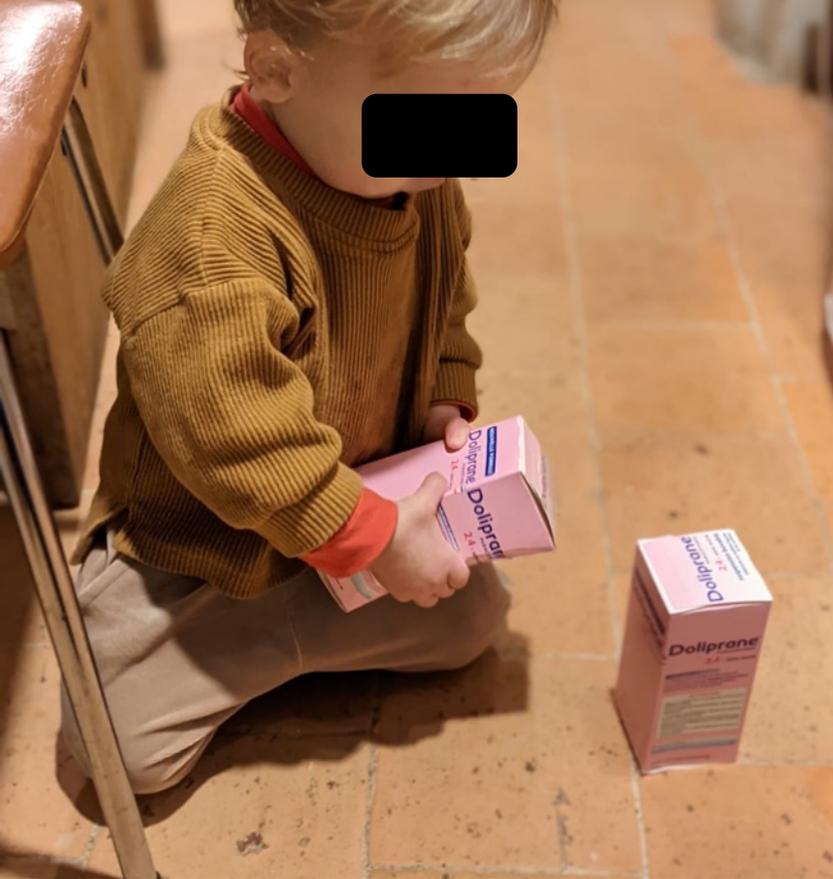


# Le zona : nouveaux vaccins, nouvelles indications

Rafael Mahieu  
SMIT Angers

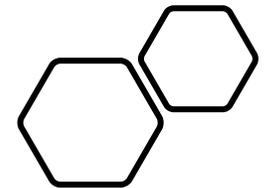
# Objectifs

- **A la fin de cette présentation vous devez être capable :**
  - de vouloir prescrire un vaccin contre le zona
  - de vous demander pourquoi vous ne l'avez pas fait plus tôt
  - de vouloir vous vacciner vous même contre le zona
  - enfin, tout cela quand le vaccin recombinant sera là ?



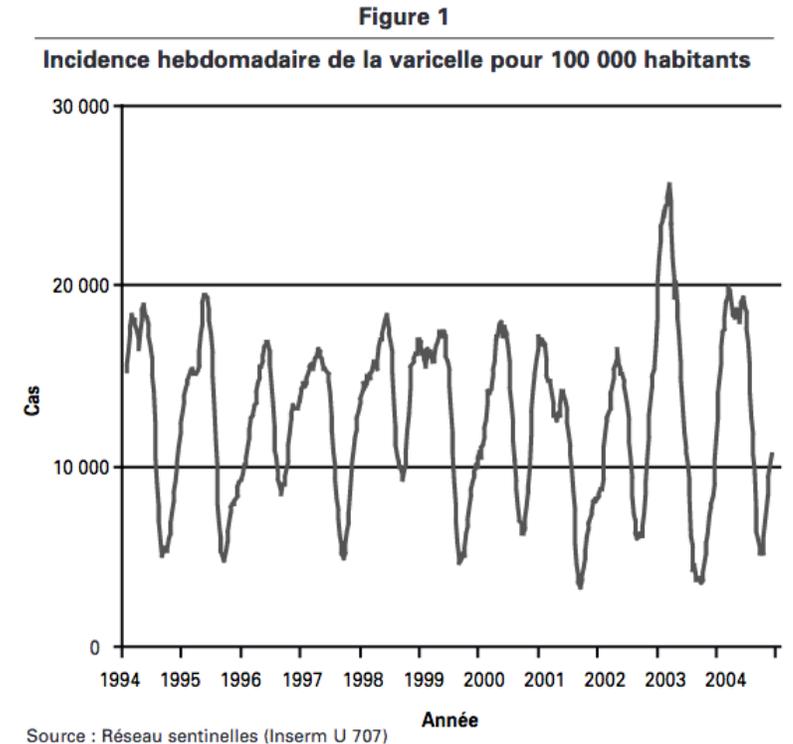
Une histoire qui commence tôt...

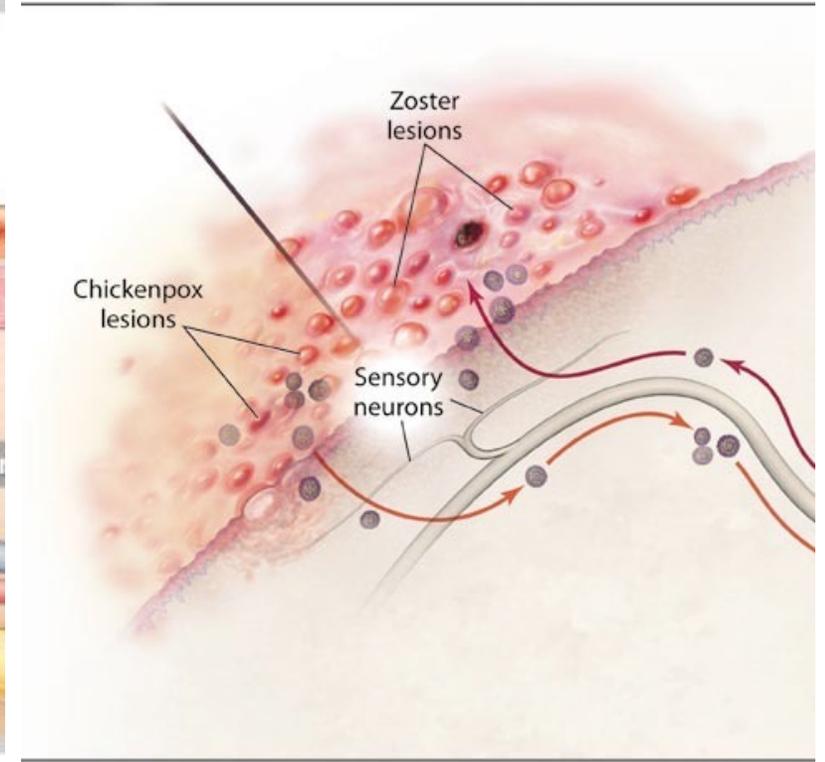
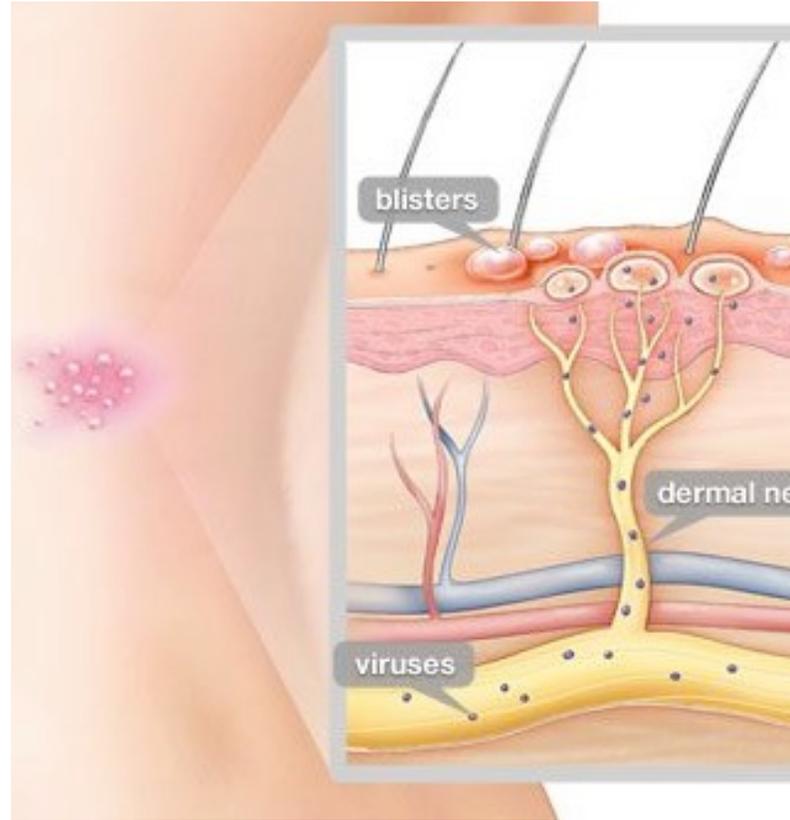
- A. Mahieu, 16 mois
- Mode de garde : crèche du CHU
- Survenue d'une éruption vésiculeuse prurigineuse fébrile dans un contexte épidémique



# Epidémiologie et exercice !

- En France environ 700.000 varicelles / an
- En France environ 740.000 naissances / an
- Calculez la séroprévalence du VZV sachant que certaines varicelles ne sont peut être pas diagnostiquées...

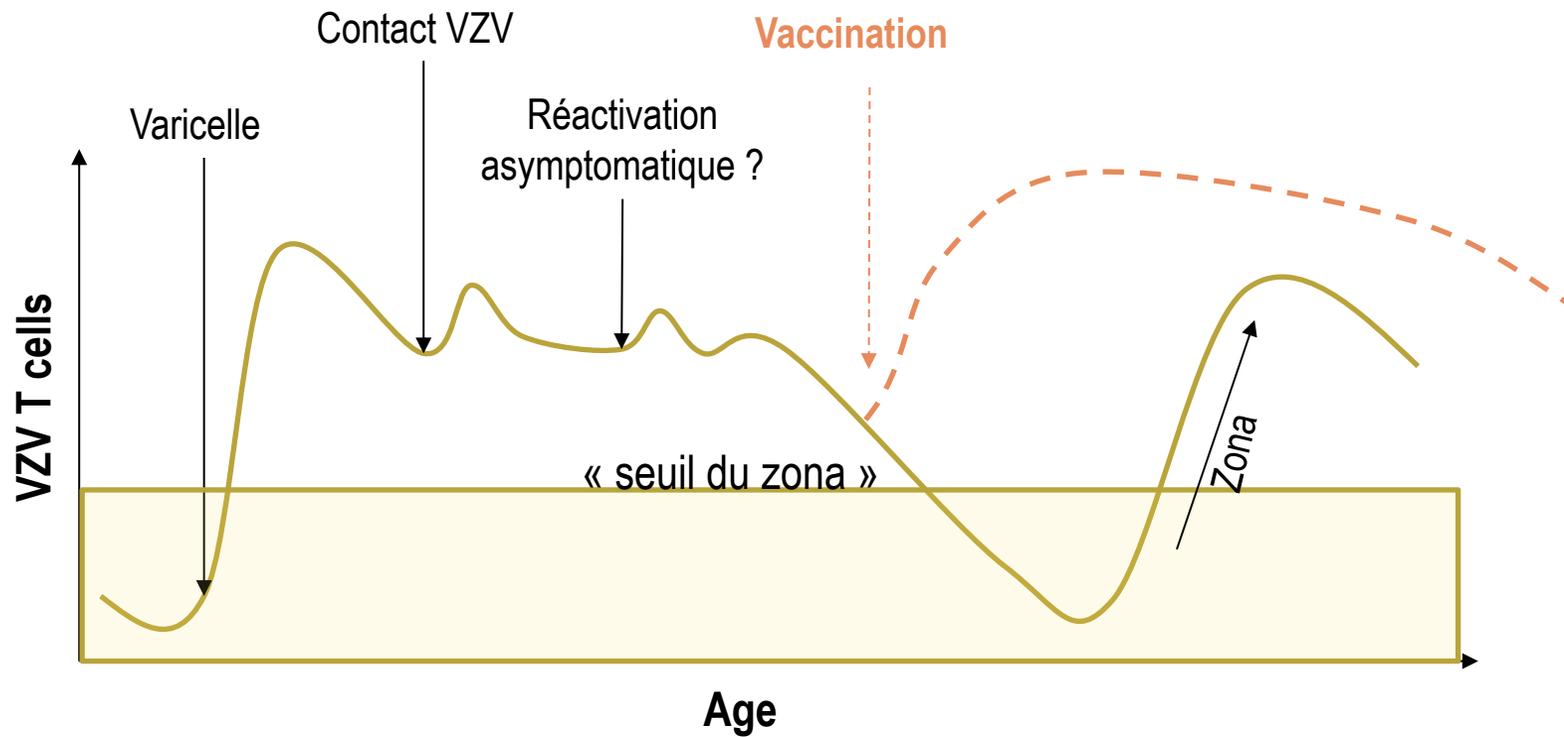




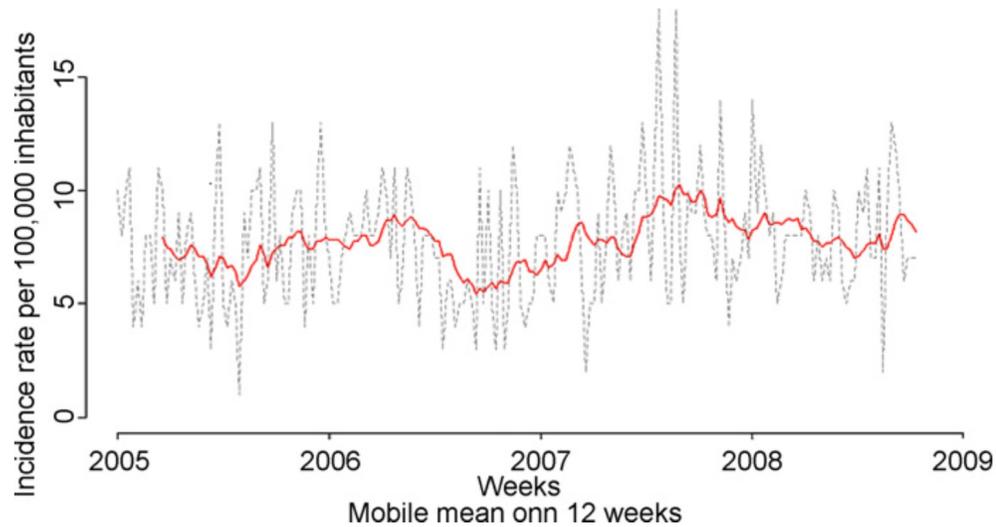
# La suite de l'histoire naturelle du VZV

---

# La suite de l'histoire naturelle du VZV

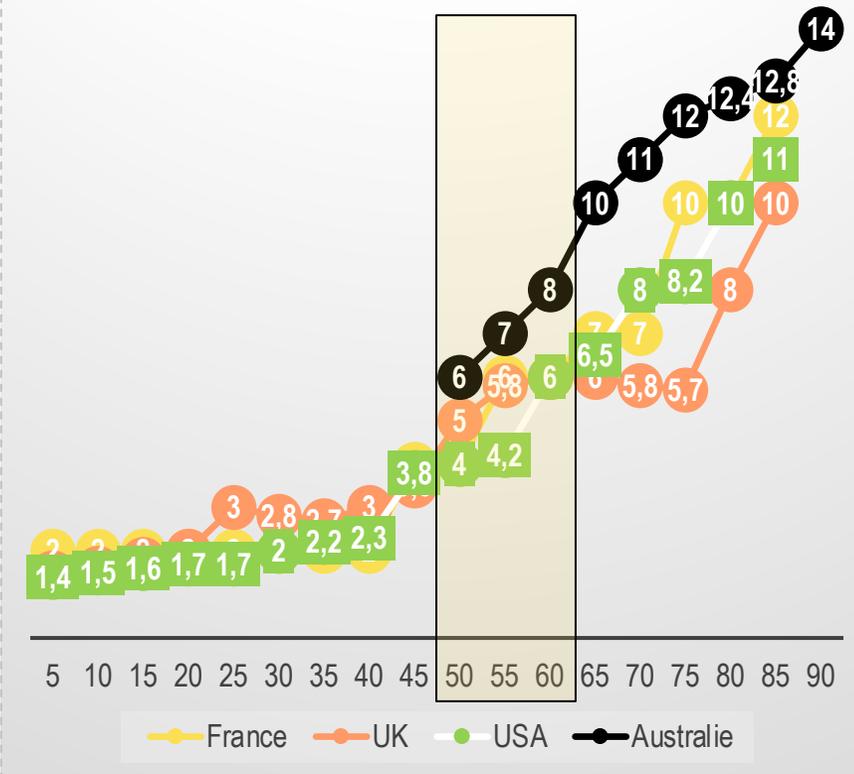


# Epidémiologie du zona en France : incidence selon l'âge



**Fig. 1.** Weekly incidence rate of HZ in France as estimated by the general practitioners' Sentinelles network during the HZ surveillance period.

## Incidence du zona pour 1,000 PA en fonction de l'âge (adapté de Levin MJ CO in Immunol (2011))



# Epidémiologie du zona en France

## ■ Combien de zona en France par an ?

■ Indice : 740.000 nouveaux petits Français naissent chaque année

■ 1/ Environ 3.000

■ 2/ Environ 30.000

■ 3/ Environ 300.000

■ 4 / Environ 3.000.000

# Epidémiologie du zona en France

## ■ Combien de zona en France par an ?

■ Indice : 740.000 nouveaux petits Français naissent chaque année

■ 1/ Environ 3.000

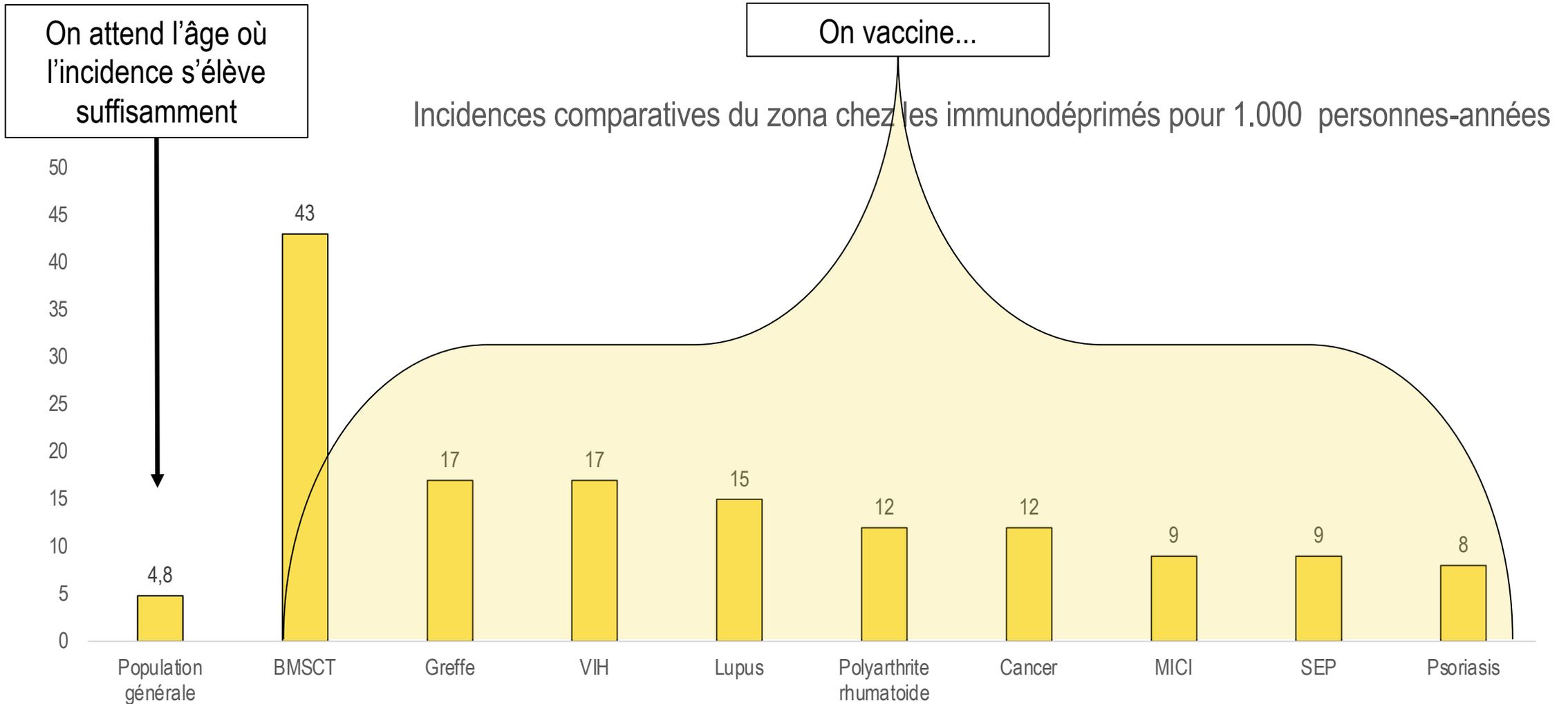
■ 2/ Environ 30.000

■ 3/ Environ 300.000

■ 4 / Envi

10–30% de risque de zona au cours de la vie (estimé à 30% au Canada et UK)  
+20% de risque tous les 5 ans après 65 ans (=50% risque >85ans)

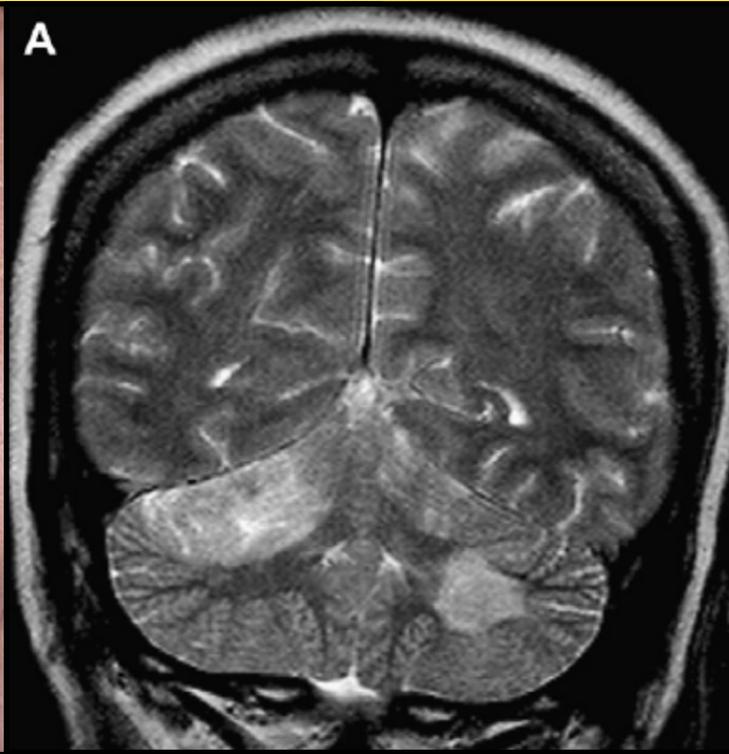
# Epidémiologie du zona en France : les immunodéprimés



# Epidémiologie du zona en France : les immunodéprimés

- **Sévèrement ID : 230.000**
- **18–49ans avec comorbidité : 3,9 millions**
- **(en Belgique<sup>2</sup>, ID visés par SHINGRIX : 320k pour 12 millions d’hab) :**
  - Déficit immunitaire congénital
  - Insuffisance rénale chronique
  - Maladie inflammatoires/auto immune traitée
  - Cancer solide et hémopathie traitée < 3 ans
  - Greffe solide et héματο et pré greffe
  - VIH < 200 CD4

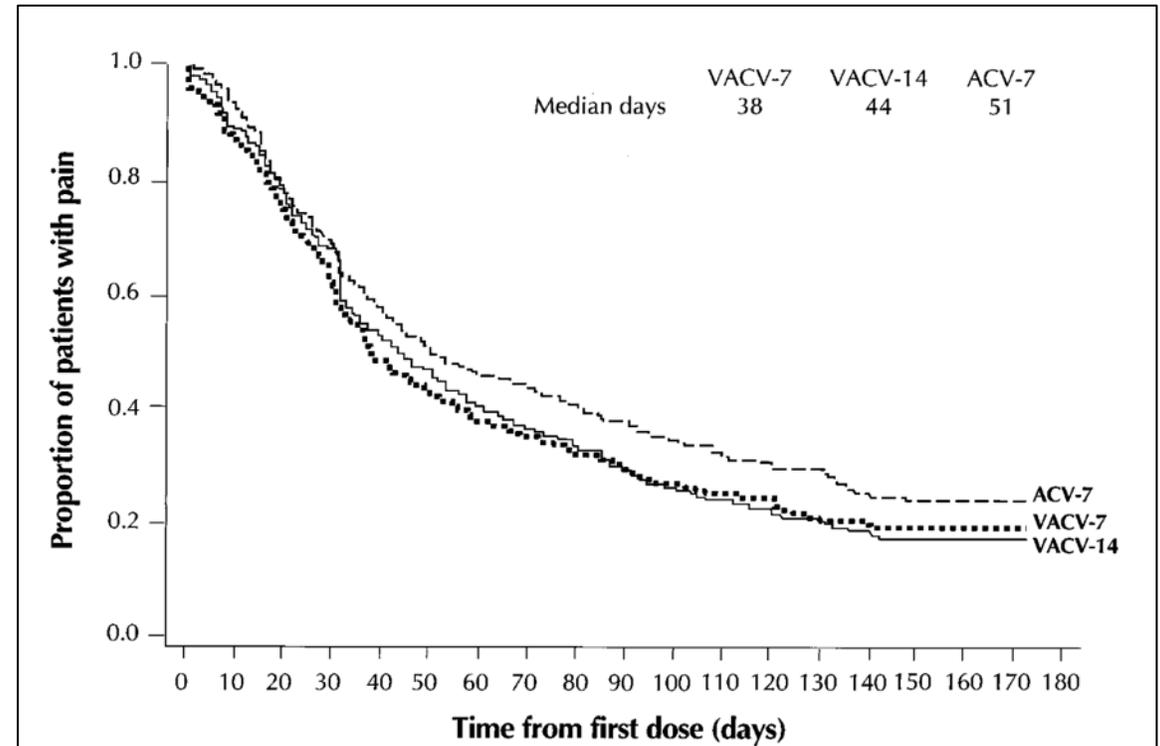
# Fardeau du zona en France



# Fardeau du zona en France

- Environ :
  - 300.000 épisodes /an
  - 8000 hospitalisations /an
  - 50% des patients encore douloureux à 1 mois !
  - 10-20% d'algies post zostériennes à 6 mois à l'ère du valaciclovir (50% sinon !)
    - La destruction neuronale commence avant l'éruption !

Proportion de patient toujours douloureux au cours du temps après un zona



Beutner AAC 1995

Gonzalez Chiappe Vaccine (2010)

Arvin NEJM (2005)

# Le vaccin

- **Combien de doses de vaccin (ZOSTAVAX) ont été vendues en France au premier semestre 2022 ?**

- (petite aide : sur la même période, 160.000 PNEUMOVAX ont été vendus)

- 1/ Environ 1.000
- 2/ Environ 10.000
- 3/ Environ 100.000
- 4 / Environ 1.000.000

# Le vaccin

- **Combien de doses de vaccin (ZOSTAVAX) ont été vendues en France au premier semestre 2022 ?**

- (petite aide : sur la même période, 160.000 PNEUMOVAX ont été vendus)

- 1/ Environ 1.000
- **2/ Environ 10.000**
- 3/ Environ 100.000
- 4 / Environ 1.000.000

# Le vaccin

- **Combien de doses de vaccin (ZOSTAVAX) ont été vendues en France au premier semestre 2022 ?**
  - (petite aide : sur la même période, 160.000 PNEUMOVAX ont été vendus)
- 2021 : 7833 unités vendues en officine sur les 6 premiers mois de l'année.
- 2022 : 14.349 unités vendues en officine sur les 6 premiers mois de l'année.
- En comparaison 160.000 PNEUMOVAX...

# Le (les?) vaccin(s) « disponibles »

## ZOSTAVAX

Vaccin vivant : 1 dose sous cutanée

AMM EU : 2006

Calendrier vaccinal Fr : 2016

Population  $\geq 60$  years of age<sup>[1]</sup>:

51% reduction in risk of HZ compared with placebo (95% CI 44.2-57.6%; 11.12 versus 5.42 per 1000 person-years)

Population 50 to 59 years of age<sup>[2]</sup>:

**70% reduction in risk of HZ compared with placebo** (95% CI 54.1-80.6%; 6.57 versus 1.99 per 1000 person-years)

Durée : diminution franche (voir disparition) après 8 ans de l'EV, persistance effet moindre sur APZ

# Le (les?) vaccin(s) « disponibles »

## ZOSTAVAX

Vaccin vivant : 1 dose sous cutanée

AMM EU : 2006

Calendrier vaccinal Fr : 2016

Population  $\geq 60$  years of age<sup>[1]</sup>:

51% reduction in risk of HZ compared with placebo (95% CI 44.2-57.6%; 11.12 versus 5.42 per 1000 person-years)

Population 50 to 59 years of age<sup>[2]</sup>:

**70% reduction in risk of HZ compared with placebo** (95% CI 54.1-80.6%; 6.57 versus 1.99 per 1000 person-years)

Durée : diminution franche (voir disparition) après 8 ans de l'EV, persistance effet moindre sur APZ

## SHINGRIX

Vaccin recombinant : 2 doses > 2 mois (schéma accéléré J0J28)

AMM EU : 2018

Calendrier vaccinal Fr :

Population  $\geq 70$  years of age<sup>[3]</sup>:

89% reduction in risk of HZ compared with placebo (95% CI 84.2-93.7%; 9.2 versus 0.9 per 1000 person-years)

Population  $\geq 50$  years of age<sup>[4]</sup>:

**96.2% reduction in risk of HZ compared with placebo** (95% CI 92.7-98.3%; 9.1 versus 0.3 per 1000 person-years)

> 7 ans

# Le (les?) vaccin(s) « disponibles »

- Pas de comparaison directe mais 2 meta analyses en réseau
- SHINGRIX > ZOSTAVAX en EV et APZ mais plus d'effets locaux et systémiques non sévères (Tricco BMJ 2018, McGirr A Vaccine 2019)
- Aux US :

## The New York Times

By Sheila Kaplan

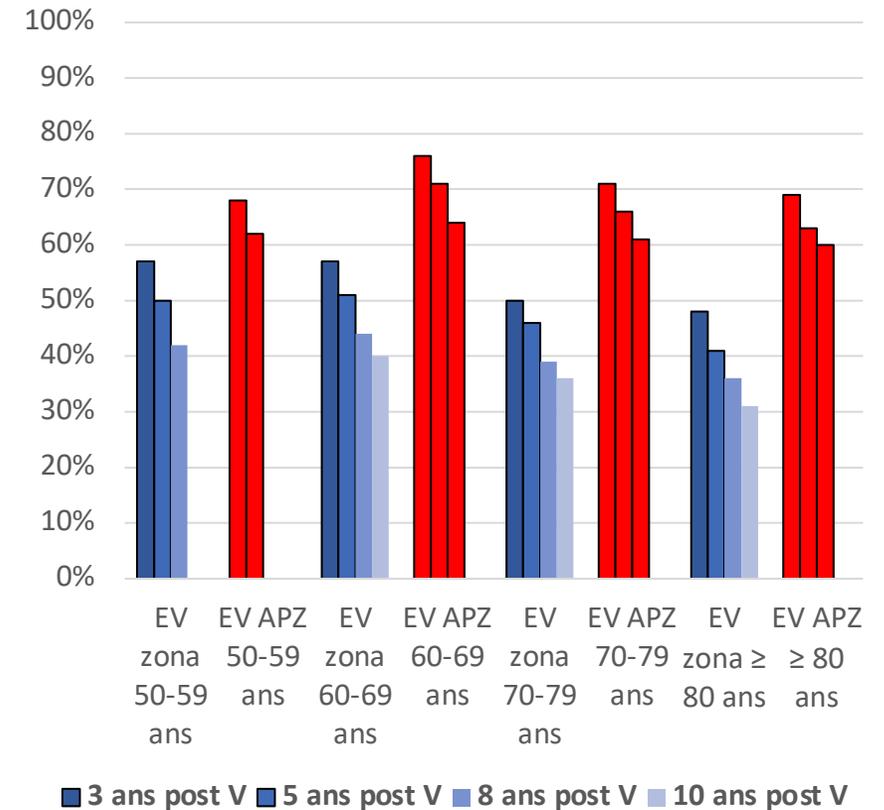
Oct. 25, 2017

WASHINGTON — In an unusually close vote, an advisory panel to the Centers for Disease Control and Prevention on Wednesday recommended the use of a new vaccine to prevent shingles over an older one that was considered less effective.

# Quelle efficacité du ZOSTAVAX ?

- EV sur **zona** d'environ 50% et qui diminue avec l'âge
- EV sur **APZ** d'environ 60%
- L'AZ du zona ?

Efficacité vaccinale sur l'incidence du **zona** et des **algies** PZ en fonction du temps par catégorie d'âge



# Quelle efficacité du SHINGRIX sur le zona ?

- 4 études RCT :
  - 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)
- Persistance EV 4 ans après vaccination (Cunningham AL N Engl J Med 2016) :
  - 88% pour le zona
  - 91% pour l'APZ

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	
<b>ZOE-50*</b>							
$\geq$ 50	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	<b>97,2</b> [93,7 ; 99,0]
50-59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	<b>96,6</b> [89,6 ; 99,4]
$\geq$ 60	3 852	3	0,2	3 890	123	10,2	<b>97,6</b> [92,7 ; 99,6]
60-69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	<b>97,4</b> [90,1 ; 99,7]
<b>ZOE-50 et ZOE-70 groupées**</b>							
$\geq$ 70	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	<b>91,3</b> [86,8 ; 94,5]
70-79	6 468	19	0,8	6 554	216	8,9	<b>91,3</b> [86,0 ; 94,9]
$\geq$ 80	1 782	6	1,0	1 792	68	11,1	<b>91,4</b> [80,2 ; 97,0]
<b>Zoster-002*** (receveurs d'une GCSH autologue#)</b>							
$\geq$ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	<b>68,2</b> [55,5 ; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	<b>71,8</b> [38,7 ; 88,3]
$\geq$ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	<b>67,3</b> [52,6 ; 77,9]
<b>Zoster-039 (patients atteints d'une hémopathie maligne#)</b>							
$\geq$ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	<b>87,2****</b> [44,2 ; 98,6]

# Quelle efficacité du SHINGRIX sur les APZ ?

- 4 études RCT :
  - 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)

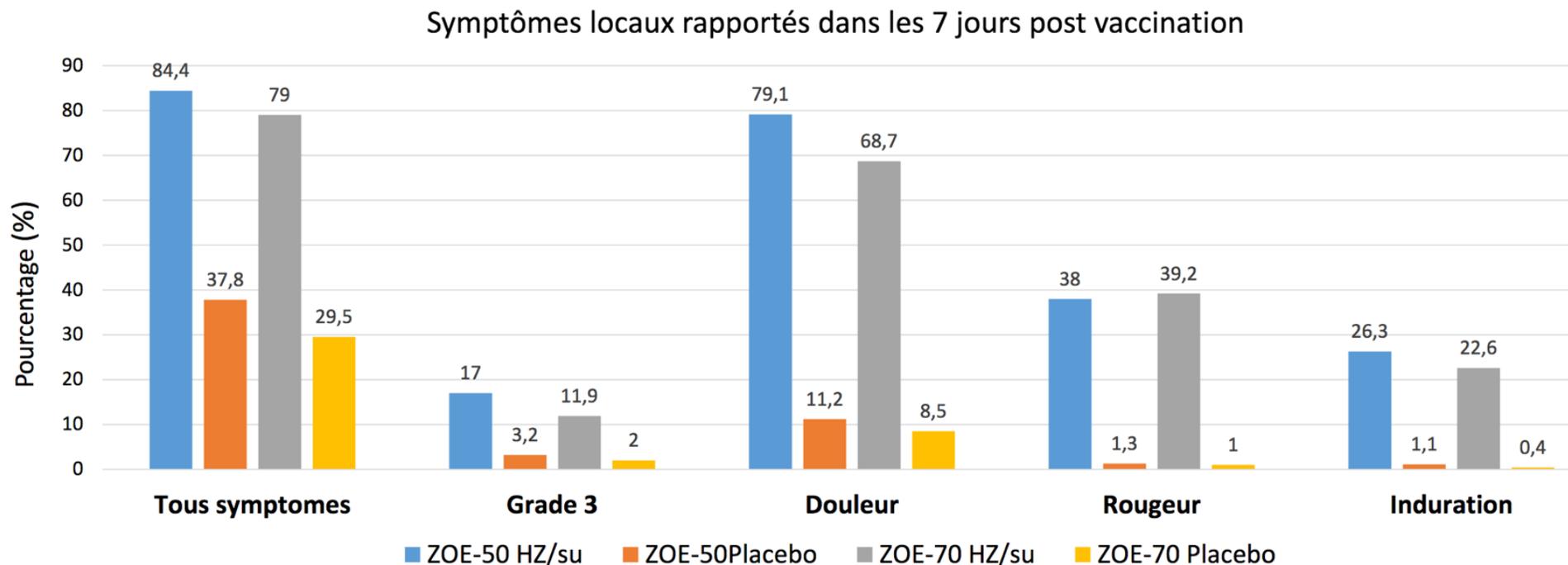
Étude	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ*	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
<b>ZOE-50**</b>							
	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6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

# Efficacité sur les complications liées au zona autres que les APZ

- Vascularite liée au zona, maladie disséminée, complications ophtalmiques, complications neurologiques y compris les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et maladie viscérale.
- Dans l'analyse groupée des études ZOE- 50 et ZOE-70 :
  - diminution de 93,7 % chez les adultes âgés de 50 ans et plus (1 vs. 16 cas)
  - diminution de 91,6 % (IC à 95 % : 43,3 ; 99,8) chez les adultes âgés de 70 ans et plus (1 vs. 12 cas).
  - Aucun cas de maladie viscérale ni d'AVC n'a été rapporté au cours de ces études.

# Effets secondaires du SHINGRIX

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

# Quelles recommandations ?

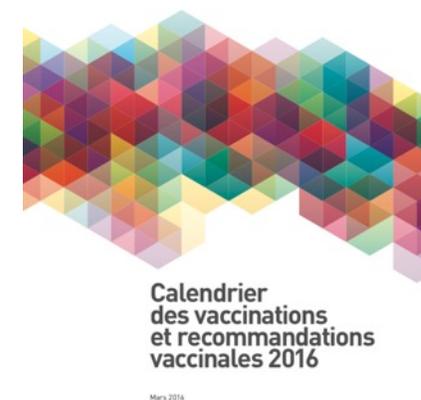
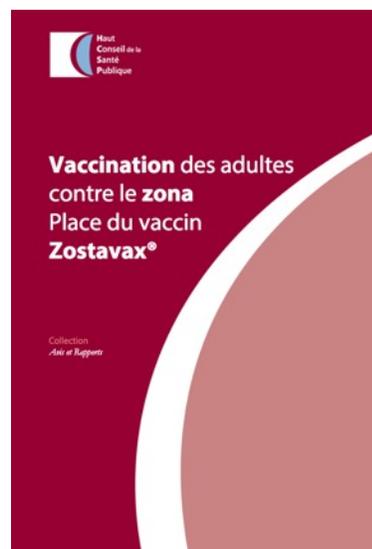
## ■ L'histoire Française du ZOSTAVAX...

- **2006** : AMM EU
- **2013** : Le vaccin zona a fait la preuve de sa capacité à réduire de façon significative le poids de la maladie [...] En outre, il n'existe à ce jour aucune alternative satisfaisante ni préventive, ni thérapeutique.

**2016** : Calendrier vaccinal = nouvelles recommandations de vaccination pour les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus.

**La Sécurité Sociale rembourse le ZOSTAVAX à 30 % de sa base de remboursement fixée à 127,24 €.**

Vous serez donc remboursé de 38,17 €.24 (nov. 2022)

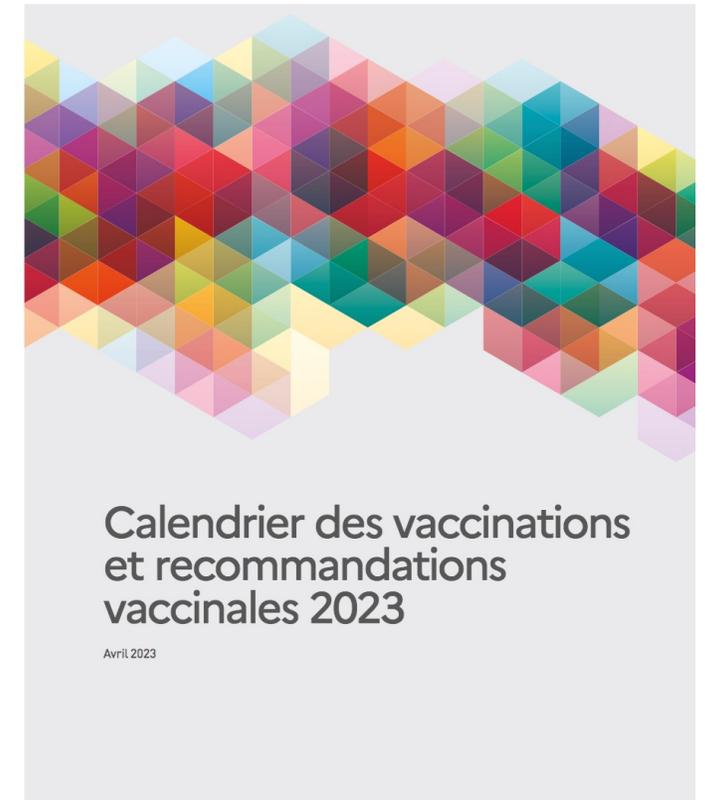


# Quelles recommandations ?

## ■ L'histoire Française du SHINGRIX ?

- **2018** : AMM EU : prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 50 ans ou plus + adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona
- **06/2021** : la Direction générale de la santé a saisi la HAS, pour réévaluer la stratégie actuelle de prévention du zona...
- **12/2022** : note de cadrage de l'HAS qui vise à définir les orientations méthodologiques du projet d'élaboration de cette recommandation
- Pour l'instant...

  
MINISTÈRE  
DE LA SANTÉ  
ET DE LA PRÉVENTION  
*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



# Quelles recommandations ailleurs ?



## Vaccine Scheduler

### Herpes Zoster: Recommended vaccinations

- Europe : la France a un des schémas les plus restrictifs (65 – 74ans et remboursement faible) et qui n'utilise que le vaccin vivant.
- Aux US : Vaccin recombinant exclusif depuis 2020 (50ans ou ID)
- Canada : Vaccin recombinant 50ans ou ID

	Years						
	18	50	60	64	65-74	75	≥ 76
Austria					ZOS		
Belgium							
Bulgaria							
Croatia							
Cyprus							
Czech Republic					ZOS		
Denmark							
Estonia							
Finland							
France					ZOS <sup>4</sup>		
Germany			ZOS <sup>2</sup>				
Greece		ZOS <sup>3</sup>			ZOS <sup>4</sup>		
Hungary							
Iceland							
Ireland							
Italy			ZOS			ZOS	
Latvia							
Liechtenstein						ZOS	
Lithuania							
Luxembourg			ZOS <sup>5</sup>			ZOS <sup>6</sup>	

# Candidats vaccins (par ordre alphabétique) ?

- 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

# Take home

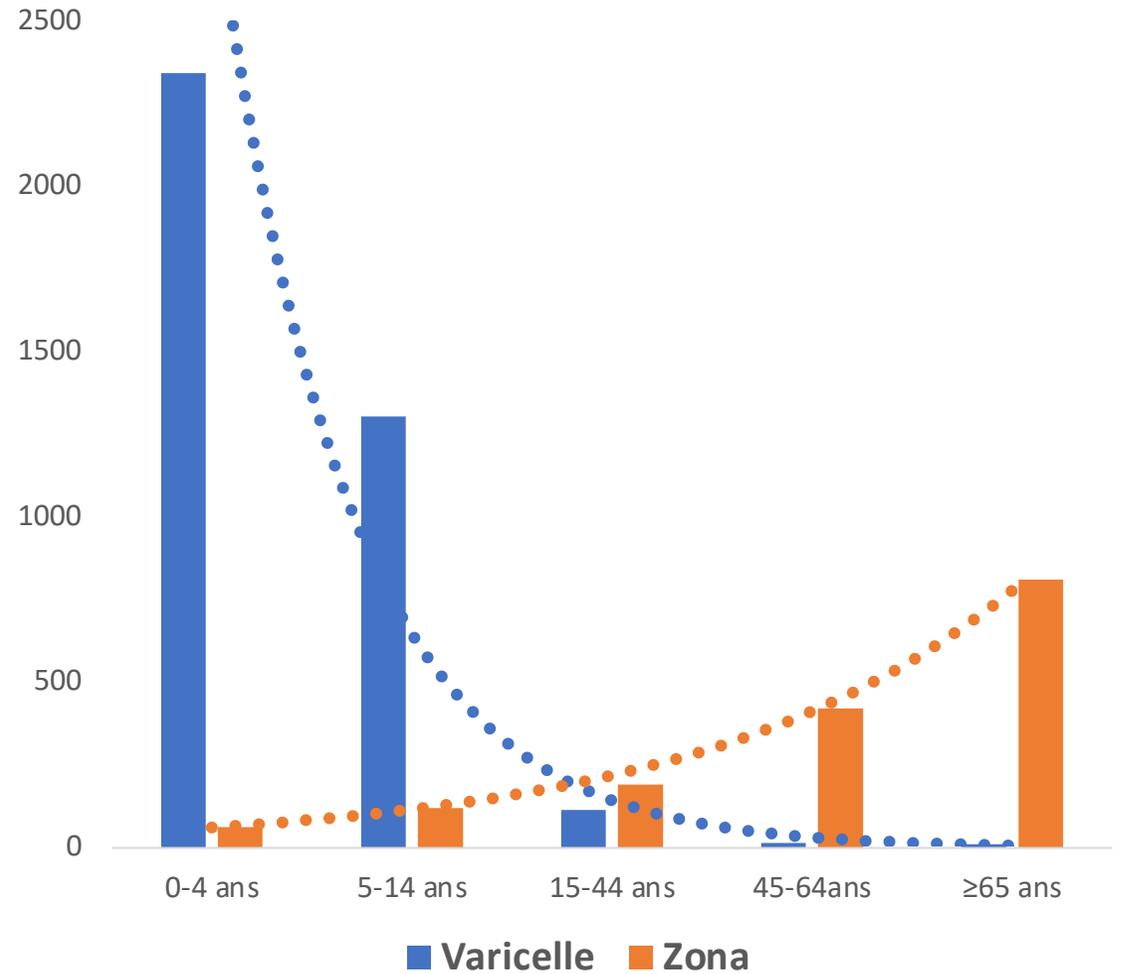
- **Le zona, les algies post zostériennes et les complications rares des réactivations du VZV peuvent être efficacement prévenues par la vaccination.**
- **La vaccin (vivant) actuellement disponible (ZOSTAVAX) diminue de moitié ces risques et est possible dès 50ans, remboursé à 30% dans la tranche 65 – 74ans.**
- **L'arrivée du vaccin recombinant (SHINGRIX) devrait être « imminente » avec une efficacité supérieure et globalement voisine de 90% et prolongée (10 ans ?). Il permettra la vaccination des immunodéprimés (adultes ?) jusque là écartés de la vaccination.**
- **Des candidats vaccins sont dans le pipeline...**

# Diapos de réserve

# Epidémiologie

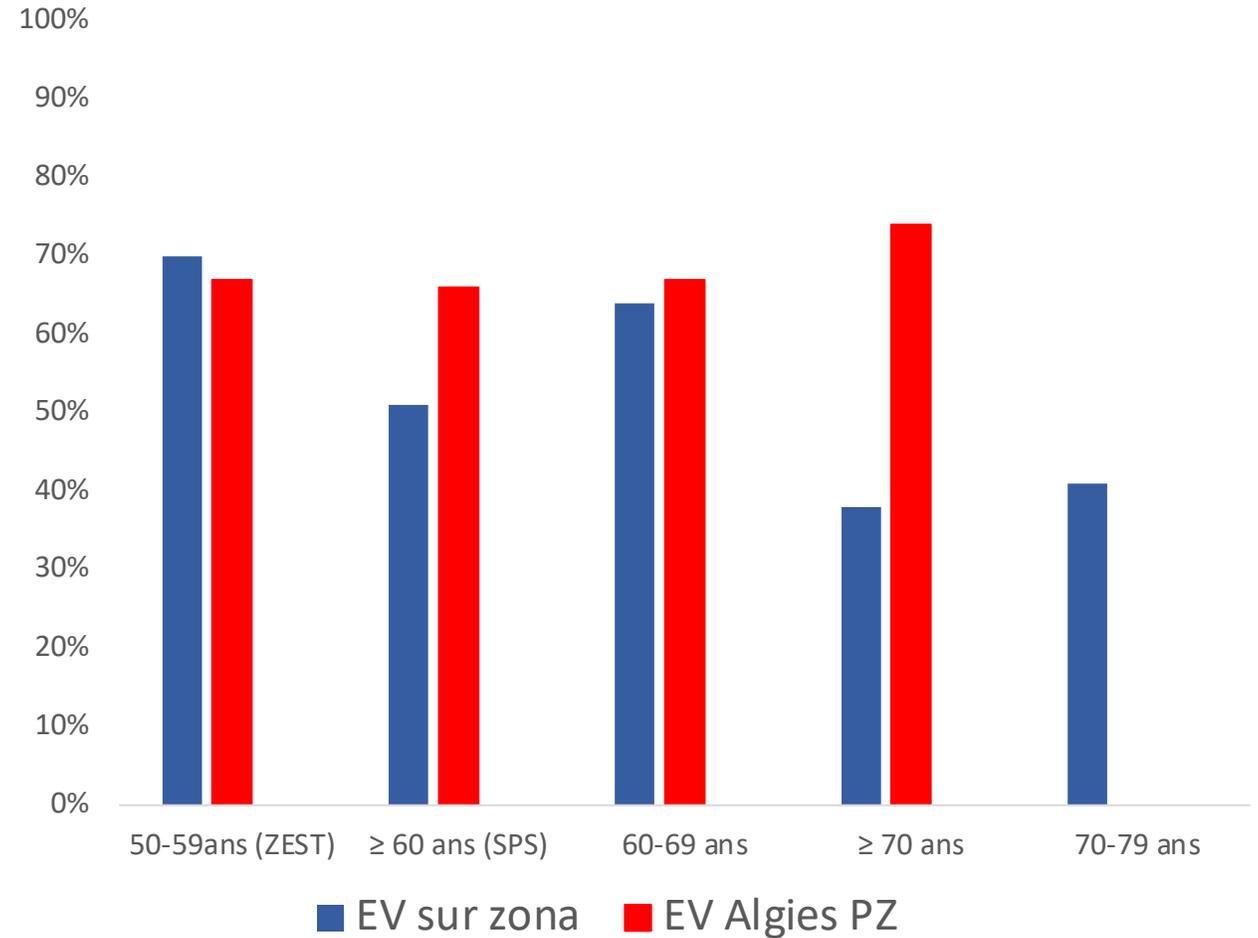
- M. Brisson Epidemiol. Infect. (2001)

Incidence varicelle et zona /100.000 PA au Canada



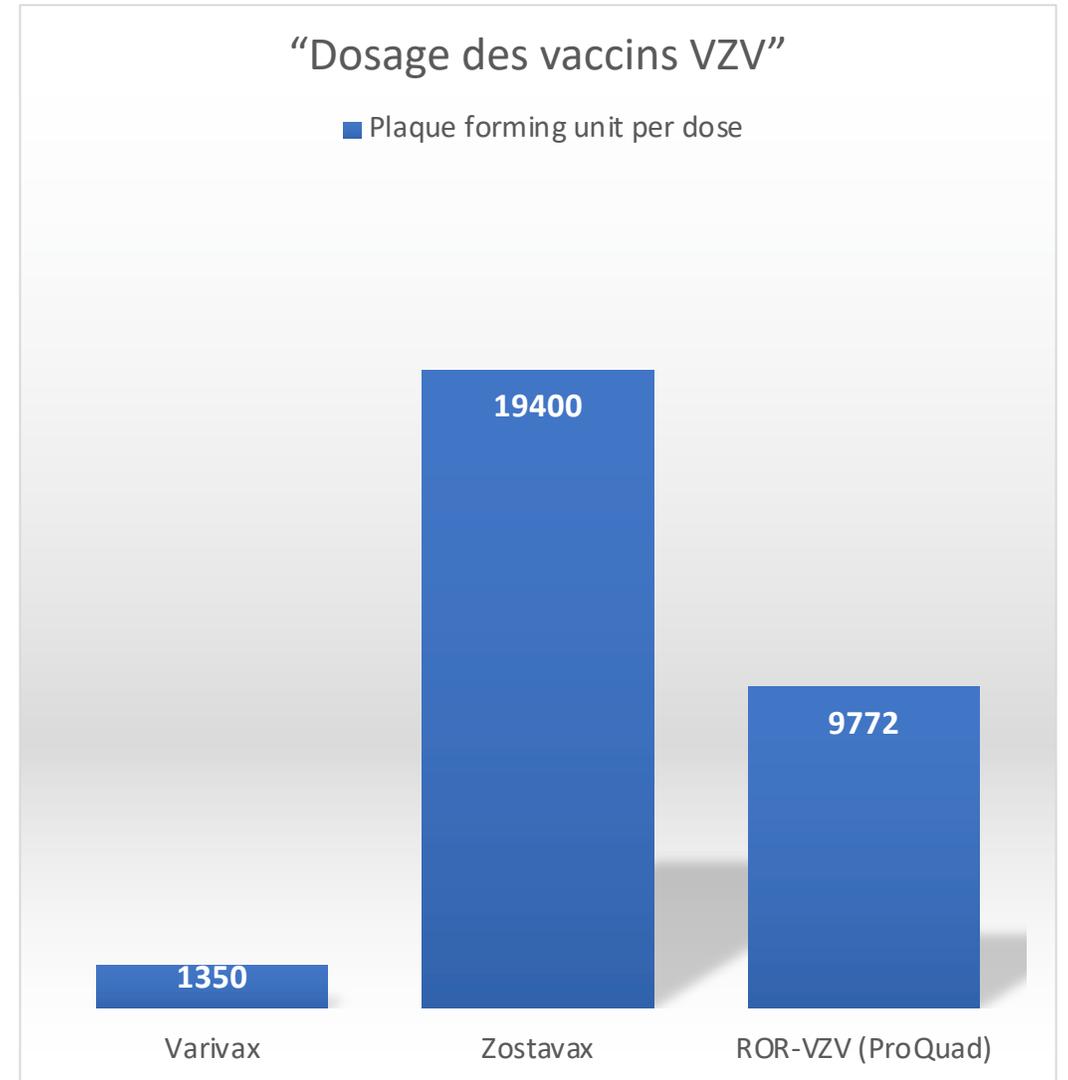
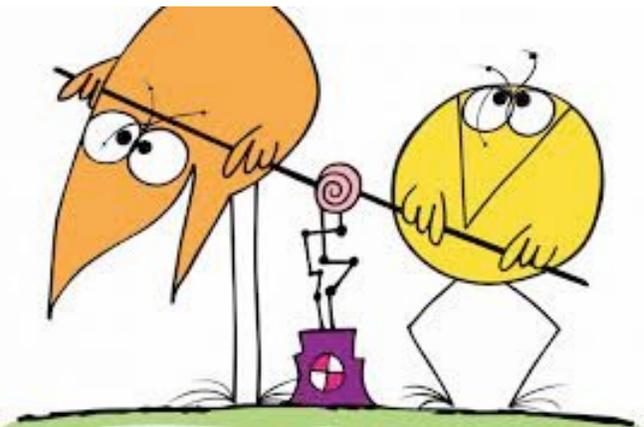
# Quelle efficacité du ZOSTAVAX ?

Efficacité vaccinale sur l'incidence du **zona** et des **algies** post zostériennes en fonction de l'âge (suivi > 1 an)



# Prévention du zona

- Vacciner alors qu'on a déjà le virus > oui mais
- Un vaccin du zona alors qu'on a le vaccin de la varicelle ?
- Vaccin vivant atténué (idem varicelle) donc CI grossesse et autres immunodépression



# Quelles recommandations pour le SHINGRIX ?

US :  $\geq 50$  ans IC ou ID

EMA : ok

Autriche :  $\geq 50$  ans

Canada :  $\geq 50$  ans ou ID

Allemagne, Italie, Espagne...

En France : pas de nouvelle !