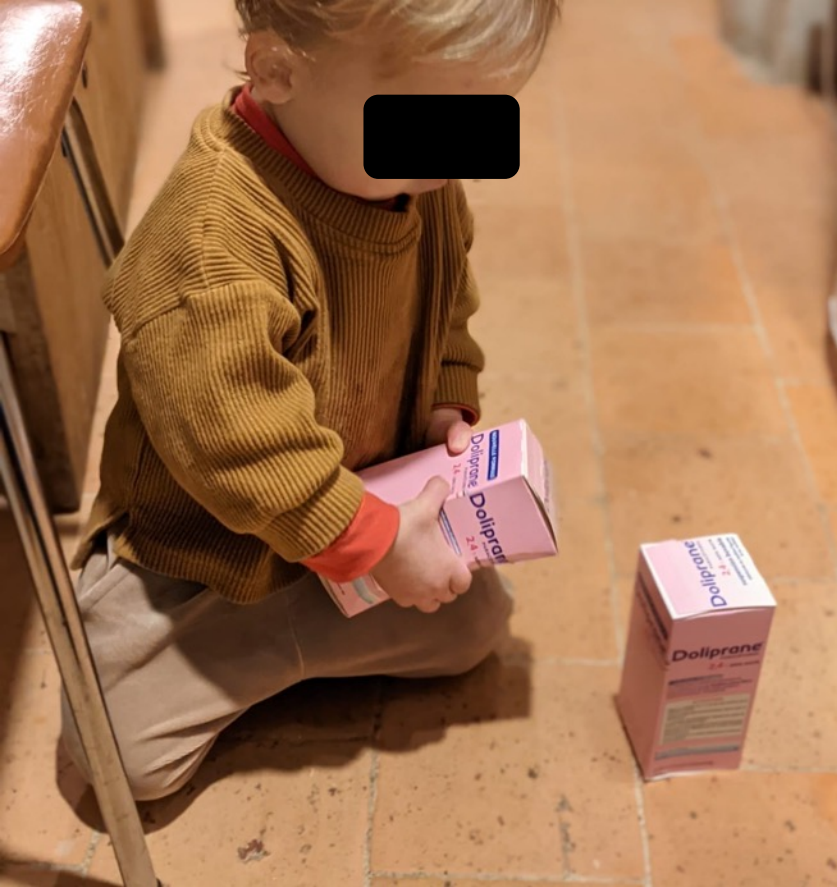


Le zona : nouveaux vaccins, nouvelles indications

Rafael Mahieu
SMIT Angers

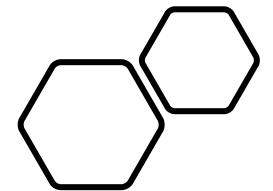
Objectifs

- **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 ?



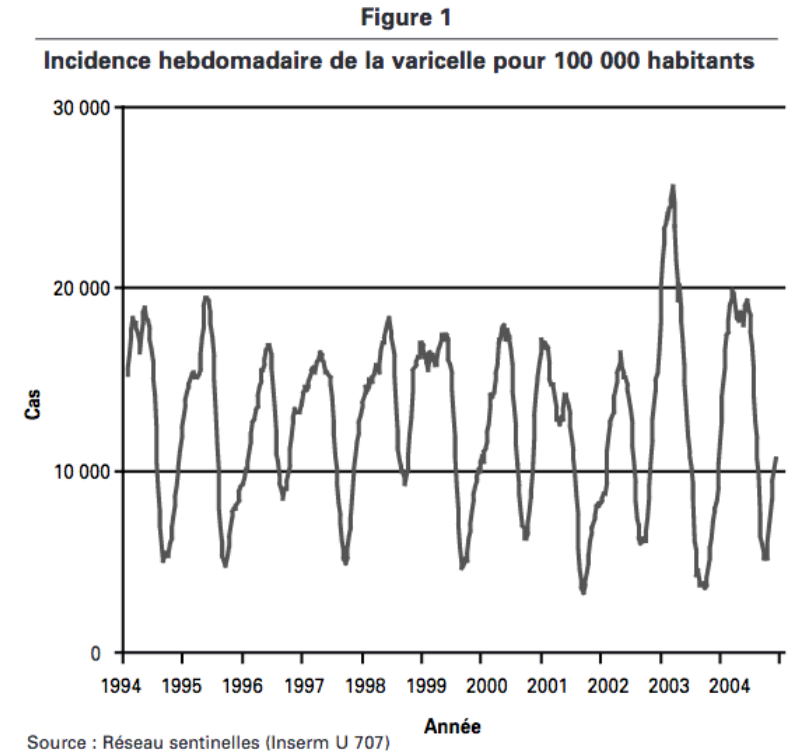
Une histoire qui commence tôt...

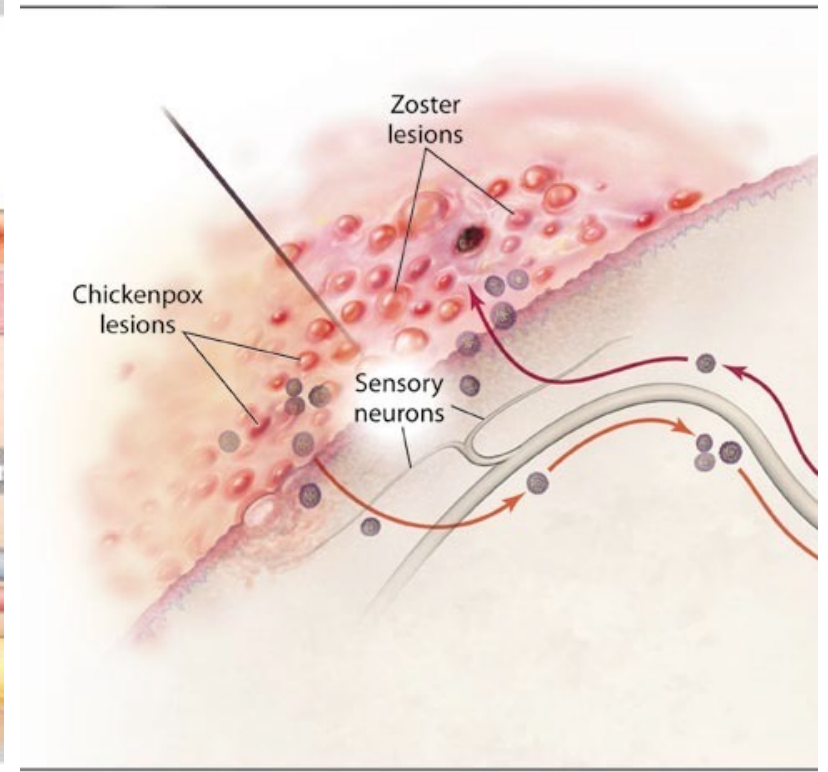
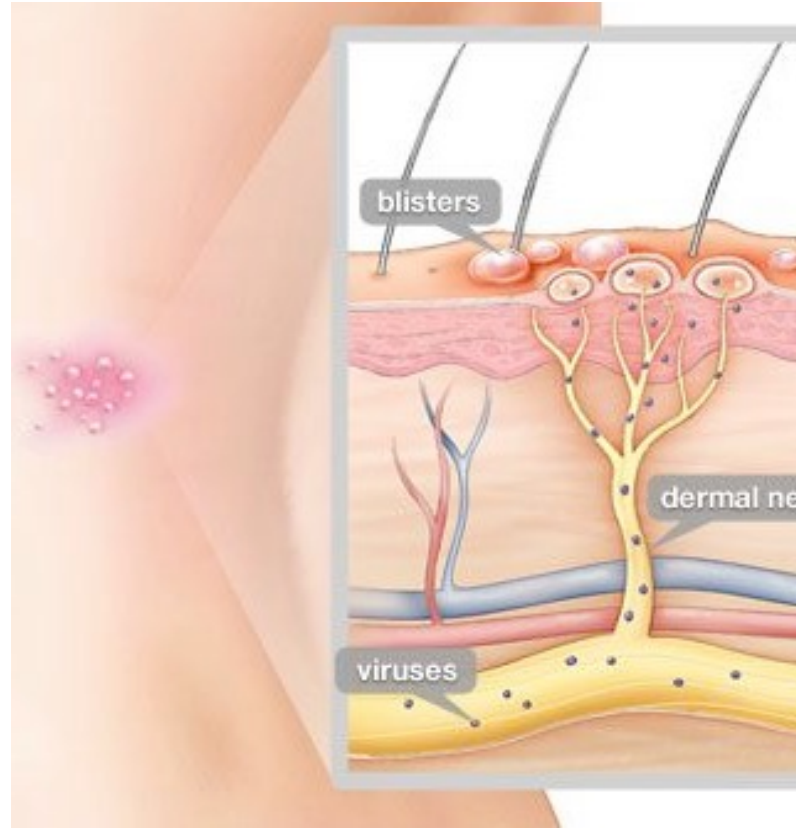
- A. Mahieu, 16 mois
- Mode de garde : crèche du CHU
- Survenue d'une éruption vésiculeuse prurigineuse fébrile dans un contexte épidémique



Epidémiologie et exercice !

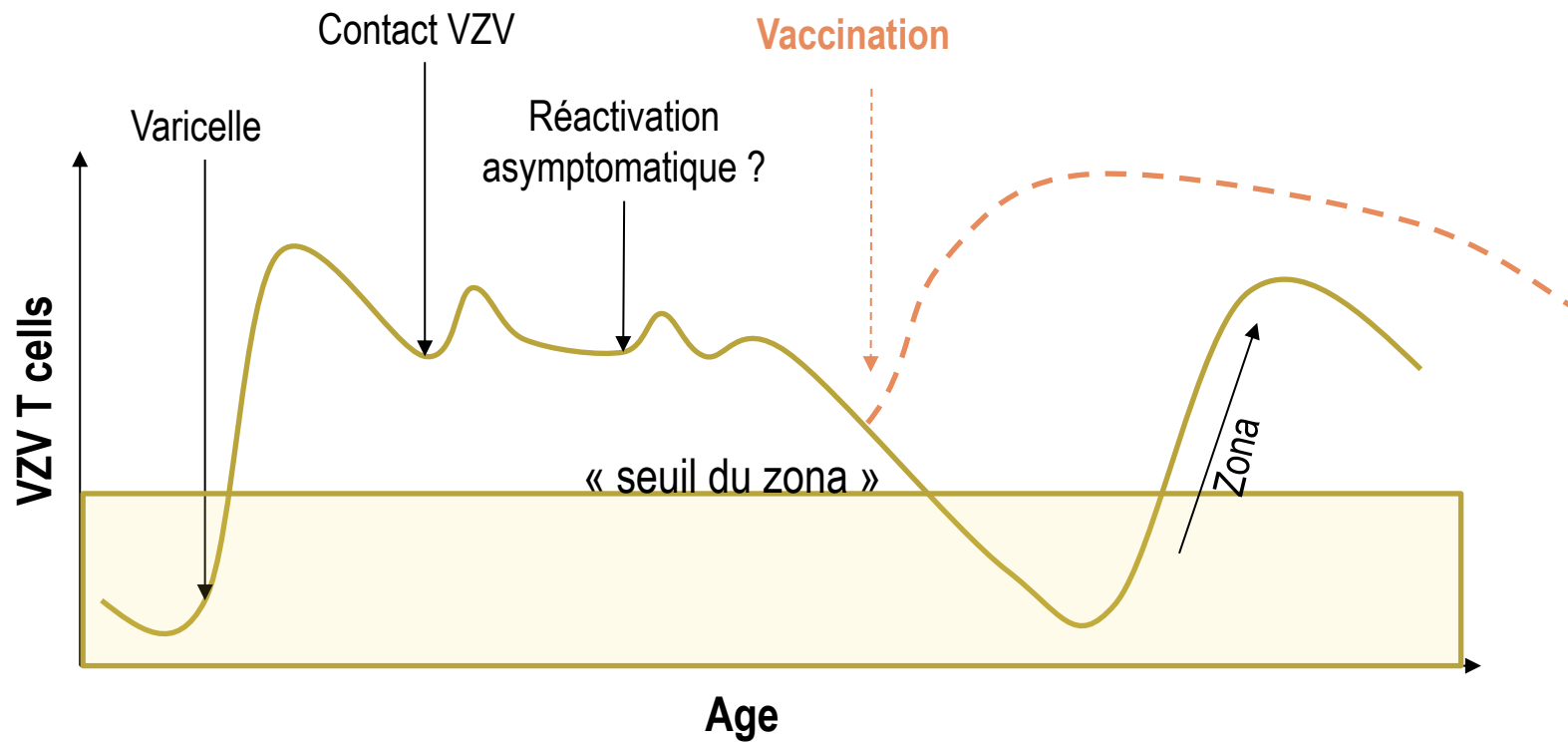
- En France environ 700.000 varicelles / an
- En France environ 740.000 naissances / an
- Calculez la séroprévalence du VZV sachant que certaines varicelles ne sont peut être pas diagnostiquées...





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

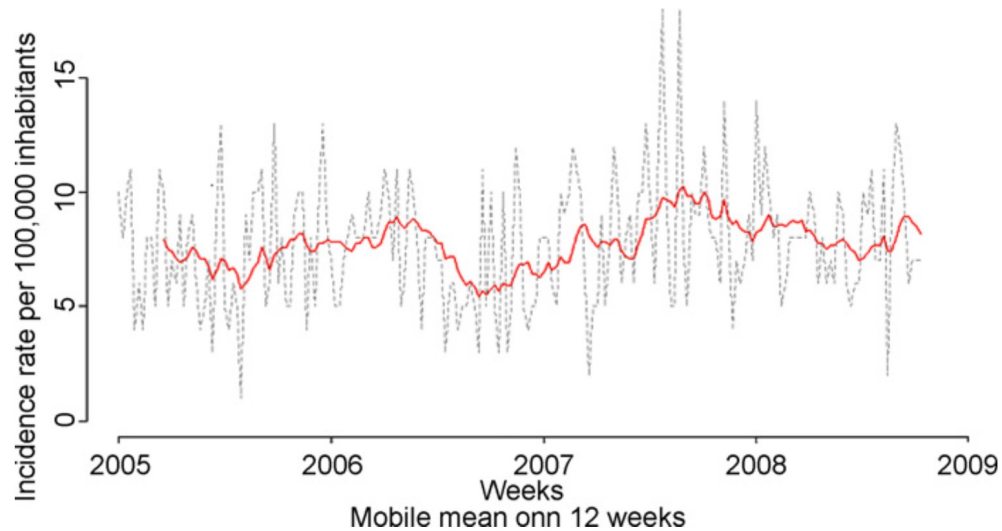
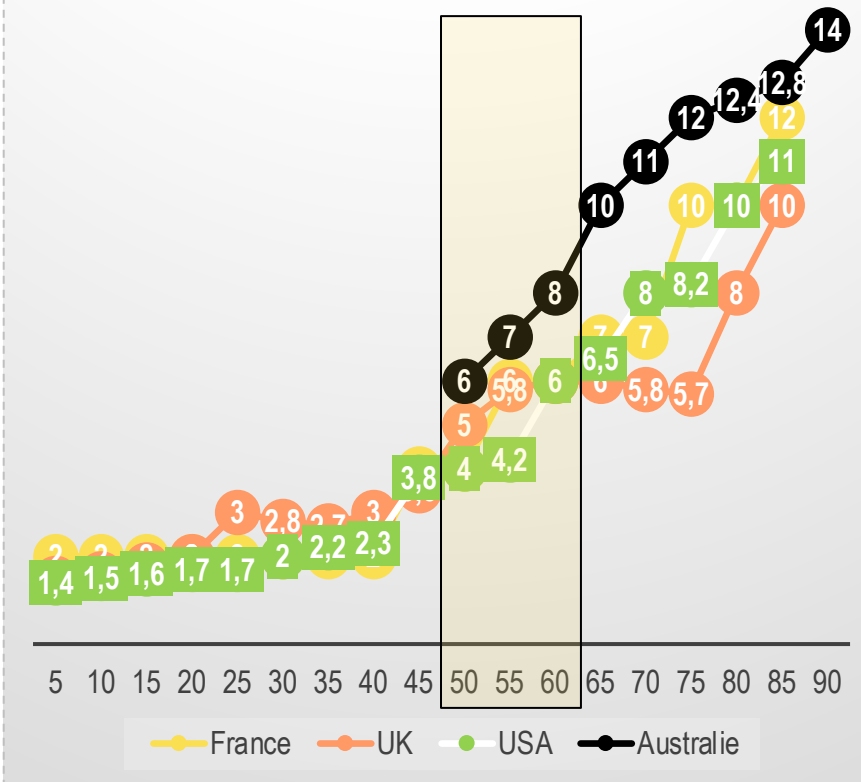


Fig. 1. Weekly incidence rate of HZ in France as estimated by the general practitioners' Sentinelles network during the HZ surveillance period.

Incidence du zona pour 1,000 PA en fonction de l'âge

(adapté de Levin MJ CO in Immunol (2011))



3,2/1000 personnes-an en France » (! peu pertinent !)

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

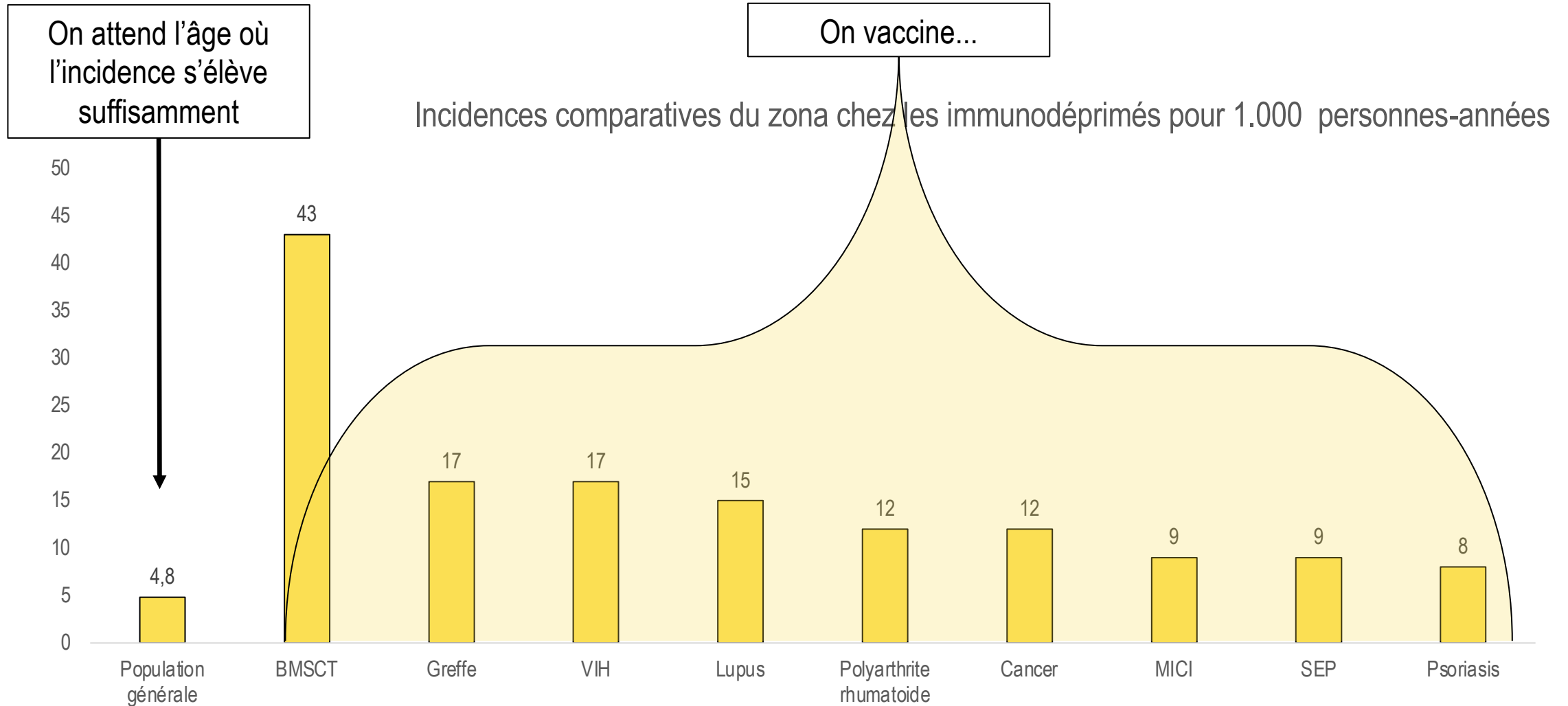
■ 2/ Environ 30.000

■ 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)

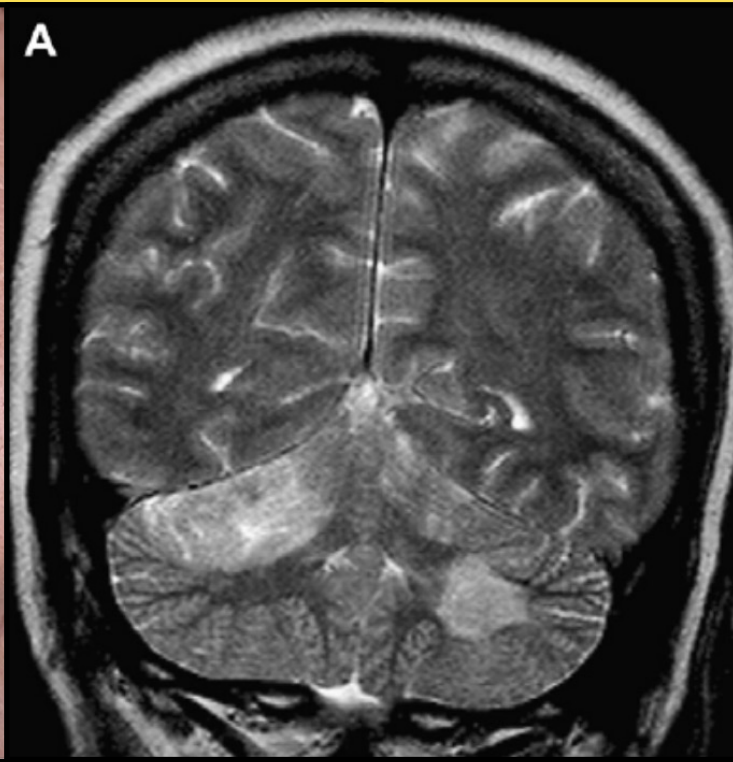
Epidémiologie du zona en France : les immunodéprimés



Epidémiologie du zona en France : les immunodéprimés

- **Sévèrement ID : 230.000**
- **18–49ans avec comorbidité : 3,9 millions**
- **(en Belgique², 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

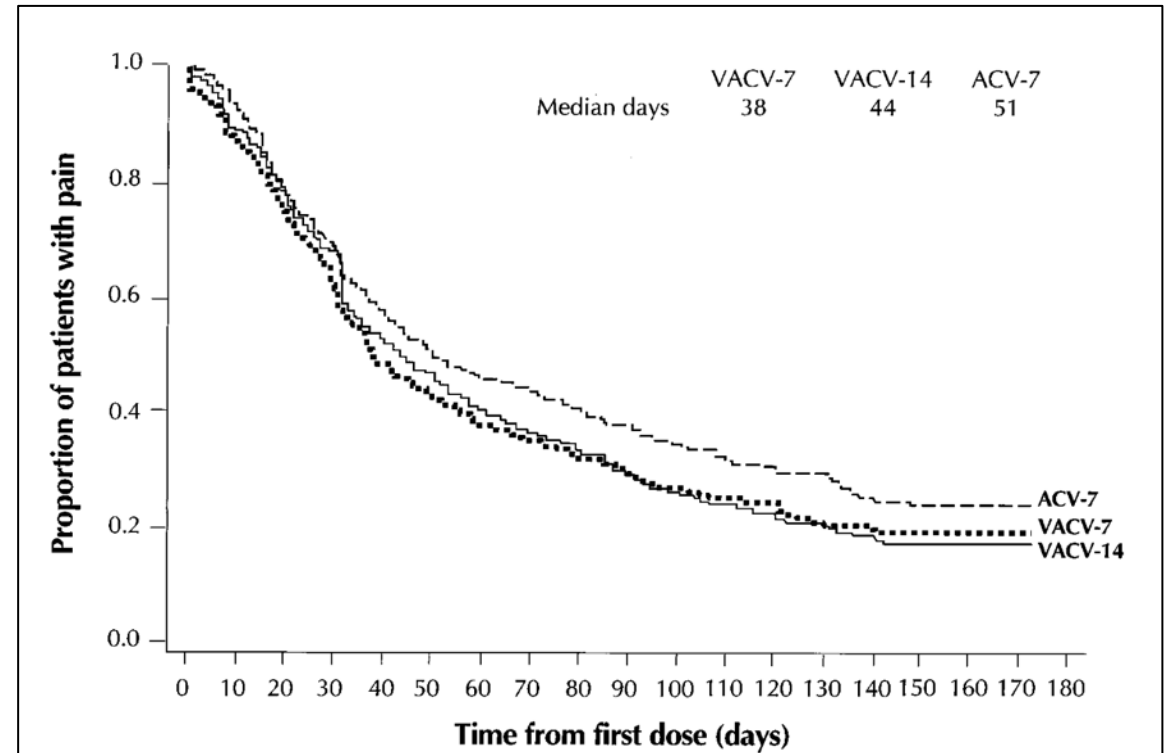
Fardeau du zona en France



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 ≥ 60 years of age^[1]:

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^[2]:

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 ≥ 60 years of age^[1]:

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^[2]:

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 ≥ 70 years of age^[3]:

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 ≥ 50 years of age^[4]:

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

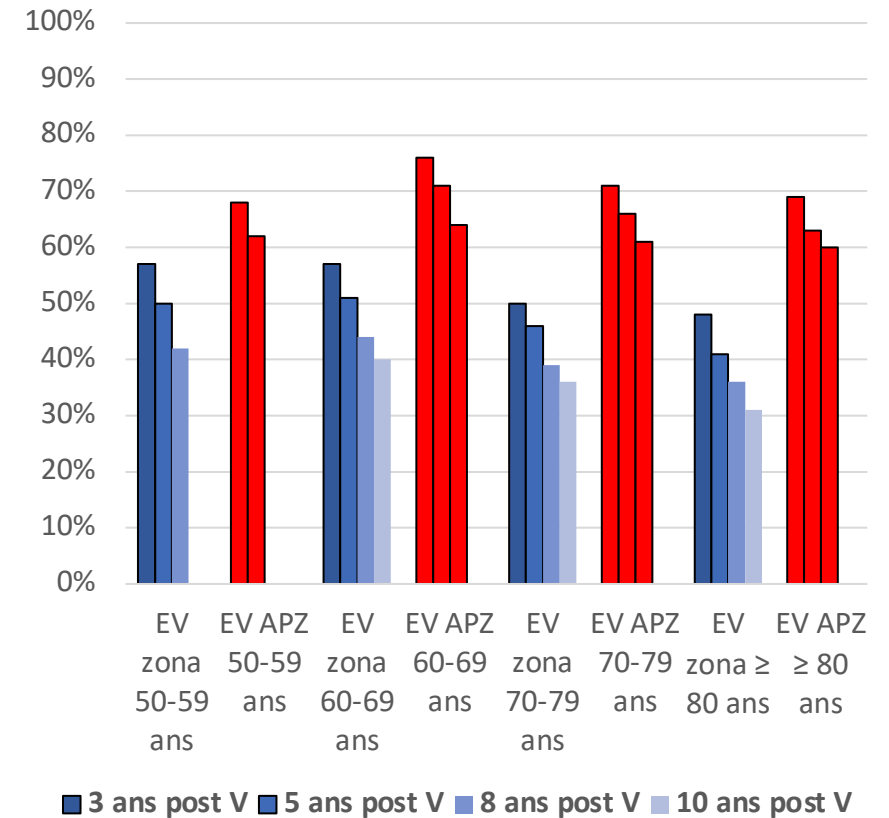
Oct. 25, 2017

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 **≥ 50 ans** immunocompétents, suivi median 3,1 an
 - ZOE-70 : 13.900 patients **≥ 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 | |
| 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] |

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)

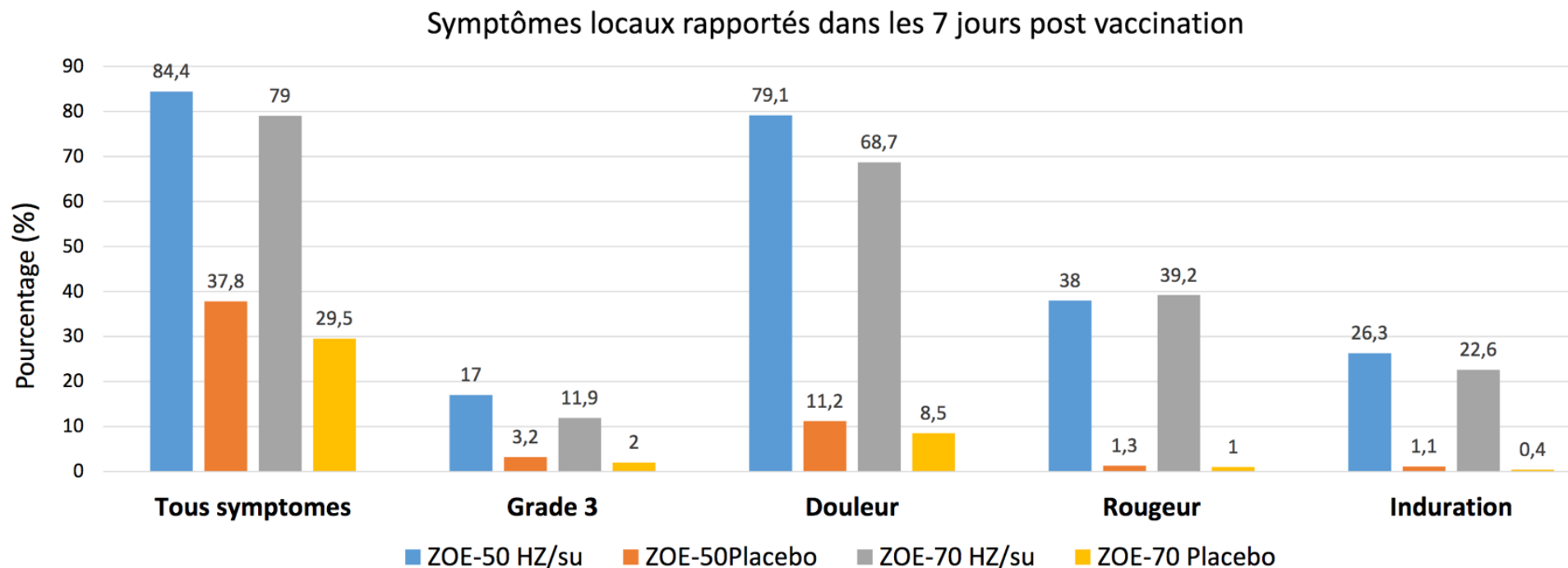
| Étude | Shingrix | | | Placebo | | | Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %] |
|---|-----------------------------|-----------------------|---|-----------------------------|----------------------|---|---|
| | Nombre de sujets évaluables | Nombre de cas de NPZ* | Taux d'incidence pour 1000 personnes-années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

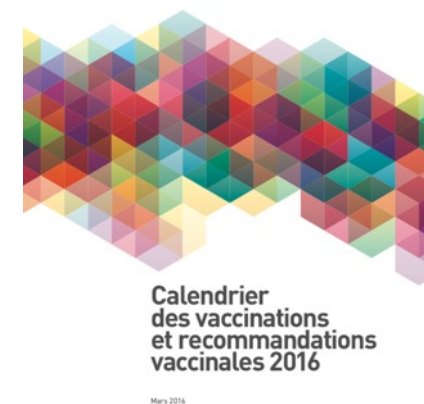
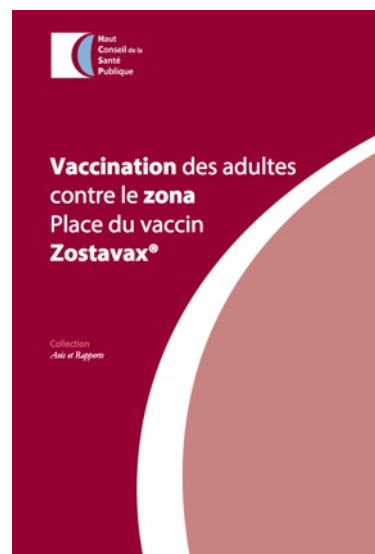
■ L'histoire Française du ZOSTAVAX...

- **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)

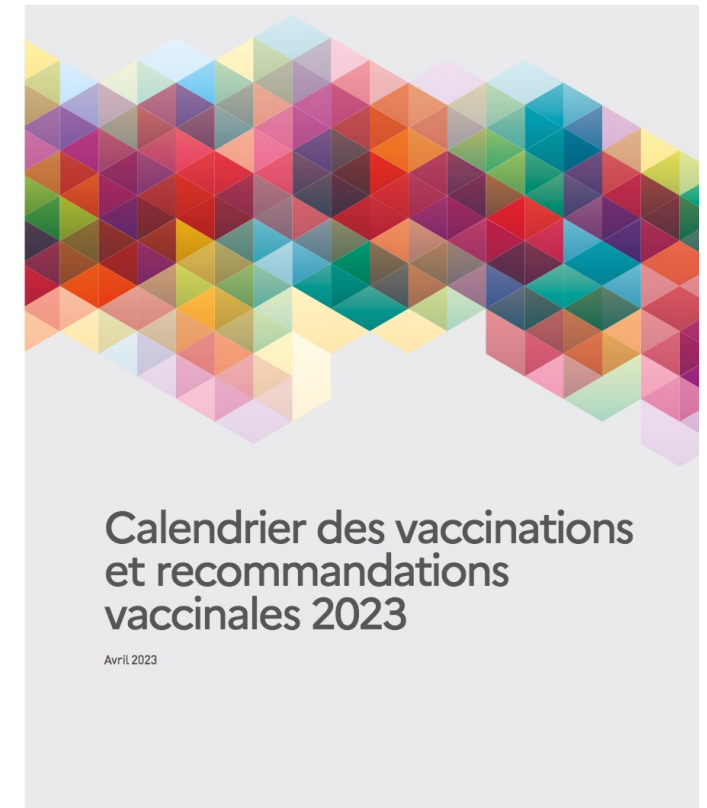


Quelles recommandations ?

■ 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 ⁴ | | |
| Germany | | | ZOS ² | | | | |
| Greece | | ZOS ³ | | | ZOS ⁴ | | |
| Hungary | | | | | | | |
| Iceland | | | | | | | |
| Ireland | | | | | | | |
| Italy | | | ZOS | | | ZOS | |
| Latvia | | | | | | | |
| Liechtenstein | | | | | | ZOS | |
| Lithuania | | | | | | | |
| Luxembourg | | | ZOS ⁵ | | | ZOS ⁶ | |

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

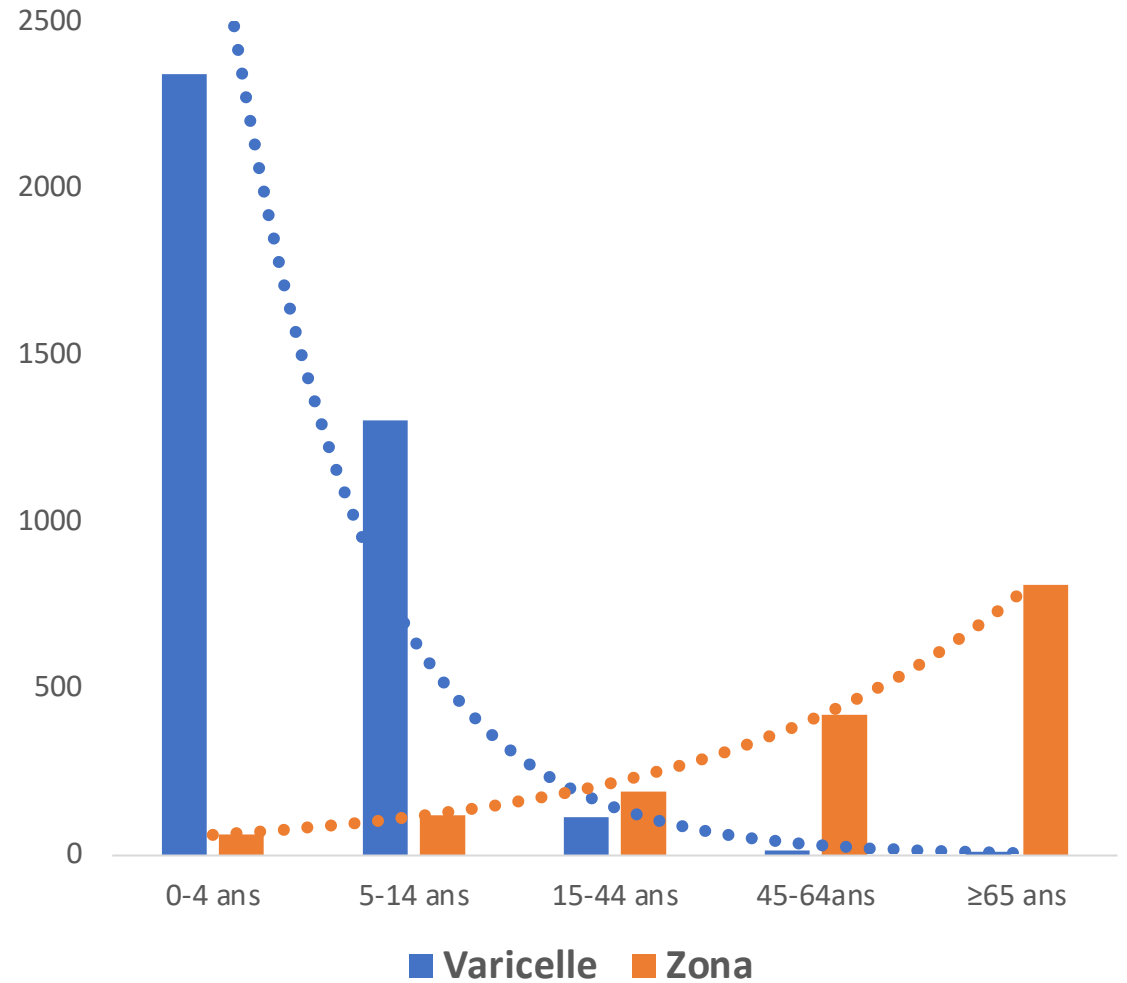
- **Le zona, les algies post zostériennes et les complications rares des réactivations du VZV peuvent être efficacement prévenues par la vaccination.**
- **La vaccin (vivant) actuellement disponible (ZOSTAVAX) diminue de moitié ces risques et est possible dès 50ans, remboursé à 30% dans la tranche 65 – 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

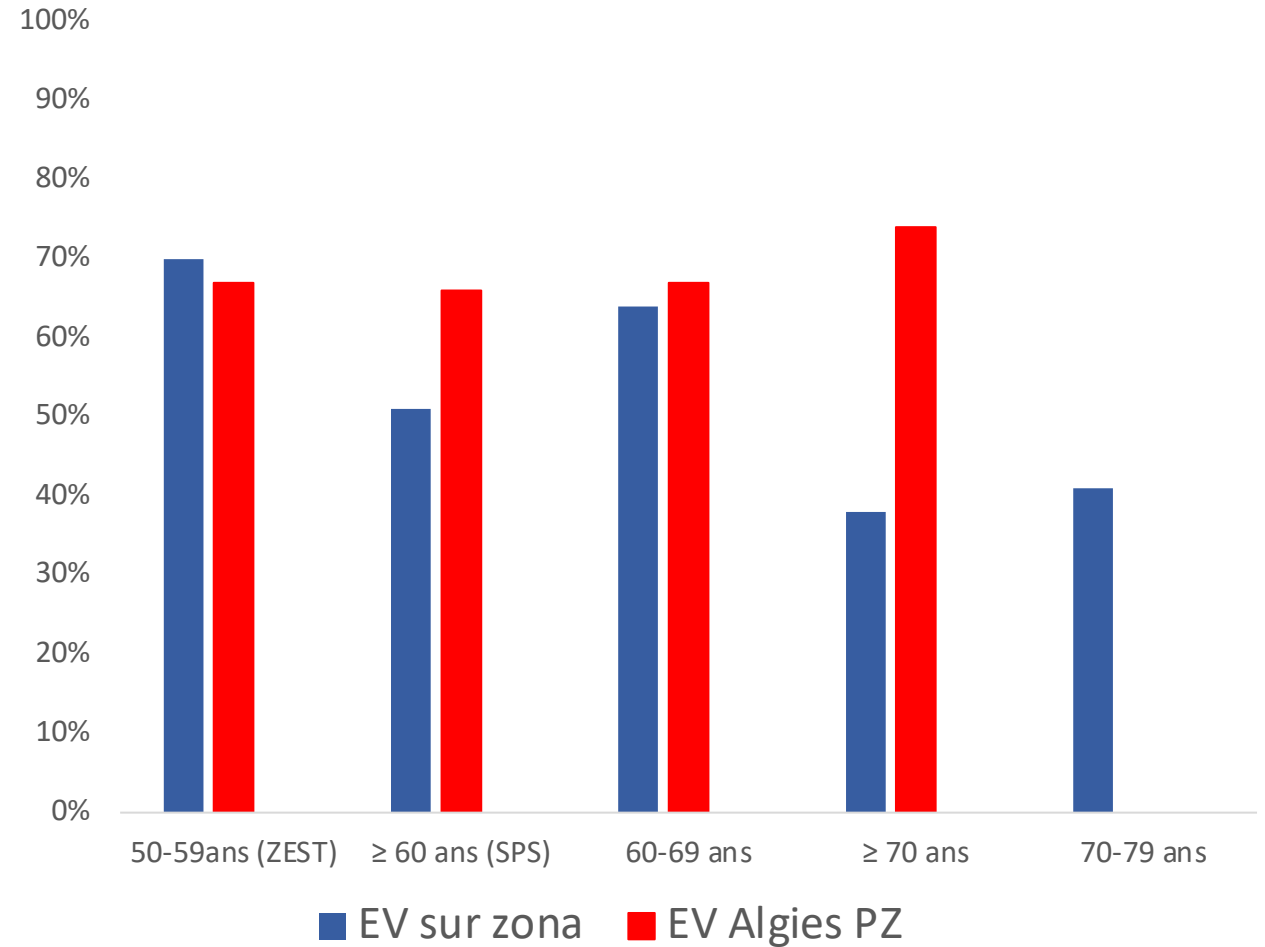
- M. Brisson Epidemiol. Infect. (2001)

Incidence varicelle et zona /100.000 PA au Canada



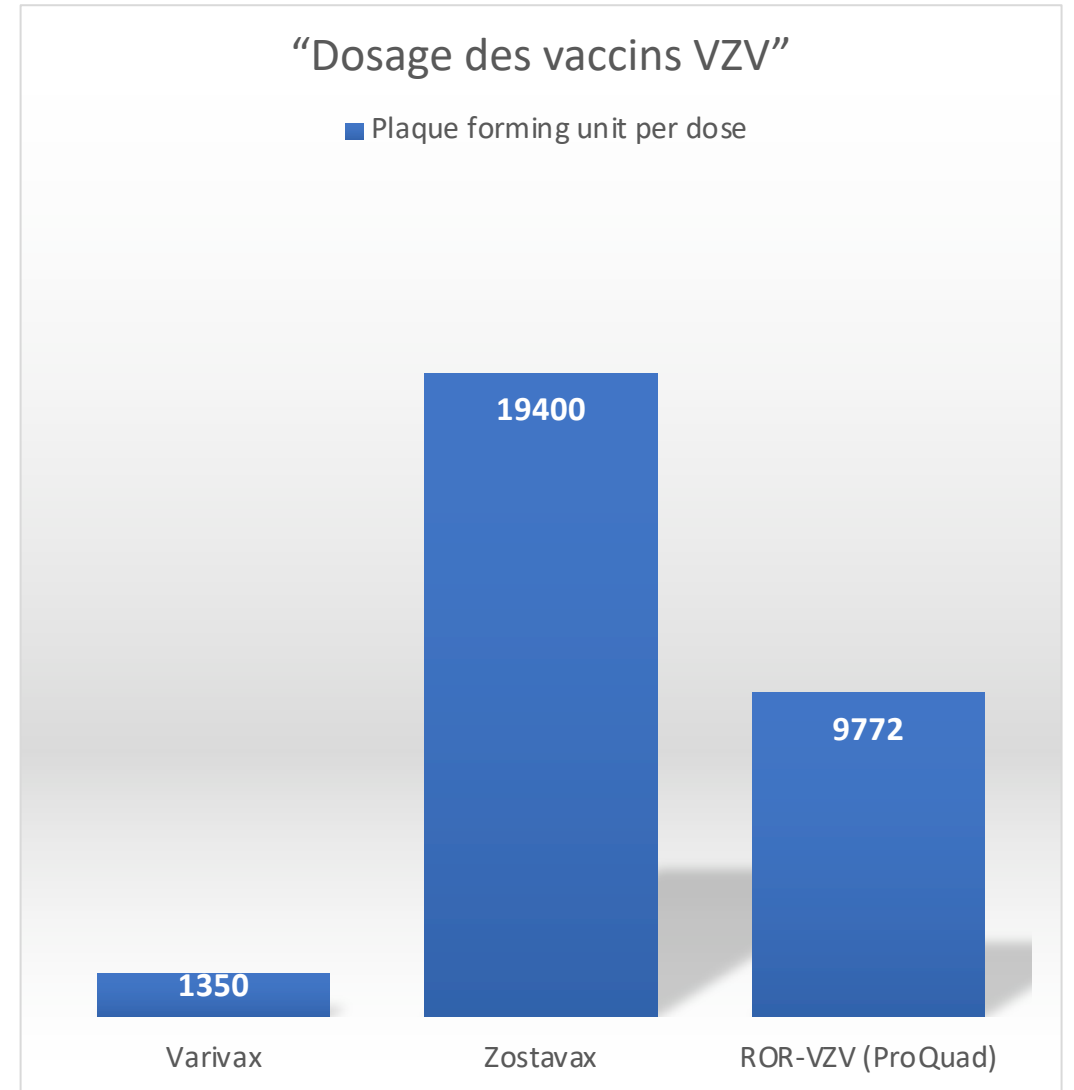
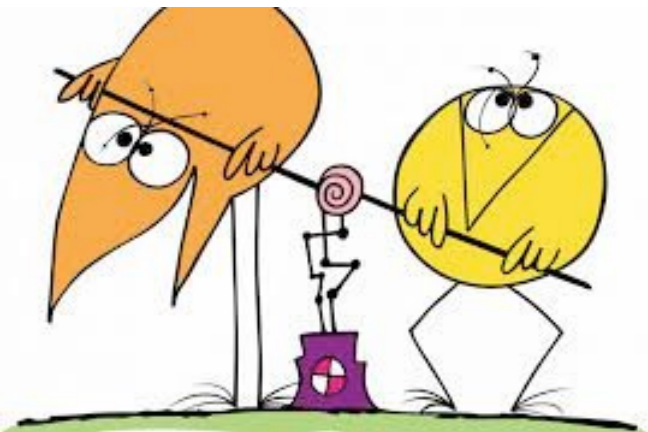
Quelle efficacité du ZOSTAVAX ?

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 : ≥ 50 ans IC ou ID

EMA : ok

Autriche : ≥ 50 ans

Canada : ≥ 50 ans ou ID

Allemagne, Italie, Espagne...

En France : pas de nouvelle !