



Vaccination des adultes contre le Zona avec le vaccin Zostavax[®]

Pr B. de Wazières

HCSP-CTV

Nîmes

Ce que nous savions

Histoire naturelle du Zona

- Eruption vésiculeuse

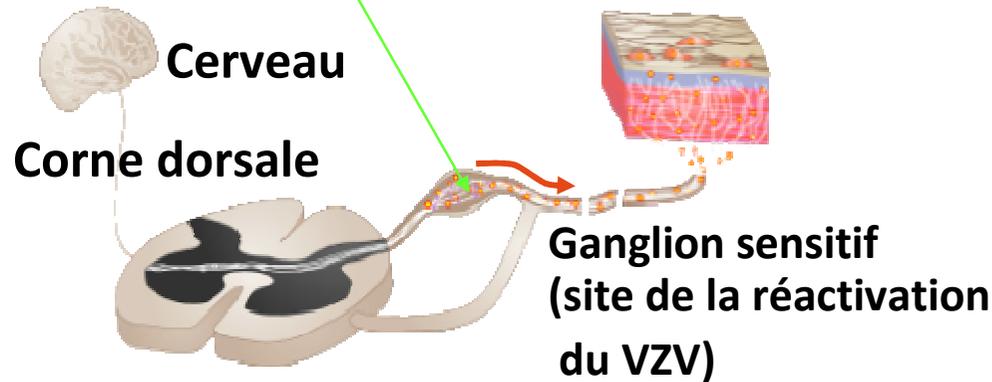
- Douleur radiculaire unilatérale



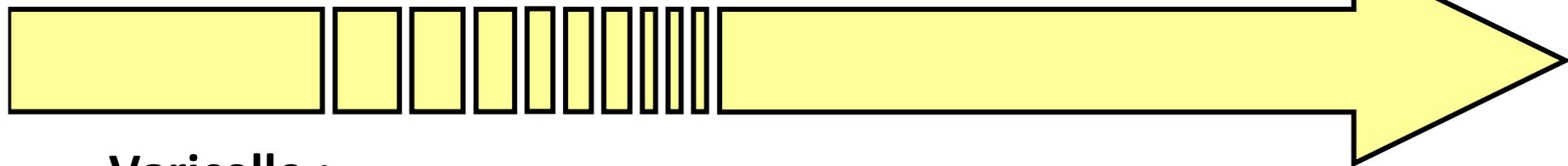
- Généralement limitée à 1 seul dermatome

Virus latent dans un ganglion sensitif

Réactivation du virus endogène VZV latent



Varicelle



Varicelle :
Primo-infection à
VZV

Années ou décennies
plus tard

Zona

Zostavax®

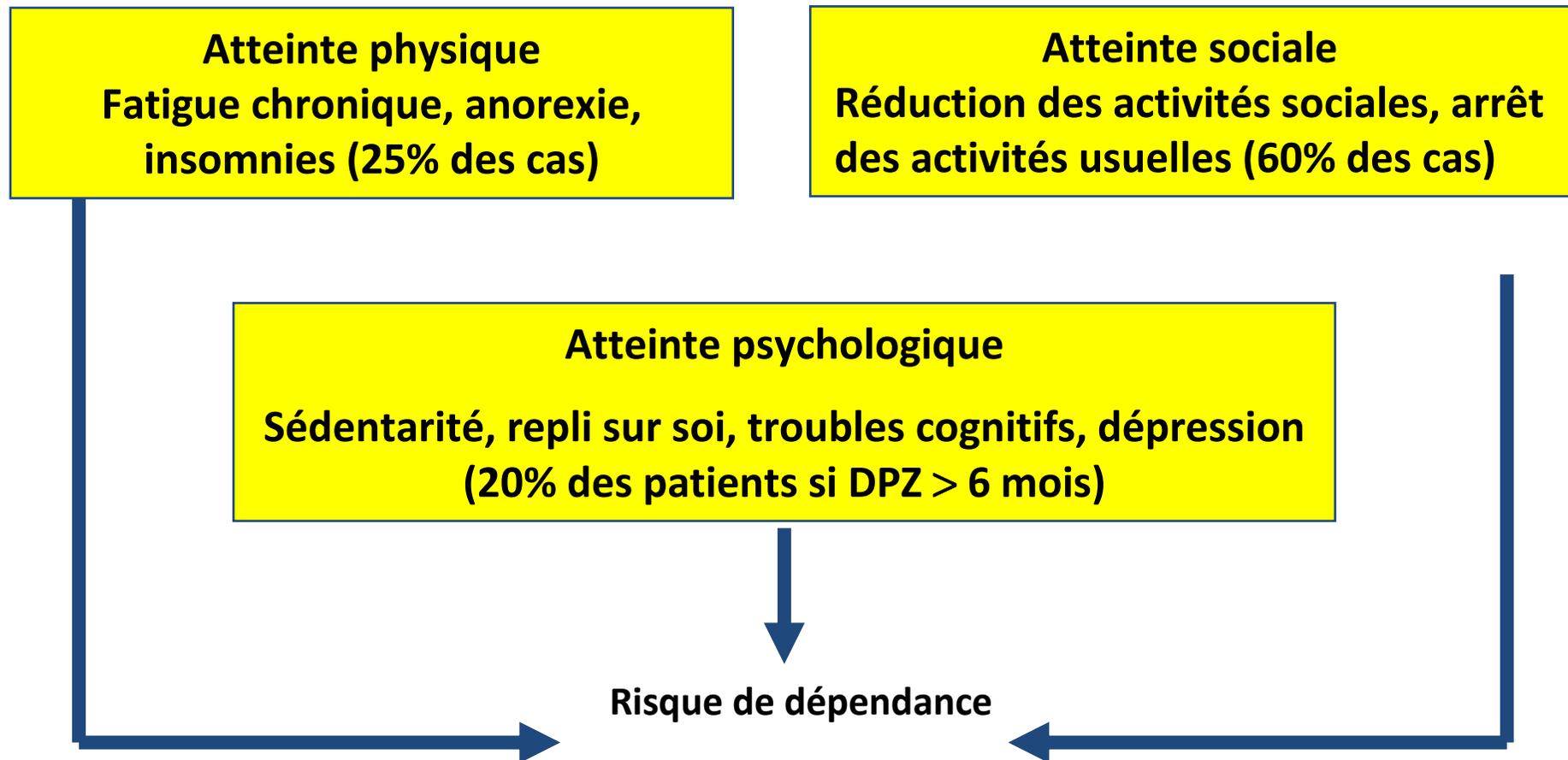
- Le vaccin Zostavax® a obtenu le 19 mai 2006 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne.
- Il s'agit d'un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines (MRC5) à partir de la souche OKA/Merck
- Ce vaccin est disponible en France depuis le 15 juin 2015, au prix de 127,24 euros la dose.
- Le vaccin est remboursé à 30 % par l'Assurance maladie.

En 2014

- D'après la méta-analyse cochrane 2009 les traitements antiviraux ont un impact limité sur les douleurs post zostériennes. (Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia . Cochrane Database Syst Rev 2009)
- Les effets du vaccin sont supérieurs à une prise en charge optimale classique

Impact du zona chez la personne âgée fragile

A moyen terme, risque de perte d'autonomie



Goh, Int J Dermatol, 1997
Davies, Pharmacoeconomics, 1994
Graff-Radford, 1996

Schmader K. Clin Infect Dis 2001;32:1481-6.
Chidiac C et al. Clin Infect Dis 2001;33:9-62.

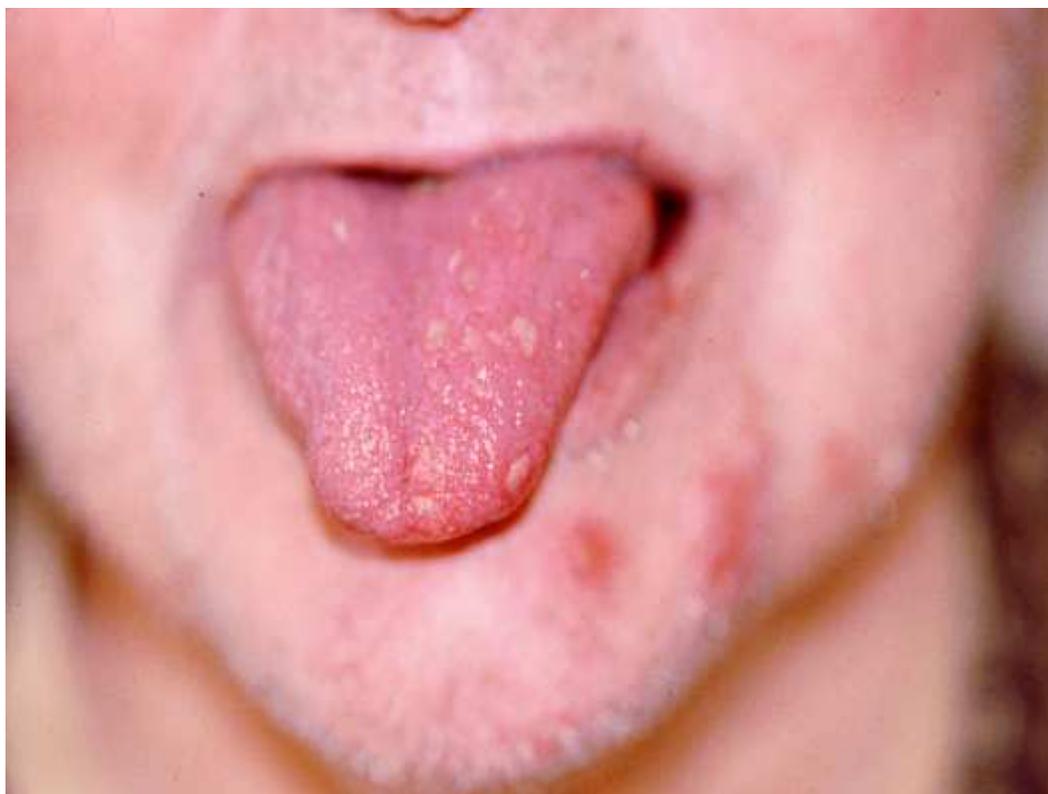
Lésion de zona localisé à la main étiquetée eczéma bulleux



Atteinte faciale du zona : notez l'atteinte conjonctivale, l'aspect nécrotique distal, des vésicules purulentes et d'âges différents.



Lésion de zona du V bis avec atteinte de la langue, du pharynx avec dysphagie. Atteinte également au niveau du conduit auditif externe



Le traitement local

Durant toute la phase éruptive il faut procéder quotidiennement à une désinfection cutanée avec de la chlorhexidine aqueuse (pas de colorant, de rouge, de violet...)

Protéger la lésion par un pansement non adhésifs.

Le traitement

- a) Le traitement antiviral
- Le traitement antiviral doit être prescrit le plus précocement possible. Il existe trois traitements disponibles actuellement en France (aciclovir *Zovirax*, valaciclovir *Zelitrex* famciclovir *Oravir*) .
- Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, est la molécule la plus fréquemment prescrite.
- Il faut adapter la posologie à l'insuffisance rénale (risque d'insuffisance rénale aiguë par cristallisation)

Traitement des NPZ

Les traitements proposés en première intention sont

les antiépileptiques et particulièrement la gabapentine ou prégabaline (Lyrica) sont très efficace.

les antidépresseurs ayant une action spécifique sur la douleur comme la duloxétine (Cymbalta) ou venlafaxine (Effexor) mais souvent mal supporté chez la personne âgée

Les anciens antidépresseurs comme les anciens antiépileptiques ne doivent plus être utilisé chez la personne âgée car responsable de trop d'effets secondaires notamment sédation, hyponatrémie, confusion.

Les emplâtres topiques anesthésique sont également très utile en complément ou utilisés seul en première intention (Versatis), lorsque la neuropathie est établie et les lésions totalement cicatrisées.

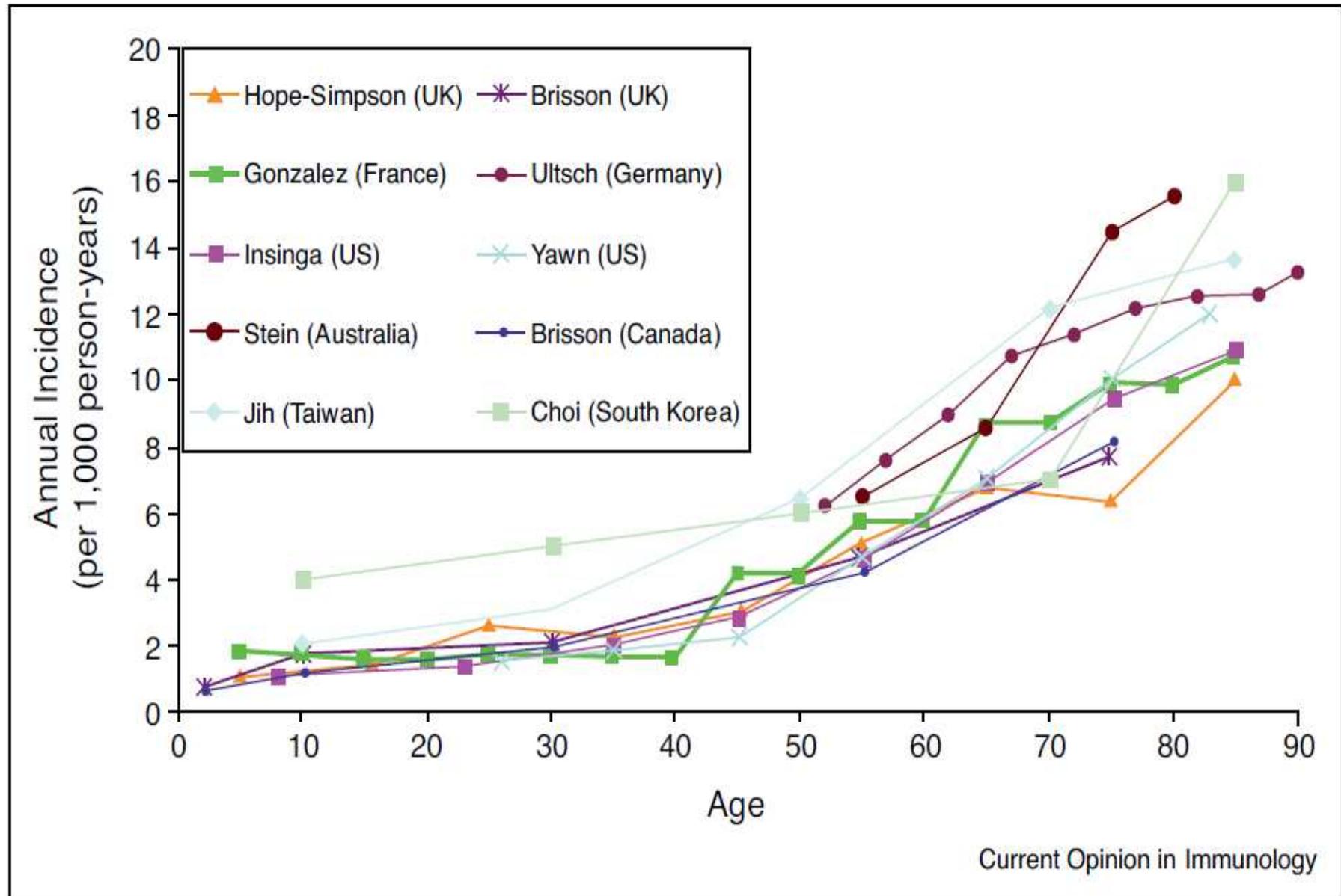
Traitement des NPZ

En cas de persistance des douleurs ne pas hésiter à utiliser des dérivés morphiniques après une titration. Les plus efficaces sont les dérivés de l'oxycodone et les patchs de fentanyl.

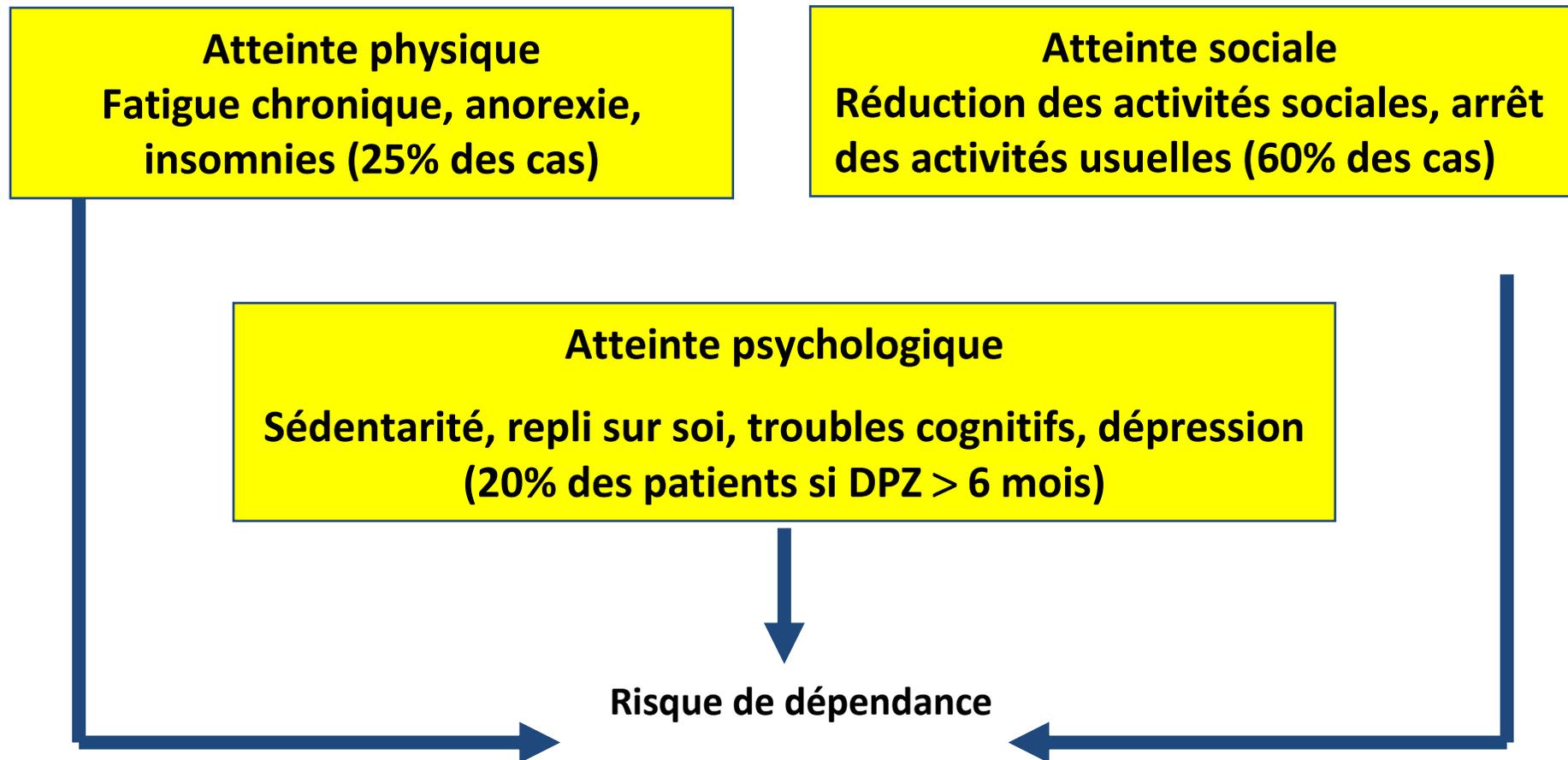
En cas d'échec une consultation spécialisée de la douleur permettra des techniques spécialisées telles qu'infiltration intra thecale, neurolyse (particulièrement simple à réaliser et efficace pour les névralgies faciales après zona ophtalmique), QUTENZA (capsaïcine) de manipulation difficile car l'application est très douloureuse et nécessite une anesthésie. La Neuro stimulation percutané est parfois proposée.

L'épidémiologie du zona et des névralgies post-zostérienne (NPZ)

- Incidence du zona similaire dans la plupart des pays d'Europe. 2,0 à 4,6/1000 personnes/année.
 - une incidence très faible avant 40 ans, < à 2/1000
 - 7 à 8/1000 après 50 ans,
 - 10/1000 après 80 ans.
- Toutes ces études confirment également l'incidence plus élevée chez les femmes et qui a tendance à s'accroître avec l'âge



A moyen terme, risque de perte d'autonomie



Goh, Int J Dermatol, 1997
Davies, Pharmacoeconomics, 1994
Graff-Radford, 1996

Schmader K. Clin Infect Dis 2001;32:1481-6.
Chidiac C et al. Clin Infect Dis 2001;33:9-62.

Facteur de risque de zona

- **L'âge**
 - Ce risque augmente (OR) de 1,2 tous les 5 ans après l'âge de 65 ans (50% après 80 ans)
- **Le sexe**
 - augmentation de l'incidence chez les femmes
- **Origine ethnique**
 - Les sujets a peau noire sont protégés
- **Les événements stressants**
 - événement stressant de la vie survenant dans les six mois précédent un zona double le risque par rapport à une population témoin n'ayant pas vécu le stress
- **L'hérédité**
- **Pathologies et immunosuppression**
 - VIH
 - l'origine ethnique (OR à 0,51 pour les personnes noires), l'existence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'une insuffisance rénale, d'une maladie inflammatoire intestinale, d'un diabète, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'un lupus et plus généralement d'une immunosuppression pour lesquels l'OR est estimé à 1,8.
- **L'exposition au VZV (virus de la varicelle et du zona)**
 - moindre incidence du zona chez les pédiatres
 - les adultes non exposés au virus ne sont pas à risque de faire plus de zona ou de le faire plus précocement, alors que les adultes exposés sont eux protégés du risque

Facteurs de risque de développer une névralgie post-zostérienne (NPZ)

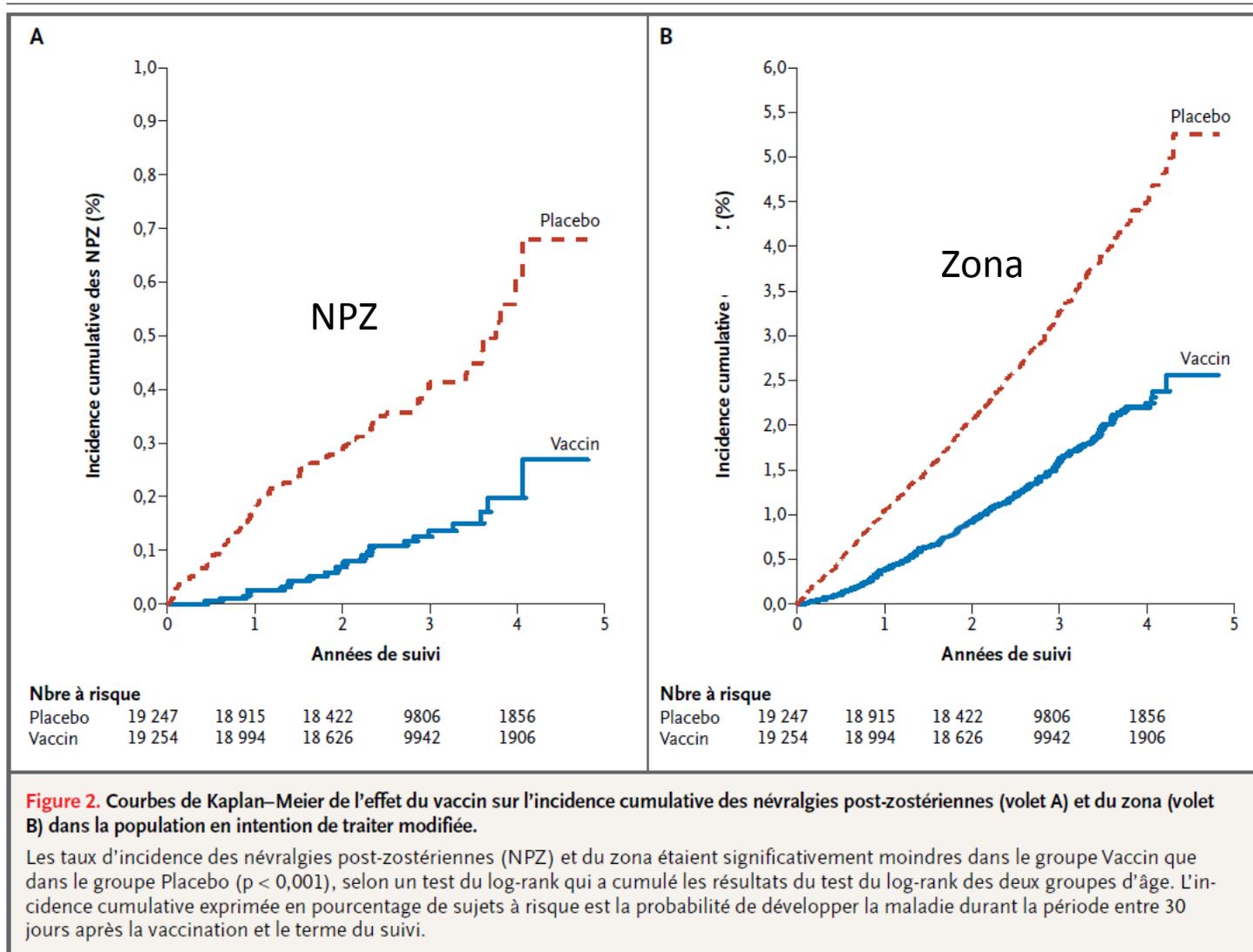
- âge
- l'existence de prodromes avant l'apparition de l'éruption et sa sévérité
- l'intensité de la douleur et son caractère neuropathique
- l'atteinte ophtalmologique
- les stress psychologiques
- maladies associées comme le diabète

Les données concernant l'efficacité du vaccin

- Les données chez les sujets âgés de 60 ans et plus reposent sur l'étude "SPS" (*Shingles Prevention Study*), multicentrique, randomisée versus placebo, en double insu, stratifiée sur l'âge (60-69 ans et ≥ 70 ans). Zostavax : 19270
Placebo : 19276
- Pour étudier la persistance à long terme de l'efficacité vaccinale, un sous groupe de sujets provenant de la SPS a été suivi dans deux études :
 - la STPS (« Short-term Persistence Substudy ») données recueillies 4 à 7 ans après la vaccination
 - la LTPS (« Long-term Persistence Substudy »). données recueillies entre 7 et 10 ans de suivi après la vaccination

SPS

- Médiane de 3,12 années de surveillance du zona.
- Au total, 957 cas confirmés de zona (315 dans le groupe Vaccin et 642 dans le groupe Placebo) et 107 cas de névralgies post zostériennes (27 parmi les sujets vaccinés et 80 parmi les sujets ayant reçu le placebo) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.
- L'utilisation du vaccin zona a réduit
 - l'impact du BOI du au zona de 61,1 % ($p < 0,001$),
 - réduit l'incidence des NPZ de 66,5 % ($p < 0,001$)
 - l'incidence du zona de 51,3 % ($p < 0,001$).



Les données de persistance de la protection montrent que l'efficacité vaccinale diminue avec le temps mais persiste près de 10 ans

Etude (Médiane de suivi)	N vaccinés	Age moyen dans l'entrée dans l'étude	SDZ % (IC95%)	Incidence du zona % (IC95%)	DPZ % (IC95%)
SPS	Zostavax : 19270 Placebo : 19276	69,4 ans	61 % (51 ; 69)	51% (44 ; 58)	67% (48 ; 79)
STPS (1,2 an)	Zostavax: 7320 Placebo: 6950	73,3 ans	50 % (14; 71)	40 % (18; 56)	60 % (-10; 87)
LTPS (3,9 ans)	Zostavax : 6867	74,5 ans	37% (27; 46)	21% (11; 30)	35% (9; 56)

SPS: Shingles Prevention Study
 STPS: Short-term Persistence Substudy
 LTPS : Long-term Persistence Substudy
 SDZ : Score de sévérité des douleurs associées au zona
 DPZ : Incidence des douleurs post zostériennes

↑
 Effet sur NPZ
 malgré Zona

Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy

Vicki A. Morrison,¹ Gary R. Johnson,² Kenneth E. Schmader,³ Myron J. Levin,⁴ Jane H. Zhang,² David J. Looney,⁵ Robert Betts,⁶ Larry Gelb,⁷ John C. Guatelli,⁵ Ruth Harbecke,⁵ Connie Pachucki,⁸ Susan Keay,⁹ Barbara Menzies,¹⁰ Marie R. Griffin,¹¹ Carol A. Kauffman,¹² Adriana Marques,¹³ John Toney,¹⁴ Kathy Boardman,¹⁵ Shu-Chih Su,¹⁶ Xiaoming Li,¹⁶ Ivan S. F. Chan,¹⁶ Janie Parrino,¹⁶ Paula Annunziato,¹⁶ and Michael N. Oxman⁵; for the Shingles Prevention Study Group^a

Clinical Infectious Diseases[®] 2015;60(6):900–9

Les données de persistance de la protection montrent que l'efficacité vaccinale diminue avec le temps mais persiste près de 10 ans

Etude (Médiane de suivi)	N vaccinés	Age moyen dans l'entrée dans l'étude	SDZ % (IC95%)	Incidence du zona % (IC95%)	DPZ % (IC95%)
SPS	Zostavax : 19270 Placebo : 19276	69,4 ans	61 % (51 ; 69)	51% (44 ; 58)	67% (48 ; 79)
STPS (1,2 an)	Zostavax: 7320 Placebo: 6950	73,3 ans	50 % (14; 71)	40 % (18; 56)	60 % (-10; 87)
LTPS (3,9 ans)	Zostavax : 6867	74,5 ans	37% (27; 46)	21% (11; 30)	35% (9; 56)

SPS: Shingles Prevention Study
 STPS: Short-term Persistence Substudy
 LTPS : Long-term Persistence Substudy
 SDZ : Score de sévérité des douleurs associées au zona
 DPZ : Incidence des douleurs post zostériennes

↑
 Effet sur NPZ
 malgré Zona

Profil de sécurité d'emploi du vaccin Zostavax®

- Données de tolérance de "SPS "
- Réactions au site d'injection bénignes et transitoires à type d'érythème (35,8 %), douleur (34,5 %) et gonflement (26,2 %).
- Manifestation systémique: 6,3 % des cas
 - (prédominance de céphalées, fièvre).
- 13,6 millions de doses vendues durant 6.5 ans de commercialisation dans le monde n'a pas révélé de risque potentiel concernant l'innocuité avec un taux de notifications de l'ordre de 85 cas/100 000 doses vaccinales et de 5,2 cas graves/100 000
 - (Eruption de type zona, douleur, rash et fièvre).

Contre-indication, précautions d'emploi

- **Le vaccin est contre-indiqué en cas**
 - **d'immunodépression avérée (VIH, lymphomes, leucémies, immunodépression...) ou de traitement immunosuppresseur en cours.**
 - **Tuberculose non traitée,**
 - **femme enceinte,**
 - **allergies aux composants du vaccin (incluant néomycine, gélatine)**
- **Le vaccin peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins vivants.**
- **Des doses d'entretien de corticoïdes, de methotrexate (<0.4 mg/Kg/sem), azathioprine (<3.0 mg/Kg/j), ou 6 mercaptopurine (<1.5 mg/Kg/j) , ne sont pas une contre-indication à la vaccination.**

Vaccins vivants et immunosuppresseurs

- En France: contre indication de tous les VVA (au moins 3 mois après l'arrêt du traitement, 6 mois pour Ritux).
- USA: patients avec un faible niveau d'immunodépression (MTX < 0.4 mg/kg/j, azathioprine < 3mg/kg/j, 6- mercaptopurine < 1.5 mg/kg/j): varicelle, zona.

Recommandations du CRI et de la SFR dans la PR



- Patients sous abatacept, anti-TNF ou Rituximab :

3. CI absolue aux vaccins vivants atténués

Si nécessité de vacciner :

- Arrêt de la biothérapie et des autres traitements
- Respecter au moins 5 demi-vies :

* Si absence de lymphopénie
ou baisse des IgM ou IgG

	Délais d'arrêt
Methotrexate	3 mois
Etanercept	2 à 3 semaines
Adalimumab	2 mois
Infliximab	2 mois
Rituximab	6 mois *
Abatacept	3 mois

- Reprise des traitements 2 à 4 semaines après.



Scan for Author
Audio Interview

Association Between Vaccination for Herpes Zoster and Risk of Herpes Zoster Infection Among Older Patients With Selected Immune-Mediated Diseases

Jie Zhang, PhD

Fenglong Xie, MS

Elizabeth Delzell, ScD

Yuan Chen, PhD

Context Based on limited data, the live attenuated herpes zoster (HZ) vaccine is contraindicated in patients taking anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapies or other biologics commonly used to treat immune-mediated diseases. The safety and effectiveness of the vaccine are unclear for these patients.

Conclusions Receipt of HZ vaccine was not associated with a short-term increase in HZ incidence among Medicare beneficiaries with selected immune-mediated diseases, including those exposed to biologics. The vaccine was associated with a lower HZ incidence over a median of 2 years of follow-up.

JAMA. 2012;308(1):43-49

www.jama.com

Among 633 patients exposed to biologics at the time of vaccination or within the subsequent 42 days, no case of HZ or varicella occurred. After multivariable adjustment, HZ vaccination was associated with a hazard ratio of 0.61 (95% CI, 0.52-0.71) for HZ risk after 42 days.

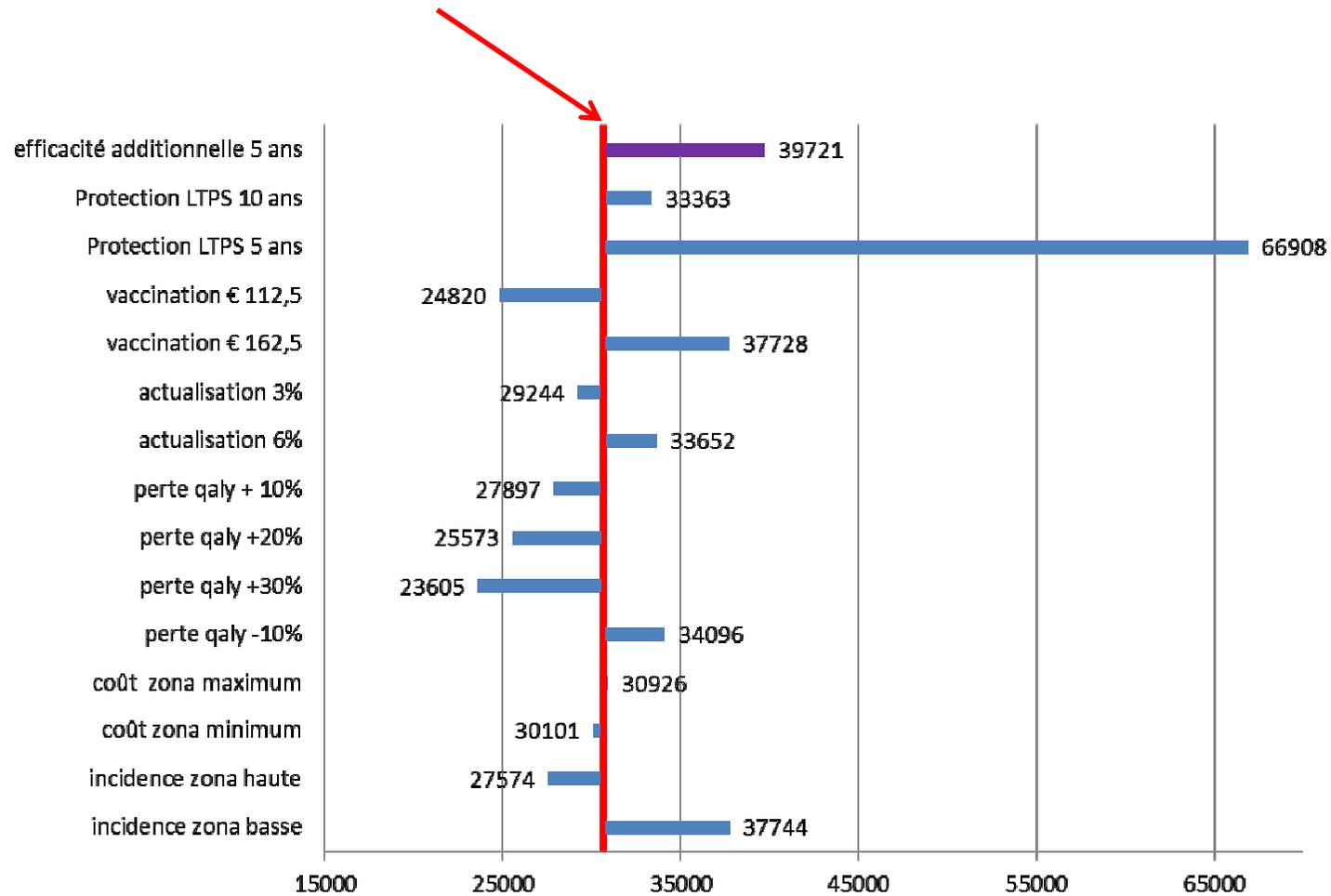
Evaluation médico-économique de la vaccination contre le zona en France

M Herida, E Belchior, Le Strat Y, I Bonmarin, D Levy-Bruhl

CTV, 12 septembre 2013

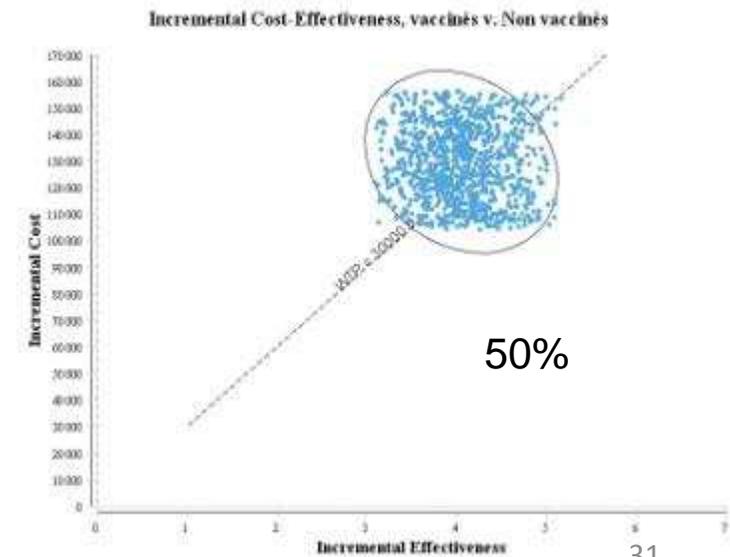
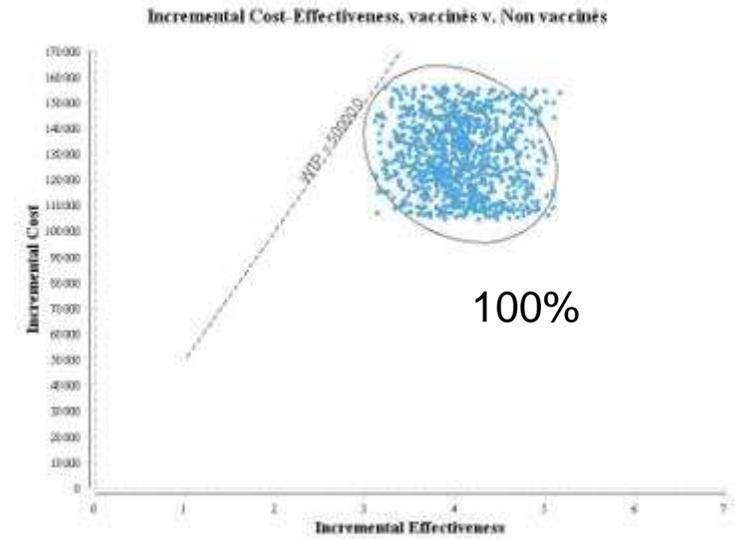
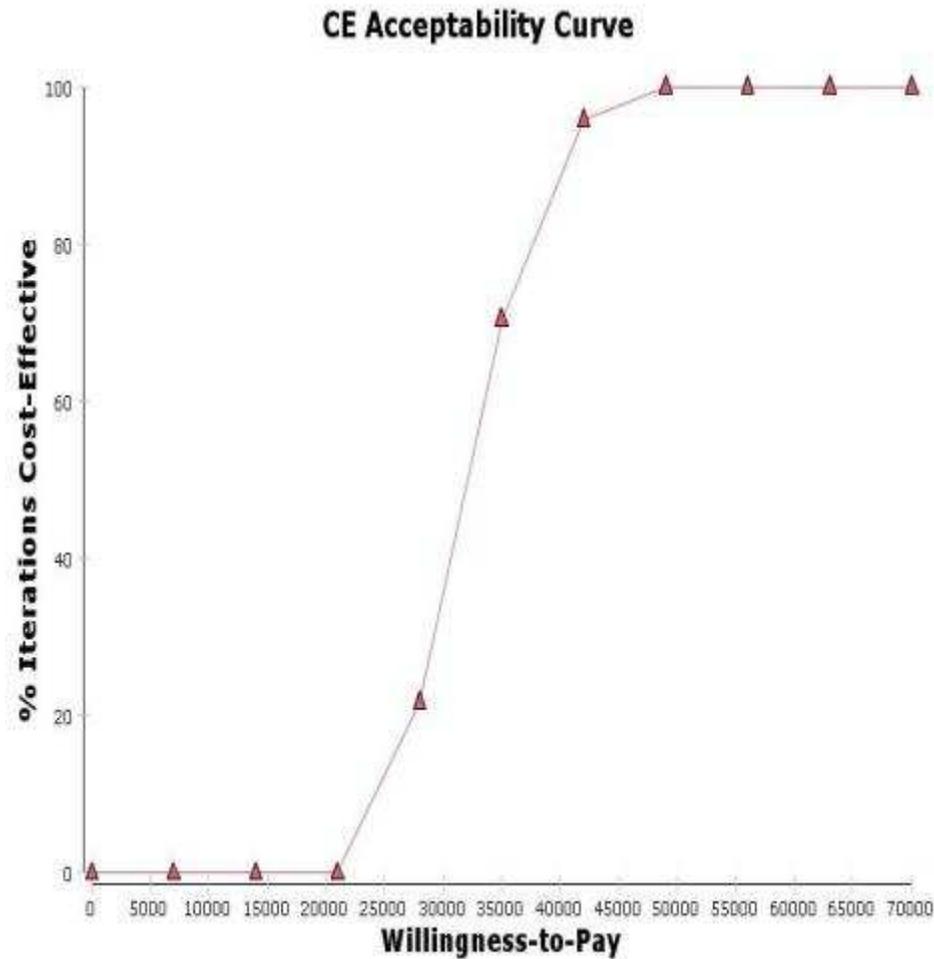
Résultats- cohorte 70 ans- scénario de base- sensibilité univariée

Ratio CE : 30 687 €/Q



L'ICER en analyse univariée est de 30 687 €/Qaly gagné

Résultats- cohorte 70 ans- analyse probabiliste- protection Modèle



Conclusion

- ICER en analyse univariée
 - (incremental cost-effectiveness ratio)
 - ✓ 60 ans : 54 450 €
 - ✓ 65 ans : 33 937 €
 - ✓ **70 ans : 30 687 €** → Stratégie de vaccination la plus coût-efficace
 - ✓ 75 ans : 32 815 €
- 100% simulations sous 50 000 € pour 65, 70 et 75 ans
- Paramètres les plus influents
 - ✓ la durée de protection vaccinale
 - ✓ le prix du vaccin
 - ✓ l'incidence du zona
- Principales limites de l'étude= incertitudes sur certaines valeurs utilisées dans le modèle

- Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande cette vaccination chez les adultes âgés de 65 à 74 ans avec un schéma vaccinal d'une seule dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal (soit jusqu'au 28 février 2017), les personnes âgées de 75 à 79 ans pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage
(<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390>).

Conclusion

- **Au total, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin zona a fait la preuve de sa capacité à réduire de façon significative le poids de la maladie, c'est-à-dire , de l'intensité des douleurs post-zostériennes (61,1%), de leur incidence (66,5%) et de l'incidence du zona (51,3%).**
- **Compte tenu des données de tolérance disponibles à ce jour, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin demeure satisfaisant. En outre, il n'existe à ce jour aucune alternative satisfaisante ni préventive, ni thérapeutique.**
- **Le ratio coût-efficacité paraît acceptable par rapport aux seuils généralement admis. Compte tenu du poids de la maladie et d'une meilleure efficacité de vaccination chez les sujets plus jeunes, le choix est de vacciner dès 65 ans.**
- **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 rattrapage limité à une année pour les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus selon l'AMM du vaccin : schéma vaccinal à une dose et contre indication chez les immunodéprimés.**
- **La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.**