



De la varicelle au zona, place des vaccinations

Odile Launay

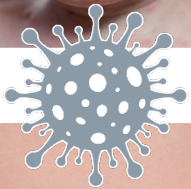
Lundi 27 novembre 2023

74èmes Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris

Déclaration d'intérêts 2019-2023

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, AstraZeneca, Moderna
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, Moderna
 - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur, AstraZeneca
- Intérêts indirects : aucun

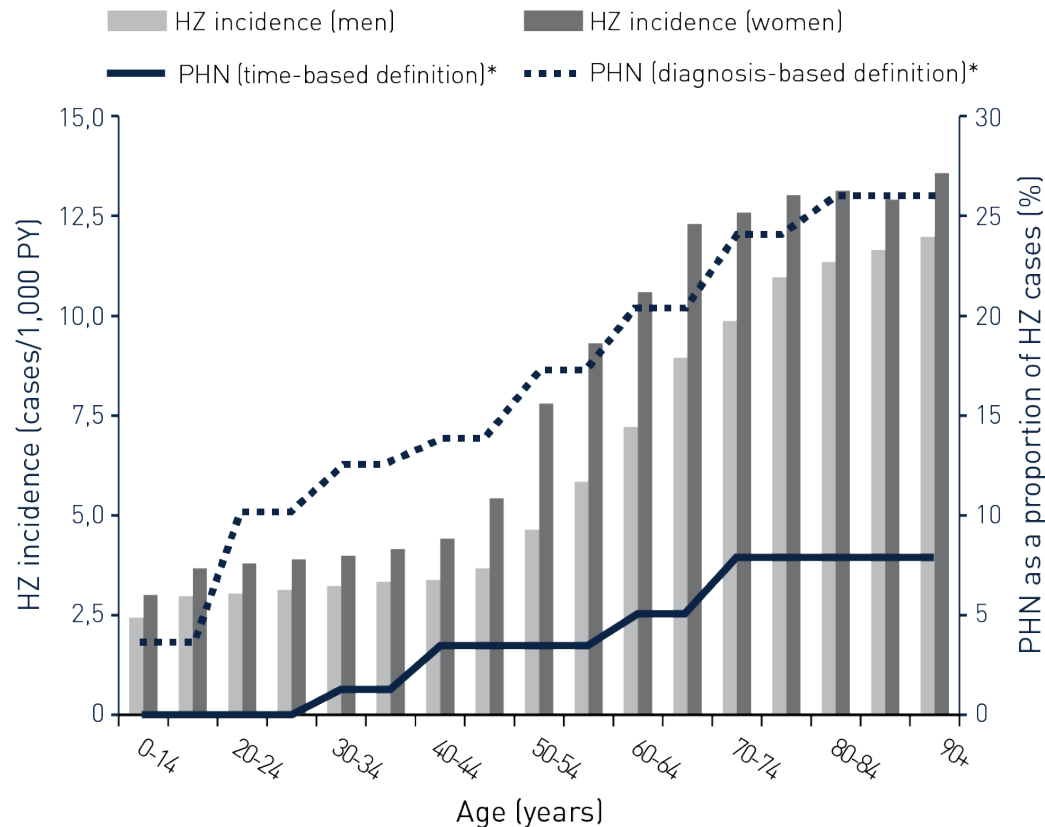
Virus de la varicelle zona



- Virus de la famille des herpes virus (HHV3)
- Responsable de la varicelle et du zona (réactivation)
- Environ 1 personne sur 3 développera un zona au cours de la vie
- Fréquence du zona plus élevée après 50 ans, chez la femme, le fumeur, si antécédents familiaux et en cas d'immunodépression

- Références: Zerboni, L., Sen, N., Oliver, S.L. & Arvin, A.M. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. Nature reviews. Microbiology 12, 197-210 (2014); Gershon, A.A. et al. Varicella zoster virus infection. Nature reviews. Disease primers 1, 15016 (2015); [3] Gershon, A.A. & Gershon, M.D. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. Clinical microbiology reviews 26, 728-743 (2013)

Epidémiologie du zona et des douleurs post zoostériennes



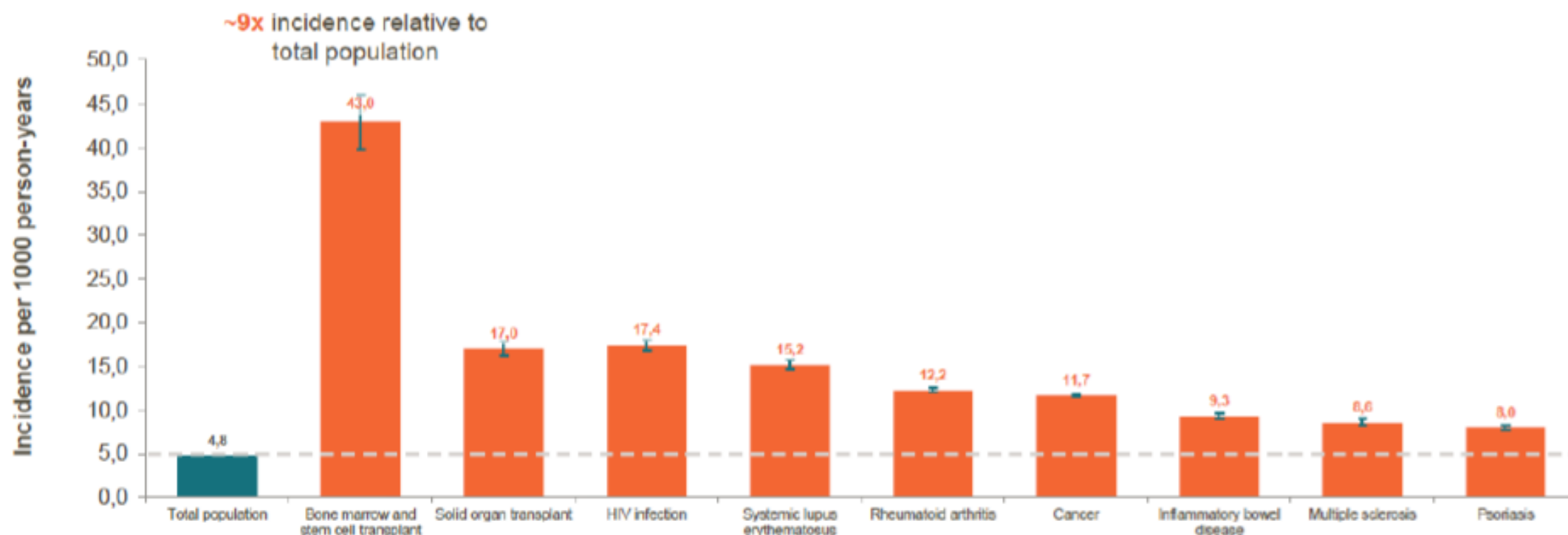
- Après l'âge de 50 ans, les douleurs post zoostériennes surviennent dans 3 - 26% des cas²
- Cher les ID: augmentation de 36% des douleurs post zoostériennes par rapport aux personnes immunocompetentes (18% chez les plus de 50 ans)³

* Time-based definition: Presence of a PHN diagnosis or PHN medication ≥ 3 months after the diagnosis of herpes zoster

Diagnosis-based definition: All herpes zoster cases with a PHN diagnostic coding, regardless of the time between this coding and the initial diagnosis of herpes zoster

[1] S2k-Leitlinie, Diagnostik und Therapie des Zoster und der Postzosterneuralgie, AWMF Registry no.: 013-023, 2019; S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ddg.14013>; [2] Graph modified after Ultsch B et al.: Project report: Modellierung von epidemiologischen und gesundheits-ökonomischen Effekten von Impfungen zur Prävention von Herpes zoster, RKI 2017; [3] Hillebrand, K., Bricout, H., Schulze-Rath, R., Schink, T. & Garbe, E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. J Infect 70, 178-186 (2015).

Incidence du zona chez l'adulte immunodéprimé



This graph has been independently created by GSK from data first published in Infection.

HIV=human immunodeficiency virus; IC=immunocompromised; YOA=years of age.

Etude américaine rétrospective, 51 M adultes, 3 bases de données 2005-2009

Chen SY, Infection 2014

Vaccin varicelle

- Vaccin vivant atténué
- Développé en 1974 (Japon) - souche d'un enfant de 3 ans (OKA)
- Souche atténuée par passages successifs sur cultures cellulaires

- Utilisation large aux USA depuis 1995
 - **Sécurité:**
 - réactions au site d'injection: 20 à 30%
 - syndrome grippal: 10-20%
 - éruption cutanée : 4-5%, 7-21 jours après vaccination
 - **Efficacité:**
 - > 95% toutes formes confondues,
 - > 98% contre les formes graves

- **Contre indications**
 - Immunodépression (héréditaire ou acquise)
 - Femmes enceintes

Vaccin varicelle

- Vaccin vivant atténué
- Développé en 1974 (Japon) - souche d'un enfant de 3 ans (OKA)
- Souche atténuée par passages successifs sur cultures cellulaires
- Utilisation large aux USA depuis 1995
 - **Sécurité:**
 - réactions au site d'injection: 20 à 30%
 - syndrome grippal: 10-20%
 - éruption cutanée : 4-5%, 7-21 jours après vaccination
 - **Efficacité:**
 - > 95% toutes formes confondues,
 - > 98% contre les formes graves
- **Contre indications**
 - Immunodépression (héréditaire ou acquise)
 - Femmes enceintes
- **VARIVAX[®] (Sanofi)**
 - AMM à partir de l'âge de 9 mois
 - Schéma 2 doses:
 - > 12 mois ans: intervalle de 4-9 semaines,
 - 9-12 mois: intervalle minimum 3 mois)
- **VARILRIX[®] (GSK)**
 - AMM à partir de l'âge de 9 mois
 - Schéma 2 doses
 - Intervalle d'au moins 6 semaines (au moins 3 mois chez le nourrisson entre 9 et 11 mois)

Risque vaccination varicelle durant la grossesse

Varicella Vaccine Exposure during Pregnancy: Data from 10 Years of the Pregnancy Registry

Eileen Wilson,¹ Mary Ann Goss,¹ Mona Marin,² Kristine E. Shields,¹ Jane F. Seward,² Sonja A. Rasmussen,³ and Robert G. Sharrar¹

S178 • JID 2008:197 (Suppl 2) • Wilson et al.

Exposure period	Exposed live births, no. (%)	Congenital varicella syndrome		Birth defect	
		No.	Rate (95% CI), %	No.	Rate (95% CI), %
High risk (first or second trimester)	82 (64)	0	0 (0–10.7)	3	3.7 (0.8–10.7)
Medium risk (third trimester or within 1 month before LMP)	24 (18)	0	0 (0–36.5)	0	0 (0–36.5)
Low risk (>1 month before LMP)	25 (19)	0	0 (0–35.0)	0	0 (0–35.0)
Total	131 (100)	0	0 (0–6.7)	3	2.3 (0.5–6.7)

- Pas de risque de varicelle congénitale
- Pas d'impact sur l'issue de grossesse
- *Vaccin contre indiquée chez la femme enceinte .La grossesse doit être évité dans le mois suivant la vaccination MAIS pas d'indication a une ITG en cas d'administration par erreur a une femme enceinte et pas d'indication à la mise en place d'un contraception avant vaccination*

Immunodépression et maladie vaccinale VZV

- Cas clinique d'un enfant de 4 ans
- LAL en rémission depuis 5 mois en traitement de « ré-induction »
- 32 jours après vaccination varicelle tableau d'infection généralisée conduisant au décès
- Prélèvements + souche vaccinale OKA

Schrauder A, et al, Lancet 2007;369:1232

Immunodépression et maladie vaccinale VZV

- Cas clinique d'une enfant de 4 ans
- LAL en rémission depuis 5 mois en traitement de « ré-induction »
- 32 jours après vaccination varicelle tableau d'infection généralisée conduisant au décès
- Prélèvements + souche vaccinale OKA

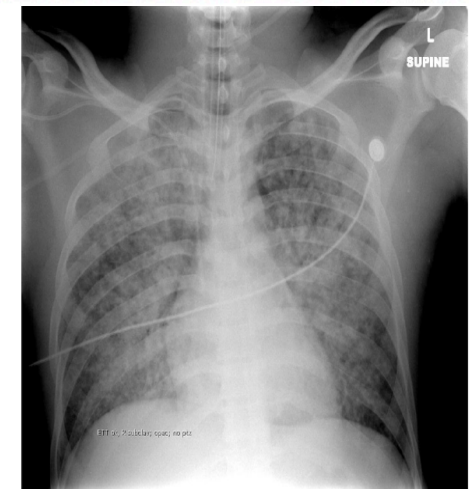
- Homme de 23 ans
- Tableau de varicelle grave 30 j après la 1^{ère} dose de vaccin contre la varicelle*
- Atteinte pulmonaire, hépatique avec troubles de la coagulation et choc
- Prélèvements + souche vaccinale OKA et primo infection VIH

Schrauder A, et al, Lancet 2007;369:1232

Case Report

Disseminated vaccine-strain varicella as initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome: A case report and review of the literature

Ryan C. Maves^{a,b,c,*}, Michael S. Tripp^{a,c}, Trevor G. Dell^d, Jason W. Bennett^{d,e}, Ismael S. Ahluwalia^{d,f}, Cindy Tamminea^{a,g}, James C. Baldwin^h, Claris Rivera Starr^h



Maves RC et al. J Clin Virol. 2014;59(1):63-6.

Vaccination varicelle :

Recommandations vaccinales françaises 2023

- **Pas de vaccination varicelle généralisée chez le nourrisson**
- Vaccination des **personnes de 12-18 ans sans ATCD varicelle ou histoire douteuse** (sérologie facultative)
- **Adulte ≥ 18 ans sans ATCD varicelle:**
 - Professionnels de santé (sérologie négative)
 - Professionnels en contact avec la petite enfance (crèches...) (sérologie négative)
 - Femme en âge de procréer ou dans les suites 1ère grossesse (contrôle sérologique facultatif)
- Entourage des personnes immunodéprimés sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative
- Enfants candidats receveurs, dans les 6 mois précédant la greffe d'organe solide, sans antécédent de varicelle ou histoire douteuse, avec surveillance du taux d'anticorps après la greffe
- **Post exposition: à partir de 12 ans** : vaccination dans les 3 jours suivant un contact (contrôle sérologique facultatif)
- **2 doses avec un intervalle d'au moins 1 mois (voir selon le vaccin)**
- **En cas de rash post-vaccinal:** éviter tout contact avec des immunodéprimés pendant 10 jours

Vaccin varicelle post exposition



**Guide pour l'immunisation
en post-exposition
Vaccination et
immunoglobulines**

19 février 2016

- Réponse immunitaire post vaccinale en 5-7 jours
- Incubation de la varicelle : 10 à 21 jours (14 jours en moyenne)
- Efficacité de la vaccination post exposition au VZV
 - 90 % dans les trois jours suivant l'exposition,
 - près de 70 % dans un délai de cinq jours

Vaccination contre le zona

- Objectif de la vaccination : prévention du zona et des douleurs post-zoostériennes
- 2 vaccins:
 - un vaccin vivant atténué : Zostavax
 - AMM chez le sujet de plus de 50 ans
 - efficacité de l'ordre de 50% sur la prévention du zona et 70% sur la prévention des douleurs post zoostériennes
 - recommandé en France depuis 2014 à l'âge de 65 ans, rattrapage jusqu'à 74 ans, CV très faible
 - un vaccin sous unitaire adjuvanté: Shingrix
 - vaccin autorisé en Europe depuis le 21 mars 2018 chez les personnes âgées de 50 et plus,
 - AMM depuis 2020 chez les sujets de plus de 18 ans immunodéprimés
 - Initialement disponible en Allemagne, puis dans différents pays européens

Vaccin sous unitaire contre le zona et les névralgies post-zoostériennes

Populations cibles :

- adultes âgés de 50 ans et plus
- les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.

2 doses (2-6 mois d'écart)

Protéine recombinante
Glycoprotéine E (gE)
du VZV

Réponse immunitaire
spécifique



Glycoprotéine E:

- cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

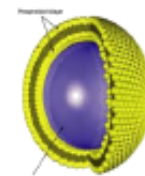
Système Adjuvant
AS01_B

Améliore la réponse
immunitaire de l'antigène

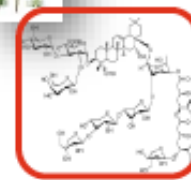
MPL



Liposome



Saponine QS21



- induit une forte réponse cellulaire (T CD4+) et humorale

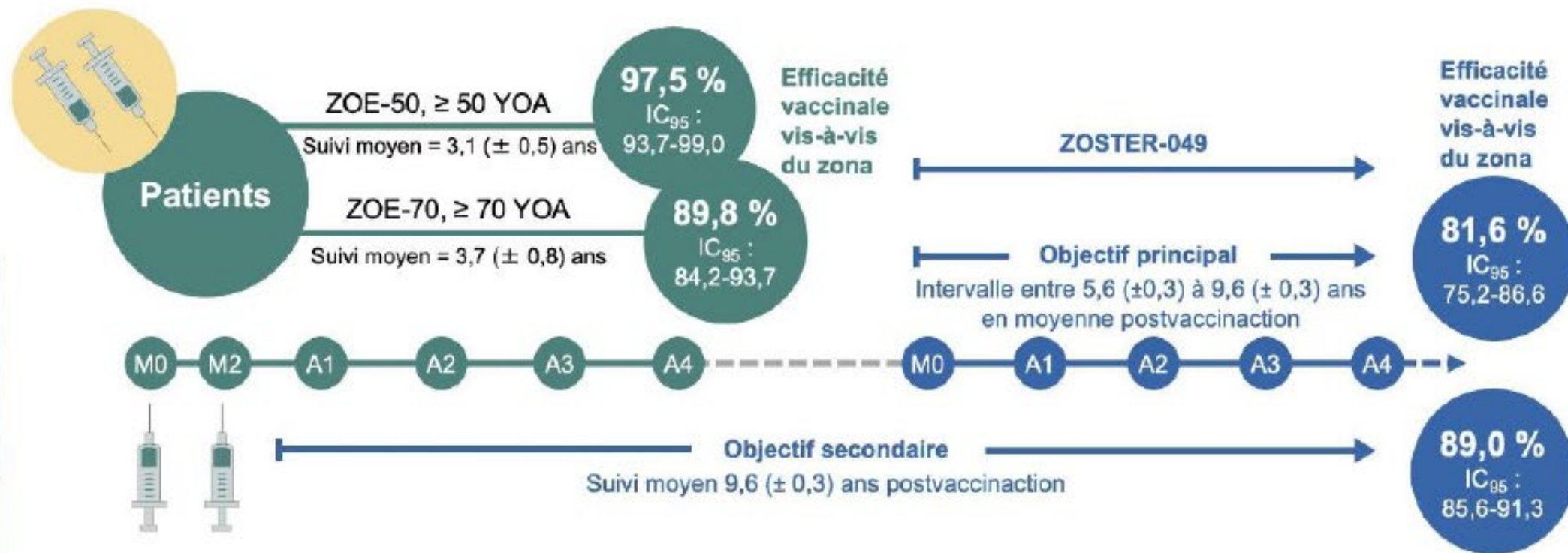
Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

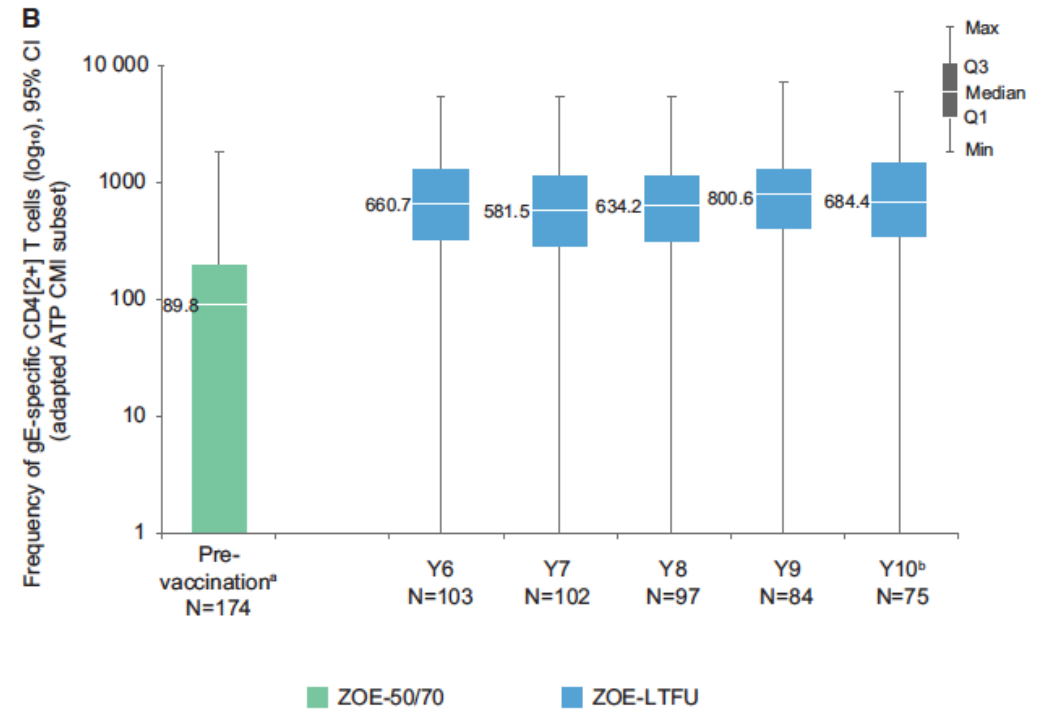
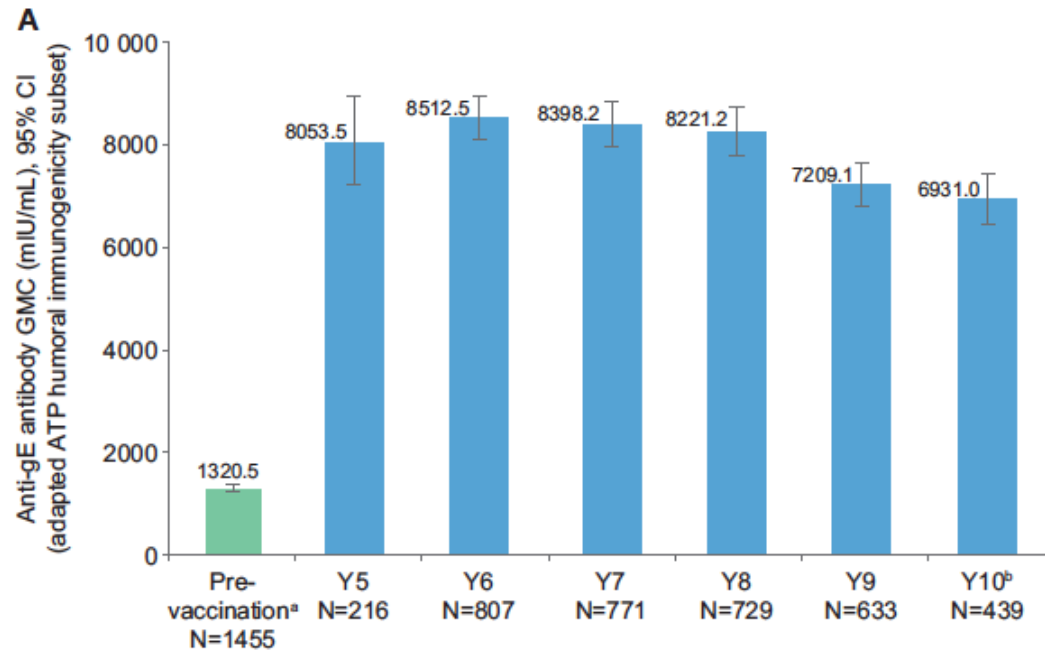
Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy [†] % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period [‡] person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period [‡] person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
Total vaccinated cohort									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>
Reactogenicity subgroup	4460		4466	
Within 30 days after vaccination				
Unsolicited report of adverse event	1308	29.3 (28.0–30.7)	1226	27.5 (26.1–28.8)
Grade 3 unsolicited report of adverse event†	208	4.7 (4.1–5.3)	151	3.4 (2.9–4.0)
Within 7 days after vaccination				
Solicited or unsolicited report of adverse event	3765	84.4 (83.3–85.5)	1689	37.8 (36.4–39.3)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event†	760	17.0 (15.9–18.2)	145	3.2 (2.7–3.8)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event related to vaccination	694	15.6 (14.5–16.7)	83	1.9 (1.5–2.3)
Solicited report of injection-site reaction	3571/4382	81.5 (80.3–82.6)	522/4377	11.9 (11.0–12.9)
Pain	3464/4382	79.1 (77.8–80.2)	490/4377	11.2 (10.3–12.2)
Redness	1664/4382	38.0 (36.5–39.4)	59/4377	1.3 (1.0–1.7)
Swelling	1153/4382	26.3 (25.0–27.6)	46/4377	1.1 (0.8–1.4)
Grade 3 solicited report of injection-site reaction†	417/4382	9.5 (8.7–10.4)	16/4377	0.4 (0.2–0.6)
Solicited report of systemic reaction	2894/4375	66.1 (64.7–67.6)	1293/4378	29.5 (28.2–30.9)
Myalgia	2025/4375	46.3 (44.8–47.8)	530/4378	12.1 (11.2–13.1)
Fatigue	2008/4375	45.9 (44.4–47.4)	728/4378	16.6 (15.5–17.8)
Headache	1716/4375	39.2 (37.8–40.7)	700/4378	16.0 (14.9–17.1)
Shivering	1232/4375	28.2 (26.8–29.5)	259/4378	5.9 (5.2–6.7)
Fever	939/4375	21.5 (20.3–22.7)	132/4378	3.0 (2.5–3.6)

Suivi long terme: maintien de l'efficacité à 10 ans



Persistence à 10 ans de l'immunité humorale et cellulaire induite par le vaccin zona sous unitaire



Développement clinique chez les adultes immunodéprimés



HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)
People living with HIV¹



AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (aHSCT)
Post-autologous²



HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES
While on immunosuppressive chemotherapy³



RENAL TRANSPLANTS
Post-renal transplant⁴





SOLID TUMOUR
Solid tumour malignancies while on immunosuppressive chemotherapy⁵

Trial	Zoster-015*	Zoster-002	Zoster-039	Zoster-041	Zoster-028
Phases	Phase 1/2a (N=123)	Phase 3 (N=1,846)	Phase 3 (N=562)	Phase 3 (N=264)	Phase 2/3 (N=232)
Trial type	Placebo controlled, ≥18 years of age				
Primary endpoints	Immunogenicity/ Safety	Efficacy	Immunogenicit y/ safety†	Immunogenicity/safety	
Dose timeline	Month 0, 2, 6 (3 doses)	Month 0, 1–2			

*Prior to the phase 3 programme, RZV was studied in a phase 1/2a trial in HIV patients; †Efficacy was evaluated in a post-hoc analysis³
aHSCT, autologous hematopoietic stem cell transplant; HIV, human immunodeficiency virus; IC, immunocompromised

1. Berkowitz EM, et al. J Infect Dis 2015;211:1279–87; 2. Bastidas A, et al. JAMA 2019;322:123–33; 3. Dagnew AF, et al. Lancet Infect Dis 2019;19:988–1000; 4. Vink P, et al. Clin Infect Dis 2020;70:181–90; 5. Vink P, et al. Cancer 2019;125:1301–12

Résultats d'efficacité vaccinale chez les immunodéprimés

	RZV			Placebo			VE (95% CI)	Median follow-up
	N	n	HZ Incidence Rate (per 1000 person-years)	N	n	HZ Incidence Rate (per 1000 person-years)		
 auHSCT ^{1,2}	870	49	30	851	135	94.3	68.2 (55.6, 77.5)	21 months
18-49	213	9	21.5	212	29	76	71.8 (38.7, 88.3)	
≥50	657	40	33	639	106	100.9	67.3 (52.6, 77.9)	
PHN	870	1	0.5	851	9	4.9	89.3 (22.5, 99.8)	
								
HM ^{3*}	259	2	8.5	256	14	66.2	87.2 (44.3, 98.6)	11 months

*Efficacy was evaluated in a post-hoc analysis.

1. Bastidas et al. *JAMA*. 2019; 322(2):123-133.

2. Data on File, ZOSTER-002 Clinical study report. Available on <https://www.gsk-studyregister.com/study/115523>

3. Dagnew AF, et al. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000.

Vaccin contre le zona: recommandations américaines (ACIP)

Recommendations for the use of herpes zoster vaccines

In **October 2017**, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) made the following three recommendations:

- Recombinant zoster vaccine (RZV) is recommended for the prevention of herpes zoster and related complications for **immunocompetent adults aged ≥ 50 years**.
- RZV is recommended for the prevention of herpes zoster and related complications for immunocompetent adults **who previously received zoster vaccine live (ZVL)**.
- RZV is preferred over ZVL for the prevention of herpes zoster and related complications.

These recommendations serve as a supplement to the existing recommendations for the use of ZVL in immunocompetent adults aged ≥ 60 years

- In **October 2021**, the Advisory Committee on Immunization Practices recommended 2 RZV doses for **prevention of herpes zoster and related complications in immunodeficient or immunosuppressed adults aged ≥ 19 years**

When possible, patients should be vaccinated **before becoming immunosuppressed**.

Otherwise, providers should consider timing vaccination when the immune response is likely to be most robust (i.e., during periods of lower immunosuppression and stable disease)

Vaccination contre le zona: recommandations françaises

- Vaccination zona par le vaccin vivant atténué recommandée en France depuis 2014
 - âge de 65 ans, rattrapage jusqu'à 75 ans
 - remboursement 30%
 - couverture vaccinale très faible 1%
 - Vaccin contre-indiqué chez les ID
- Vaccin zona recombinant:
 - disponible en pharmacie depuis septembre 2023, non remboursé
 - recommandations HAS en attente (fin 2023)
 - remboursement espéré pour 2024?

Vaccinations varicella zona: conclusions et perspectives

- En 2023 pas de vaccination varicelle généralisée en France
- Vaccination zona recommandée en France depuis 2014 mais peu connue et couverture vaccinale très faible
- Recommandations à venir pour le vaccin zona recombinant:
 - en population générale: âge?
 - chez l'immunodéprimés à partir de l'âge de 18 ans