,0, 93,4)
	Année 4	7 (7426)	1,0	56 (7267)	8,2	87,9% (73,3, 95,4)

# Shingrix® : ZOE-50-70 Persistance Réduction des NPZ jusqu'à 4 Ans après Vaccination

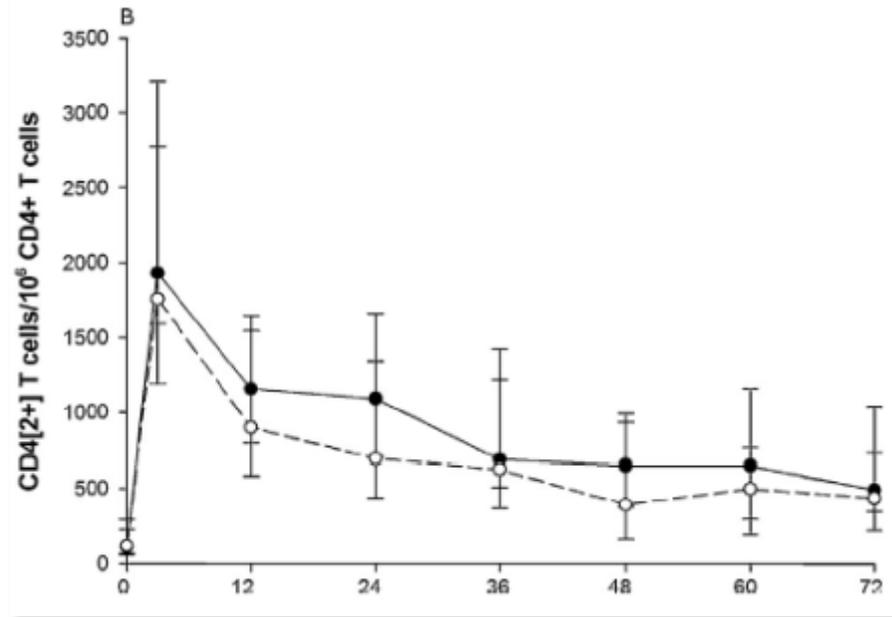
Age, année	Shingrix		Placebo		EV <sub>DPZ</sub> (IC 95%)
	Cas DPZ (n)	Taux / 1000 pers-années	Cas DPZ (n)	Taux / 1000 pers-années	
≥ 50	4 (13881)	0,1	46 (14035)	0,9	91,2% (75,9, 97,7)
≥ 70	4 (8250)	0,1	36 (8346)	1,2	88.8% (68,7, 97,1)

Suivi médian de 4 ans

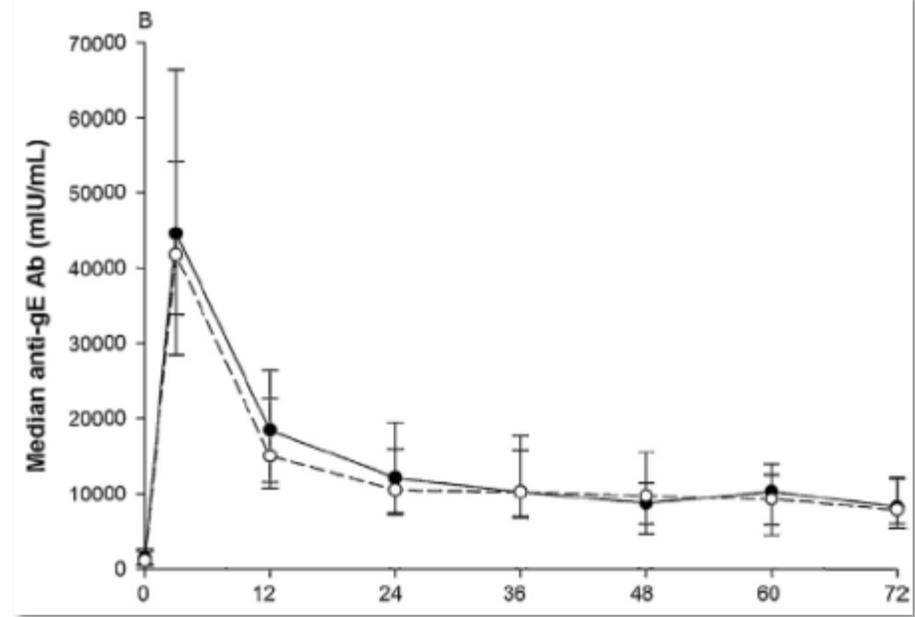
DPZ, douleurs post-zostériennes définies comme des douleurs associées au zona ≥ 3 sur une échelle de 0 à 10 persistantes ou apparaissant plus de 90 jours après la survenue de l'éruption de zona, en utilisant le Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI);

# Shingrix® : Persistance de la Réponse Immunitaire après Vaccination

## Réponse cellulaire (spécifique gE)



## Réponse humorale Ac anti-gE



— 60-69 ans  
- - - ≥ 70 ans

Suivi à 6 ans d'une étude en phase II, ouverte, Pts ≥ 60 ans (n = 129), d'âge moyen de 72,9 ans, vaccinés par deux doses de Shingrix® à 2 mois d'intervalle

RESEARCH PAPER

 OPEN ACCESS



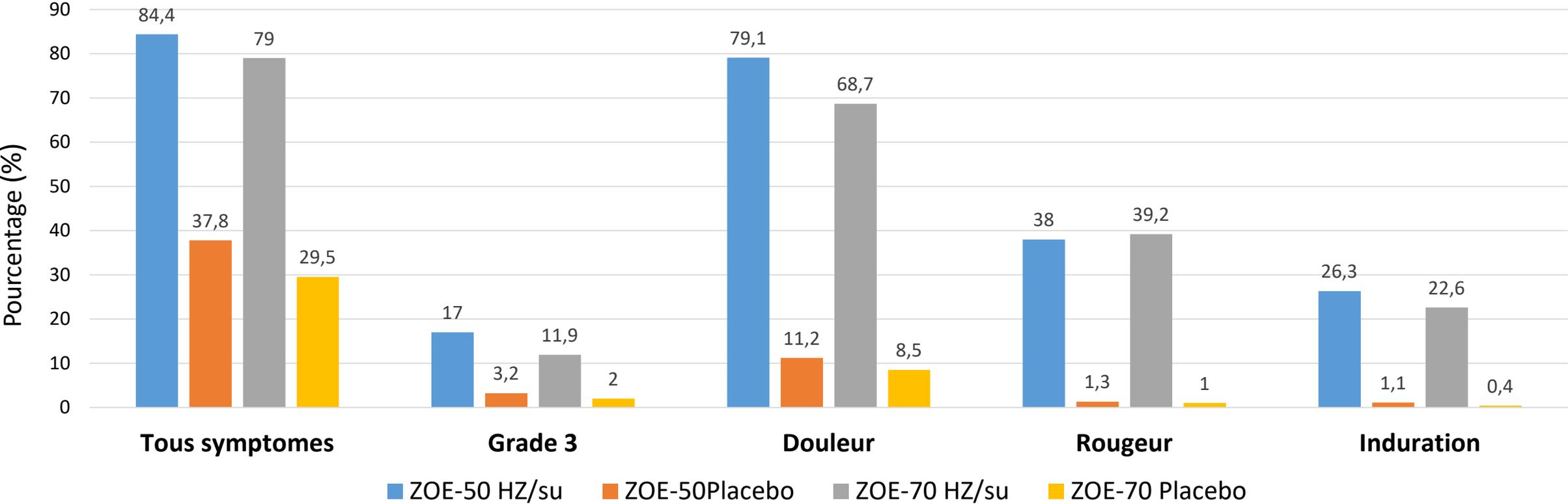
## Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults

Tino F. Schwarz<sup>a</sup>, Stephanie Volpe<sup>b</sup>, Gregory Catteau<sup>c</sup>, Roman Chlibek <sup>d</sup>, Marie Pierre David<sup>e</sup>, Jan Hendrik Richardus<sup>f</sup>, Himal Lal<sup>g</sup>, Lidia Oostvogels<sup>b</sup>, Karlis Pauksens<sup>h</sup>, Stephanie Ravault<sup>i</sup>, Lars Rombo<sup>j</sup>, Gerard Sonder<sup>k</sup>, Jan Smetana <sup>d</sup>, Thomas Heineman<sup>l</sup>, and Adriana Bastidas<sup>b</sup>

- Après la vaccination par Shingrix, l'immunité cellulaire et humorale
- Est restée supérieure aux niveaux antérieurs à la vaccination
- Jusqu'à la 9<sup>ème</sup> année
- Quel que soit le groupe d'âge
- La réponse immunitaire devrait demeurer au-dessus du niveau de base jusqu'à 15 ans après la vaccination initiale.

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

Symptômes locaux rapportés dans les 7 jours post vaccination



# The Comparative Efficacy and Safety of Herpes Zoster Vaccines: A Network Meta-Analysis

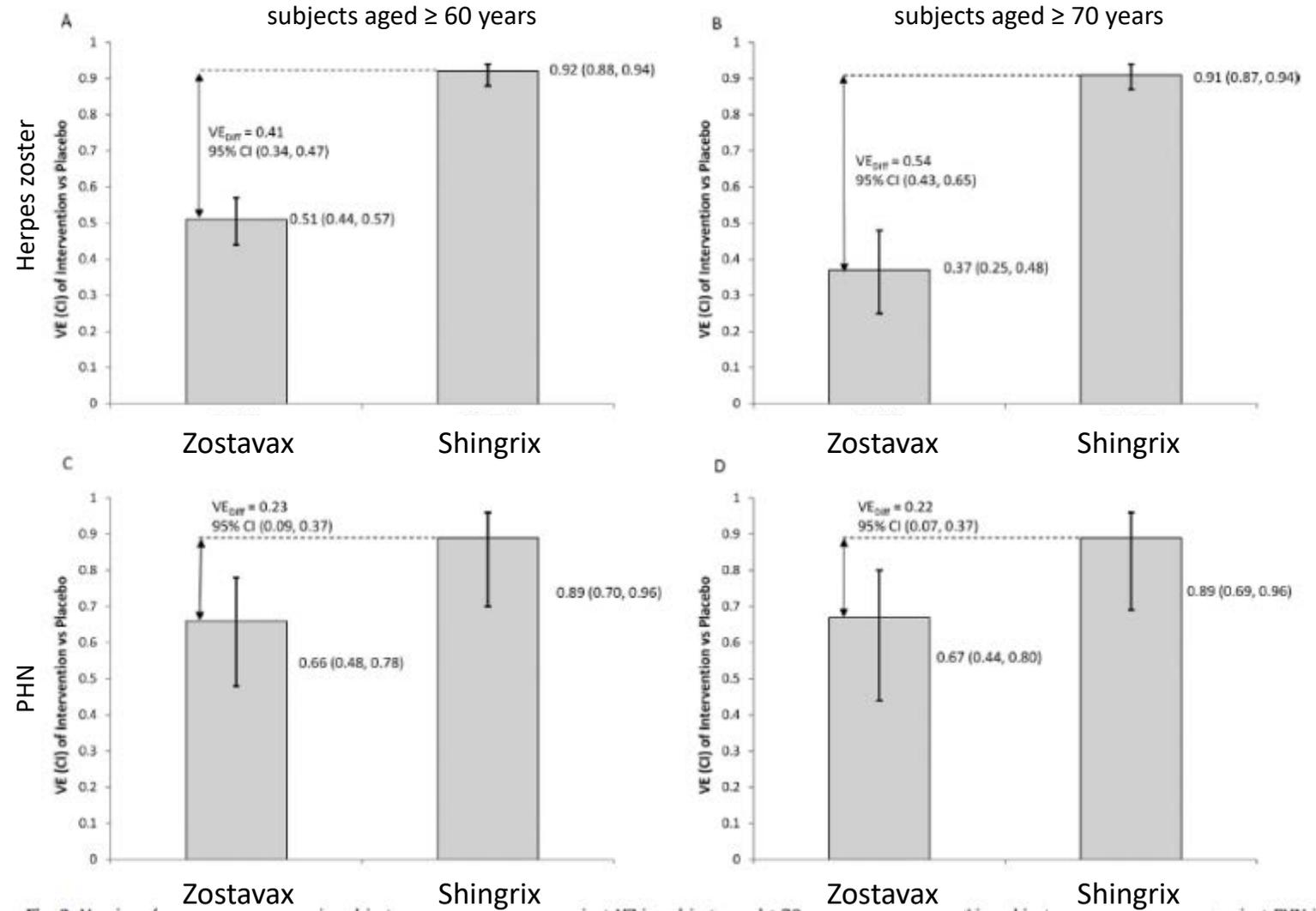
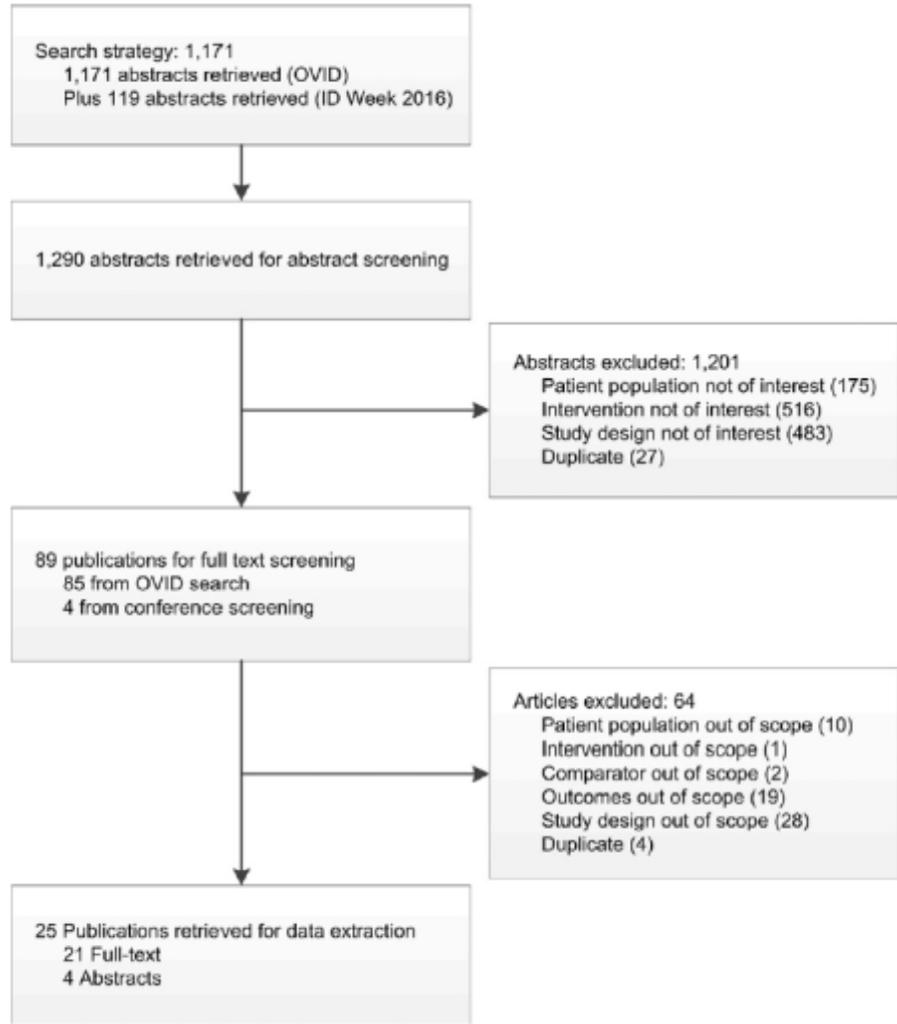


Fig. 2. Vaccine efficacy (VE) of Zostavax and Shingrix against HZ in subjects aged  $\geq 60$  years and against PHN in subjects aged  $\geq 70$  years. CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; IM, intramuscular; PHN, post-herpetic neuralgia; RZV, recombinant zoster vaccine; SC, subcutaneous; VE, vaccine efficacy; YOA, years of age; ZVL, Zoster Vaccine Live.

AMG, RW, DC, EE, and TM are employees of the GSK group of companies. BS and LO were employed by the GSK group of companies at the time the study was conducted

# The Comparative Efficacy and Safety of Herpes Zoster Vaccines: A Network Meta-Analysis

## • Prévention du zona

- Adultes > 60 ans EV Shingrix<sup>®</sup> = 0,92 (IC 95% : 0,88, 0,94) vs EV Zostavax<sup>®</sup> = 0,51 (IC 95% : 0,44, 0,57)
- Adults > 70 ans EV Shingrix<sup>®</sup> = 0,91 (IC 95%CI : 0,87, 0,94) vs EV Zostavax<sup>®</sup> = 0,37 (IC95%CI: 0,25, 0,48)

## • Prévention des DPZ :

- Adultes > 60 ans EV Shingrix<sup>®</sup> = 0,89 (IC 95% : 0,70, 0,96), vs EV Zostavax<sup>®</sup> = 0,66 (IC 95% : 0,48, 0,78)
- Adultes > 70 ans EV Shingrix<sup>®</sup> = 0,89 (IC 95% : 0,69, 0,96), vs EV Zostavax<sup>®</sup> = 0,67 (IC 95% : 0,44, 0,80)

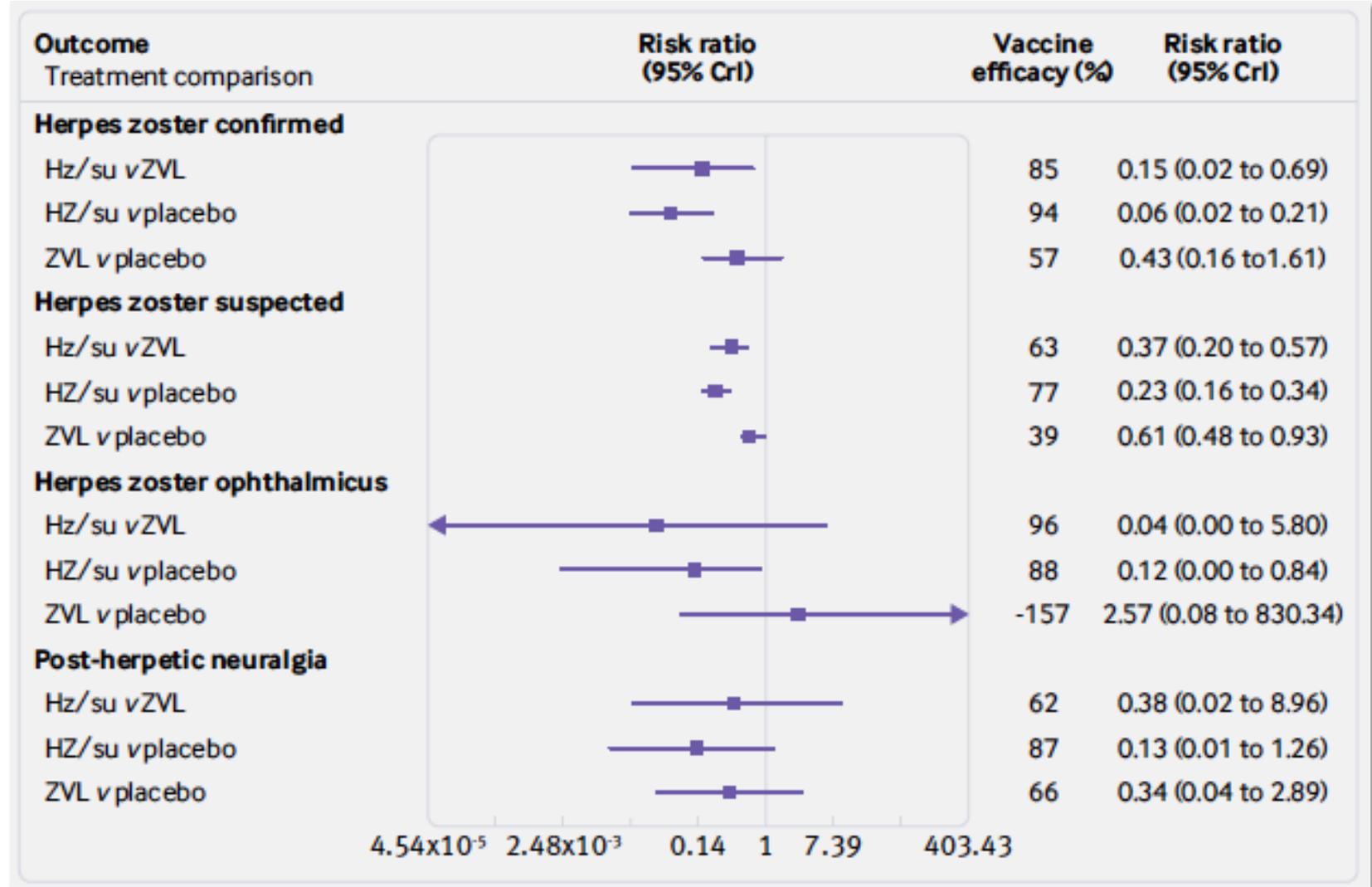
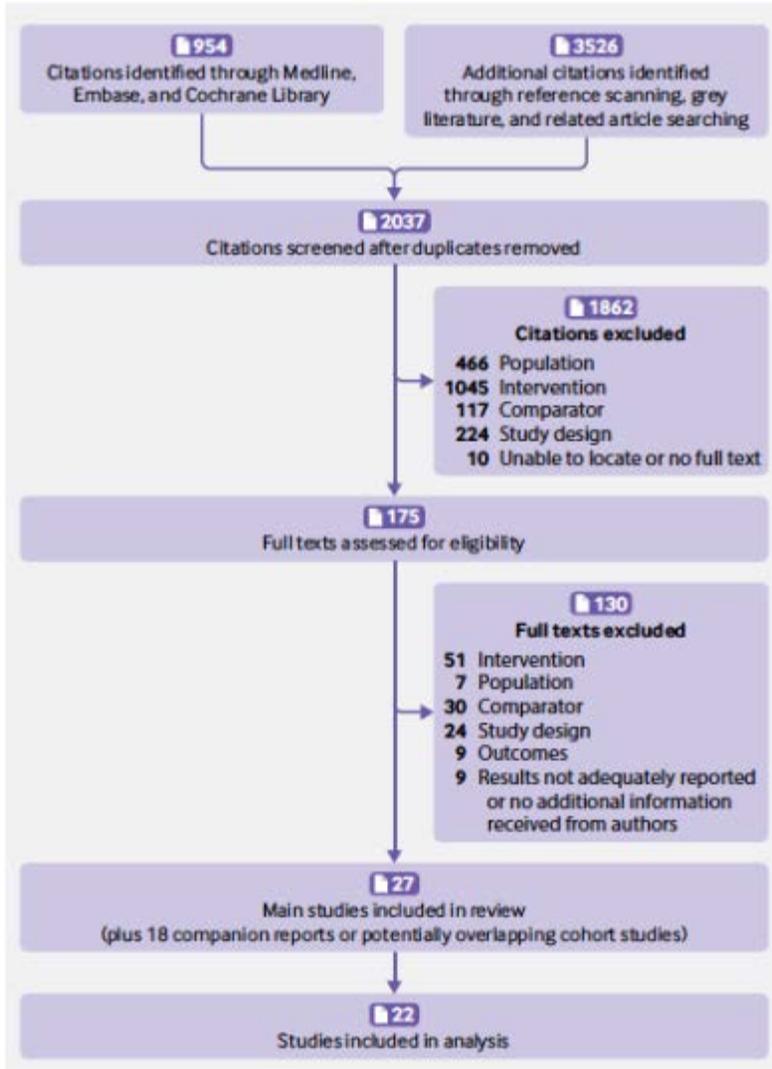
## • Tolérance :

- Shingrix<sup>®</sup> : significativement associé à davantage de réaction au site d'injection et de réactions systémiques

## • Conclusion:

- **Shingrix<sup>®</sup> réduction significativement supérieure de l'incidence du zona et des DPZ chez les adultes > 60 ans versus Zostavax<sup>®</sup>**
- **Shingrix<sup>®</sup> davantage réactogène (adjuvant)**

# Efficacy, Effectiveness, and Safety of Herpes Zoster Vaccines in Adults Aged 50 And Older : Systematic Review and Network Meta-Analysis



# A Phase 1/2 Study of an Adjuvanted Varicella-Zoster Virus Subunit Vaccine in Autologous Hematopoietic Cell Transplant Recipients

- Etude de phase I/IIa, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, réalisée aux USA
  - Adultes  $\geq 18$  ans avec myélome multiple, lymphome à cellules T ou B non hodgkinien, lymphome de Hodgkin, leucémie myéloïde aiguë
  - Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques dans les 50 à 70 jours précédents
- Conclusions :
  - Forte réponse immunitaire cellulaire et humorale induite par le vaccin HZ/su chez les adultes ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.
  - 2 doses de vaccin administrées à 2 et 3 mois post-greffe induisent une meilleure réponse immunitaire cellulaire que 2 doses administrées à 3 et 5 mois post-greffe.
  - Profil de tolérance acceptable

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

- Etude de phase I/IIa, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée *versus* placebo, multicentrique (US, Allemagne et RU)
  - Adultes  $\geq 18$  ans, VIH+, diagnostiqués  $\geq 1$  an
    - Traités et  $\geq 200$  CD4+ T cells/mm<sup>3</sup>
    - Traités et 50-199 CD4+ T cells/mm<sup>3</sup>
    - Non traités et  $\geq 500$  CD4+ T cells/mm<sup>3</sup>
- Objectifs principaux
  - Réponse immunitaire, 1 mois après la fin du schéma vaccinal chez les patients ayant reçu 3 doses de vaccin HZ/su vs placebo (dans les cohortes avec cellules CD4+  $\geq 200$  /mm<sup>3</sup>)
  - Tolérance et la réactogénicité du vaccin HZ/su

- Conclusions
  - Forte réponse immunitaire cellulaire et humorale induite par le vaccin HZ/su chez les patients infectés par le VIH
  - Réponse immunitaire comparable à celle induite chez le sujet en bonne santé  $\geq 50$  ans
  - L'administration d'une 3<sup>ème</sup> dose n'a pas montré de bénéfice additional substantiel
  - Profil de tolérance acceptable

# Take Home Message

## Zona : gravité potentielle; fardeau de la maladie

### • Zostavax<sup>®</sup> :

- Réduction significative de l'intensité des DPZ (61,1%), de leur incidence (66,5%), de l'incidence du zona (51,3%)
- Profil de sécurité d'emploi satisfaisant
- Ratio coût-efficacité acceptable
- Persistance protection, **mais réduite**
- Recommandé chez les adultes âgés de 65 ans à 74 ans révolus (HCSP 25/10/2013)
- CI : vaccin vivant atténué

### • Shingrix<sup>®</sup> :

- Efficacité supérieure
- Vaccin adjuvanté
- Problèmes de tolérance
- Méta-analyse : supériorité
- Développement : immunodéprimés
  - CSH
  - TOS
  - VIH
- Aucune recommandation en France 😊
  - CTV ??? 😞
  - HAS ??? 😞

Merci