

Vaccin VZV-Vaccin Zona Données actuelles

Odile Launay

Paris, 26 novembre 2014

Liens d'intérêt

- **Participation à des groupes de travail:** sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio : pas de rémunération
- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques:** GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- **Autres :**
 - investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance
 - coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (REIVAC)
 - **vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique)**

Vaccin varicelle

- **vaccin vivant atténué**: souche Oka, isolée d'un enfant et atténuée par passage séquentiel sur culture cellulaire

11 passages

34°C

fibro. hum.

12

37°C

cell. cobaye

5

37°C

fibro. hum.diploïdes

- produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)
- **2 vaccins** disponibles en France:
 - Varivax[®] (sanofi pasteur MSD)
 - Varilrix[®] (GlaxoSmithKline)

Indications

- « VARILRIX est indiqué chez les sujets à **partir de 12 mois** pour la prévention de la varicelle.
- VARILRIX peut aussi être administré aux **sujets "réceptifs" exposés** à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination **jusqu'à 5 jours** après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection.
- VARILRIX doit être utilisé **selon les recommandations officielles applicables.** »
- VARIVAX peut être administré aux nourrissons à **partir de l'âge de 9 mois** dans certaines circonstances telles que conformément au calendrier vaccinal national ou lors de situations épidémiques.

Vaccin varicelle : qui vacciner?

Recommandations françaises 2014 (1)

- La vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est pas recommandée dans une perspective de santé publique
- La vaccination contre la varicelle est **recommandée pour** :
 - les *adolescents âgés de 12 à 18 ans* n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
 - les *femmes en âge de procréer*, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;
 - les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse ;
 - les *adolescents à partir de 12 ans et les adultes exposés à la varicelle, immunocompétents* sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption ;

Vaccin varicelle : qui vacciner?

Recommandations françaises 2014 (2)

- La vaccination contre la varicelle est **recommandée pour** :
 - Toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, *en contact étroit avec des personnes immunodéprimées* (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours) ;
 - *les enfants candidats receveurs*, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, (avec deux doses à au moins un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).
- La vaccination contre la varicelle est **contre-indiquée pendant la grossesse**. Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

Vaccin varicelle : qui vacciner?

Recommandations françaises 2014 (3)

- Le HCSP recommande également la vaccination contre la varicelle pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les *professions* suivantes :
 - professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;
 - professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut, déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynéco obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie)

Vaccin varicelle : comment vacciner?

- Schéma vaccinal recommandé : deux doses espacées de 4 à 8 semaines (Varivax[®]) ou de 6 à 10 semaines (Varlirix[®])
- **En cas d'éruption cutanée post-vaccinale généralisée** : éviction de 10 jours pour les professionnels et éviter les contacts avec les immunodéprimés

Vaccination varicelle en post exposition

- Etude de cohorte prospective menée en Espagne, chez des sujets n'ayant pas d'antécédent de varicelle ni de vaccination contre la varicelle
- Objectif : évaluer l'efficacité en conditions réelles d'utilisation des vaccins contre la varicelle en post-exposition
- Résultats comparés à ceux d'une cohorte historique de sujets non vaccinés après contact du virus, taux d'attaque de la varicelle de 87%
- Efficacité protectrice: taux d'attaque chez les sujets ayant reçu le vaccin rapporté à celui chez les sujets non vaccinés.
- Les sujets âgés de moins de 13 ans (n=21/67) recevaient une seule dose de vaccin. Ceux âgés de 13 ans et plus (n=46/67) recevaient 2 doses de vaccin à 1 mois d'intervalle.
- Au total, sur les 67 sujets vaccinés dans les 5 jours suivant leur exposition au virus (dont 49 dans les 3 jours), vingt-deux (32,8%) ont développé une varicelle.
- L'efficacité de cette vaccination : 62,3% (CI95% : 47,8 – 74,9).

Brotons M. et al. Effectiveness of Varicella Vaccines as Postexposure Prophylaxis. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:10-13.

Vaccin varicelle et immunodéprimés

- **La vaccination varicelle**

- peut être réalisée en cas de déficit de l'immunité humorale
- **contre-indiquée en cas de déficit de l'immunité cellulaire**
- **si possible vacciner avant la mise en route du traitement immunosuppresseur**

- **Cas particuliers:**

1. **Infection par le VIH**

- enfants < 8 ans, CD4 > 15% : données d'immunogénicité, vaccination par 2 doses à 3 mois d'intervalle
- grands enfants et adultes infectés par le VIH: pas de donnée.
A discuter seulement si CD4 > 200/mm³ et > 15%.

2. **Corticothérapie:** vaccin possible si corticothérapie < 10mg/jour ou corticothérapie inhalée, dans les autres cas délai minimum d'1 mois pour vacciner

+++ *Traitement par acyclovir IV en cas de rash post vaccinal*

3. **En cas de chimiothérapie** attendre au moins 6 mois après l'arrêt pour vacciner

Immunodéprimé et maladie vaccinale VZV

- Cas clinique d' une enfant de 4 ans
- LAL en rémission depuis 5 mois en traitement de « re-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



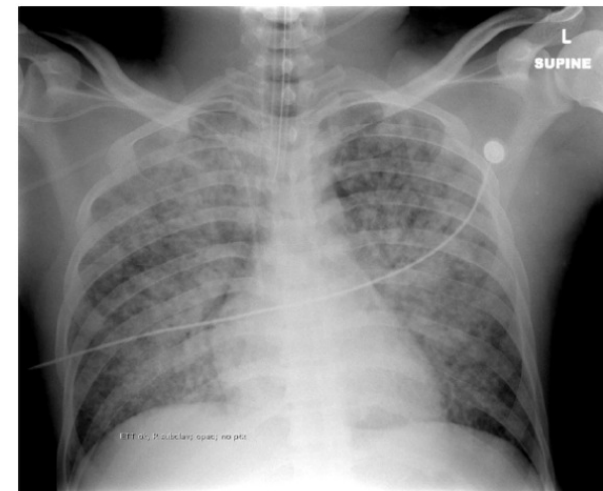
Case Report

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}, Jaspal S. Ahluwalia^{d,f}, Cindy Tamminga^{a,g}, James C. Baldwin^h, Claris Rivera Starr^h, Michael D. Grinkemeyer^h, Michael P. Dempsey^{a,h}

- Homme de 23 ans
- Tableau de varicelle grave 30 j après la 1ere dose de Varivax
- Atteinte pulmonaire, hépatique avec troubles de la coagulation et choc
- Prélèvements + souche vaccinale OKA et VIH +



Vaccin contre le zona: Zostavax[®]

- Vaccin vivant atténué développé par Merck
- 1 injection sous-cutanée 0,5 ml de la souche VVZ Oka/ Merck ≥ 18700 PFU* (14 fois plus que vaccin varicelle)
- Efficacité sur l'incidence
 - du zona
 - des névralgies post-zoostériennes

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

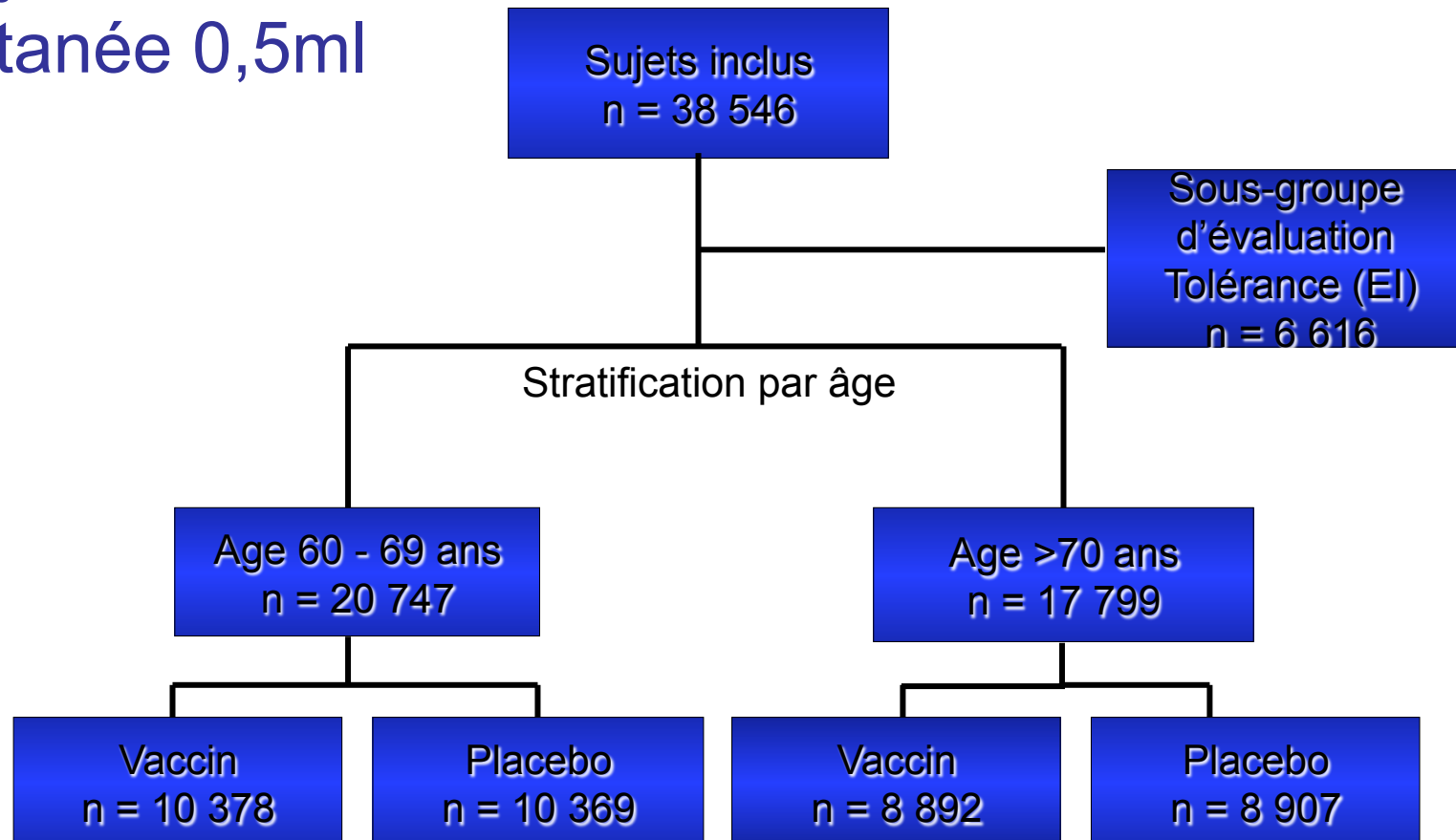
JUNE 2, 2005

VOL. 352 NO. 22

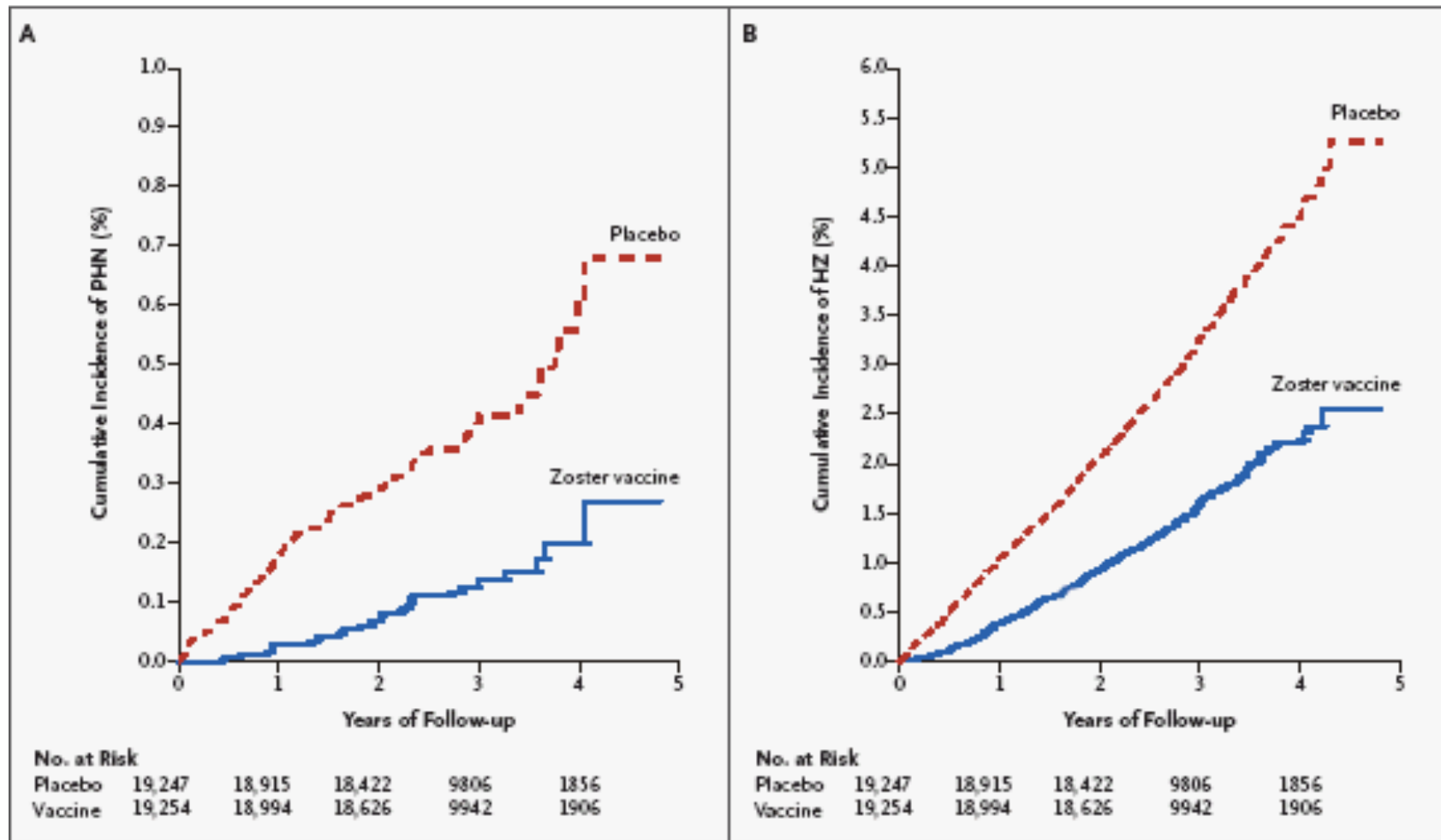
A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic
Neuralgia in Older Adults

M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, M.S., K.E. Schmader, M.D., S.E. Straus, M.D., L.D. Gelb, M.D.,

Zostavax[®]
1 injection sous-
cutanée 0,5ml



Incidence cumulée des NPZ (A) et du zona (B)



bo recipients) were included in the efficacy analysis. The use of the zoster vaccine reduced the burden of illness due to herpes zoster by 61.1 percent ($P < 0.001$), reduced the incidence of postherpetic neuralgia by 66.5 percent ($P < 0.001$), and reduced the incidence of herpes zoster by 51.3 percent ($P < 0.001$). Reactions at the injection site were more frequent among vaccine recipients but were generally mild.

Principaux résultats de l'essai SPS (Shingle Prevention Study)

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)

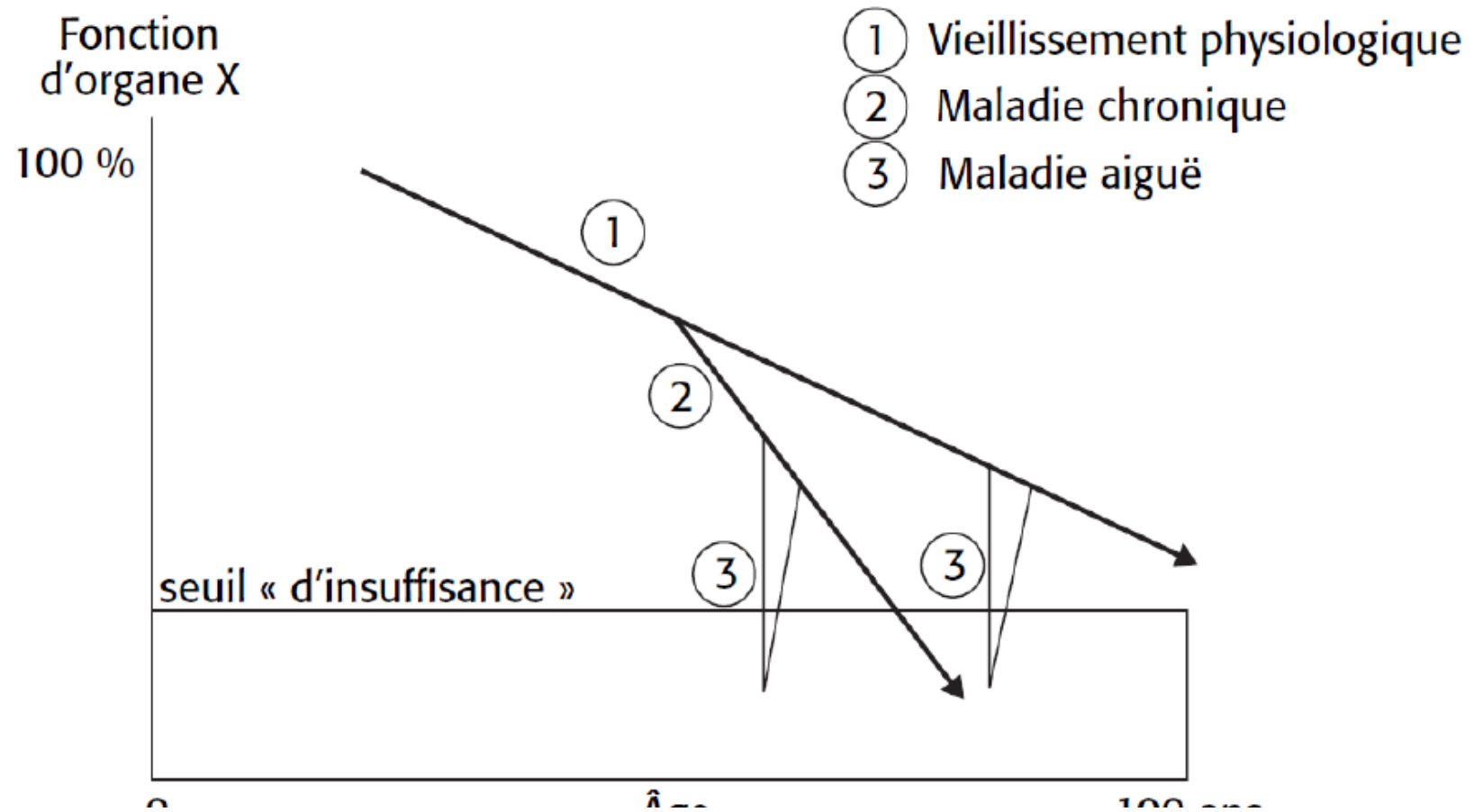
*IC= *intervalle de confiance à 95%*

Données de persistance de la protection

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Données de l'étude pivot SPS (environ 3 ans de suivi)			
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)
Données de l'étude LTPS (après 10 ans de suivi)			
60-69 ans	20,2 (6,7-32,2)	32,5 (16,6-45,4)	17,1 (-31,0-50,9)
70 ans et plus	22,4 (6,0-36,6)	42,5 (27,5-54,4)	49,7 (15,6-72,5)

*IC= intervalle de confiance à 95%

Concept de décompensation et de fragilité



Bouchon J-P. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. Revue du praticien 1984; 34: 888.

Zostavax[®]

Indications

- **2006: AMM Européenne/US** : Prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets immunocompétents de 60 ans ou plus, forme congelée
- **2007:** AMM pour le vaccin réfrigéré et extension aux personnes de 50 ans ou plus
- **2008:** administration possible après un antécédent de zona
- **2012:** administration possible en cas de traitement par corticostéroïdes à faible dose

AVIS

**relatif à la vaccination des adultes contre le zona
avec le vaccin Zostavax®**

25 octobre 2013

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 schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Ce vaccin vivant, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.

Zostavax[®]

**Commission de la transparence
Avis 15 octobre 2014**

- SMR modéré
- ASMR mineure (IV)
- Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
- Taux de remboursement proposé: 30%
- Prix en attente

Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study

Sinéad M. Langan^{1*}, Liam Smeeth¹, David J. Margolis², Sara L. Thomas¹

- Cohorte de 766 330 personnes 65 ans et plus issue de Medicare
- Couverture vaccinale: 3,9% (0,3% chez les « black » et 0,6% en cas de faible niveau de revenu)
- EV ajustée sur la survenue de zona: 0,48 (IC95%: 0,39-0,56)
- Chez les immunodéprimés: 0,37 (IC95%: 0,06-0,58)
- EV contre les douleurs post zoostériennes: 0,59 (IC95%: 0,21-0,79)

Vaccin zona Perspectives

MAJOR ARTICLE

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

Sinéad M. Langan,^a Caroline Minassian,^a Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

Clinical Infectious Diseases 2014;58(11):1497–503

Neurology[®]

**Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: A retrospective cohort study in the
UK**

Judith Breuer, Maud Pacou, Aline Gautier, et al.

Neurology 2014;83:e27–e33

DOI 10.1212/WNL.0000000000000584

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

Sinéad M. Langan,^a Caroline Minassian,^a Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

Table 2. Age-Adjusted Incidence Ratios for Stroke in Risk Periods Following Zoster

Outcome and Risk Period	No. of Cases	IR ^a (95% CI)
Stroke (all types)	6584	
Risk period after zoster		
1–4 wk	90	1.63 (1.32–2.02)
5–12 wk	149	1.42 (1.21–1.68)
13–26 wk	215	1.23 (1.07–1.42)
27–52 wk	303	0.99 (.88–1.12)

Vaccin zona

Perspectives

- **2 vaccins en développement**

- un vaccin inactivé par radiation gamma (MSD) développé spécifiquement pour les immunodéprimés (infectiosité résiduelle $< 0,1$ PFU/dose)

- un vaccin sous unitaire (GSK) développé chez les personnes de plus de 50 ans et dans différentes populations de pts immunodéprimés.

Conclusion

- **Vaccin varicelle:**

- pas de vaccination généralisée mais vaccination ciblée et en post exposition++

- risque de maladie vaccinale chez l'immunodéprimé

- utiliser les autres moyens de prévention:

- vaccination de l'entourage et du personnel soignant non immun+++

- administration des IgIV spécifiques Varitect® 1 ml (25 UI)/kg

- IV dans les 4 jours ou valaciclovir 1g x 3/J pendant 15jours si > 4j

- **Vaccin zona:**

- vaccin prochainement disponible en France

- utilisation des l'âge de 65 ans (possible avec la grippe)

- contre indiqué en cas d'immunodépression mais possible en cas de faible corticothérapie