

Vaccin zona sous-unitaire et immunodéprimés

Caroline Quach-Thanh, OQ MD MSc FRCPC FCAHS
Professeure titulaire, Faculté de médecine
CHU Sainte-Justine, Université de Montréal

*Journée du groupe Vaccination-Prévention de la SPILF
14 mai 2024*

Au CHU Sainte-Justine

on a le
Sens
de la
famille



Déclarations d'intérêt

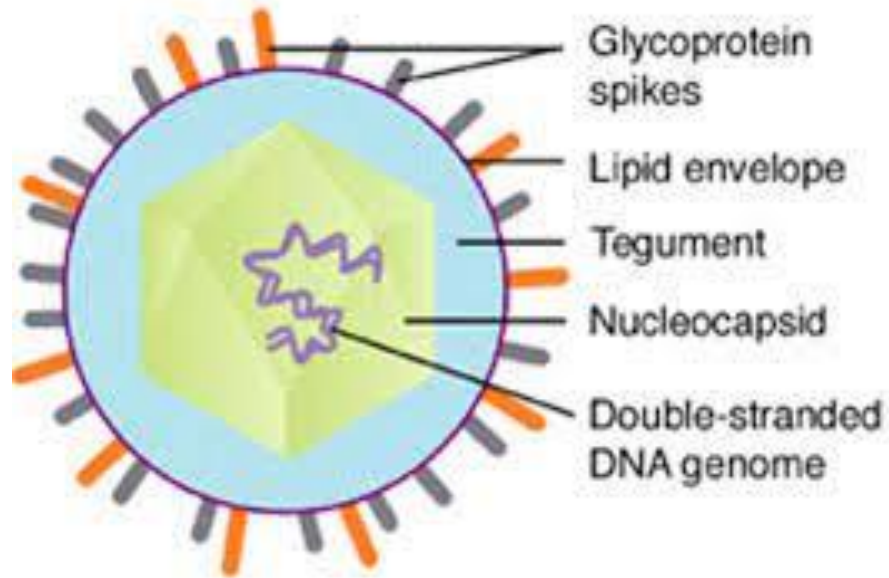
- Présidente, Comité sur l'immunisation du Québec (2015-2018, 2021-).
- Présidente, Comité consultatif national de l'immunisation (2017-2021)

Objectifs

A la fin de la session, les participants seront en mesure de:

1. Discuter du fardeau du zona dans les populations immunodéprimées
2. Discuter de l'efficacité, innocuité et immunogénicité du vaccin zona sous-unitaire dans les populations immunodéprimées

Virus varicella zoster



- Virus ADN double brin
- Transport axonal centripète
- ADN circulaire viral persiste dans les neurones de la racine dorsale et ganglions des nerfs crâniens
- Réactivation associée à la baisse de l'immunité cellulaire

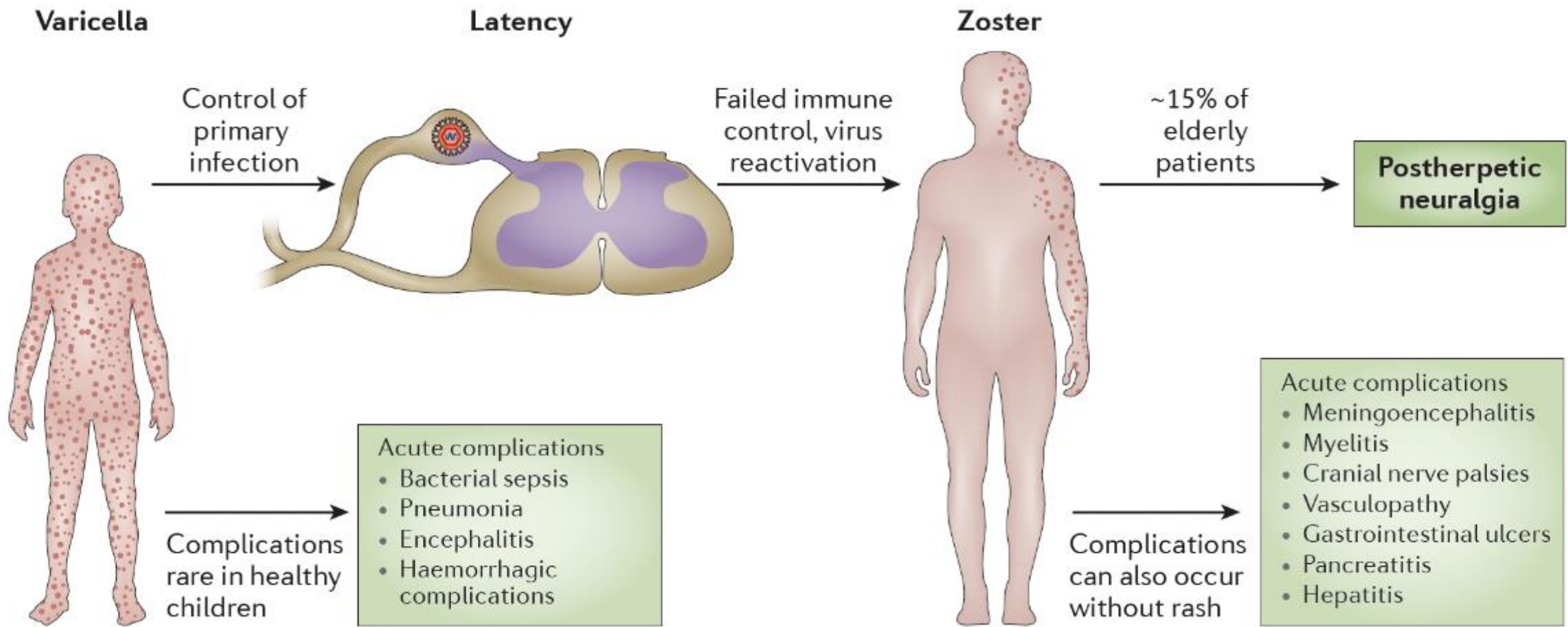


Figure 1 | Different phases of varicella zoster virus infection. Primary infection with varicella zoster virus (VZV) in susceptible individuals causes varicella, which usually is harmless in healthy children whose immune system controls the infection. VZV establishes latency in ganglionic neurons, and reactivation of viral replication and spread of the virus to the skin innervated by these neurons causes zoster. Increasing age and compromised immune function are risk factors for complications of VZV infections. However, some of these complications, such as postherpetic neuralgia, can also occur without these predisposing factors.

Fardeau de la maladie

- Population générale (USA): 4,8/1000 p-a

Insinga RP, et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. J Gen Intern Med. 2005;20(8):748-53.

2005;20(8):748-53.

5. Forbes HJ, et al.. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. BMJ. 13 mai 2014;348:g2911.

- Population immunodéprimée:

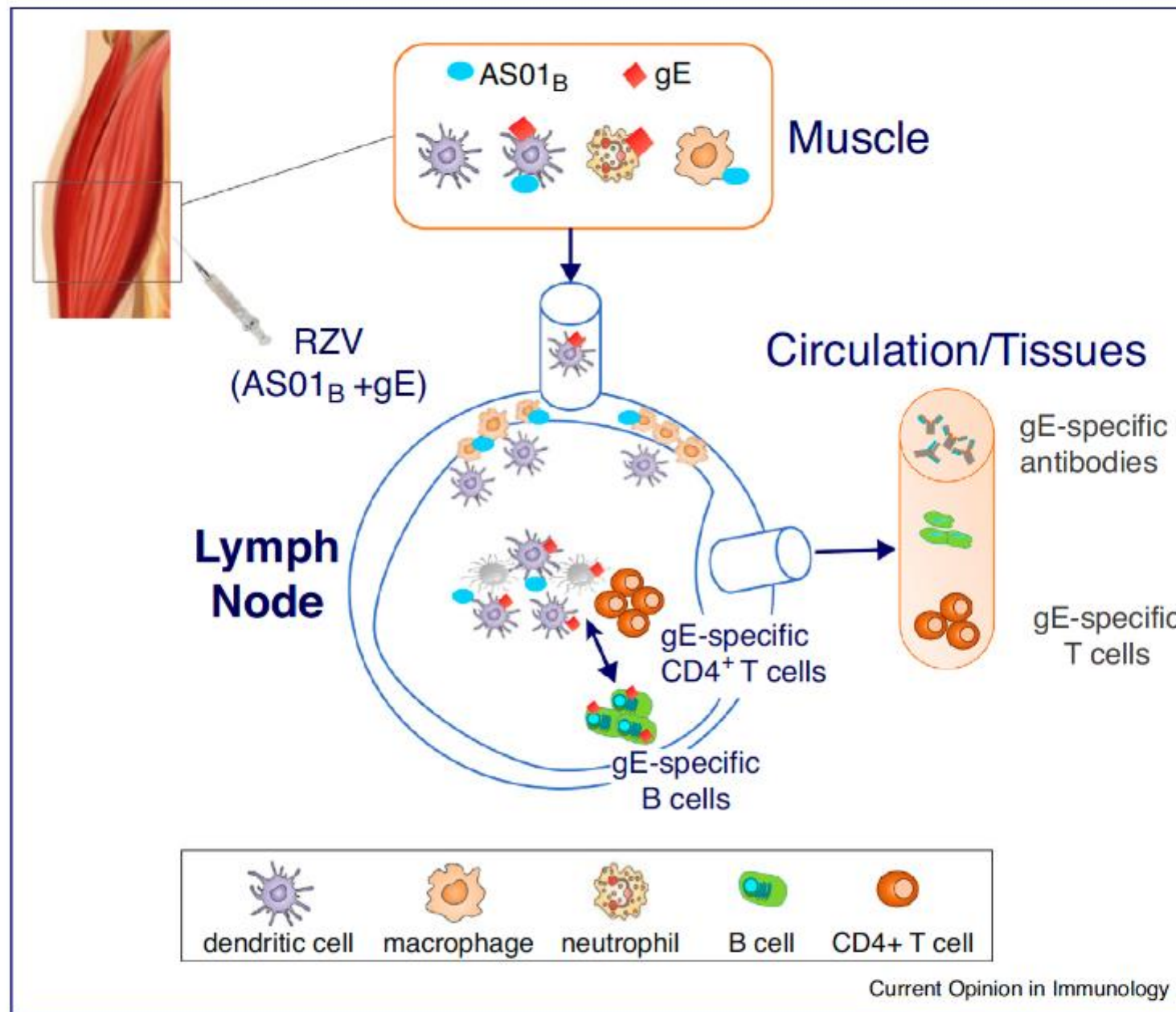
- 5-10% NPH

Chen S-Y, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. Infection. 2014;42(2):325-34.

Yenikomshian MA, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. BMC Infect Dis. 27 févr 2015;15:106.

Groupe d'âge (ans)	Incidence (/1000p-a)
18-49	3,4
50-59	6,4
60-64	7,7
65 +	8,4

Conditions	Incidence (/1000p-a)
HSCT	51,5
SOT	18,9
LED	17,9
Cancer	15,6
Arthrite rhumatoïde	14,3
MII	12,1



AS01_B induces a transient local inflammatory response in injected muscle and draining lymph nodes. This results in a high and durable VZV-specific T cell and antibody responses [Didierlaurent *et al.* [16]; Didierlaurent *et al.* [19,20].

Vaccin zona sous-unitaire (z-su)

- Glycoprotéine E (ADN recombinant, cellules ovariennes hamster)
- Adjuvanté : AS01_B (2 immunostimulants, saponine QS21 et agoniste TLR-4, MPL – dans liposome)
- Approbation FDA (2021): ≥18 ans si augmentation risque zona pour immunodépression (maladie ou thérapie)

Indications

Au Québec, un programme gratuit de vaccination contre le zona est en place depuis le 1^{er} mai 2023.

-
- G** Vacciner les personnes immunodéprimées âgées de 18 ans et plus.
-
- G** Vacciner les personnes âgées de 80 ans et plus.
-
- R** Vacciner les personnes âgées de 50 ans et plus.
-
- A** Vacciner les personnes âgées de 18 à 49 ans présentant des conditions médicales chroniques augmentant leur risque de zona ou de ses complications.

Note : Les conditions médicales chroniques associées à un risque augmenté de zona sont l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la maladie intestinale inflammatoire chronique, la maladie pulmonaire obstructive chronique ou l'asthme bronchique, les maladies rénales chroniques et le diabète insulino-dépendant.

<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/zona-su-vaccin-sous-unitaire-contre-le-zona/>

Précautions (Québec)

Les personnes avec antécédents de zona ophtalmique avec atteinte oculaire peuvent être vaccinées 12 mois ou plus après le début de l'épisode de zona si au moins 6 mois se sont écoulés depuis la fin de leur traitement actif. Le vaccinateur doit informer ces personnes que quelques cas de récurrence de zona ophtalmique ont été rapportés après l'administration du vaccin Zona-VA, bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi. Le risque de récurrence de zona ophtalmique par rapport à l'avantage associé à la prévention des récurrences futures de zona n'est pas connu.

Il serait prudent d'éviter de redonner le vaccin aux personnes ayant été atteintes d'un SGB dans les 6 semaines suivant une vaccination contre le zona (voir [Manifestations cliniques après la vaccination](#)).

Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination

Anushka Walia, BS; Yuwei Sun, MS; Nisha R. Acharya, MD

Walia A, Sun Y, Acharya NR. Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination. JAMA Ophthalmol. 2024 Mar 1;142(3):249-256. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.6830. PMID: 38358762; PMCID: PMC10870220.

- Durée médiane x épisode ZO et 1^{re} dose z-su: 661 jours (IQR 292-1500)

Figure 2. Adjusted Hazard Ratios (AHRs) of Herpes Zoster Ophthalmicus (HZO) Recurrence Associated With Recombinant Zoster Vaccine (RZV) Exposure

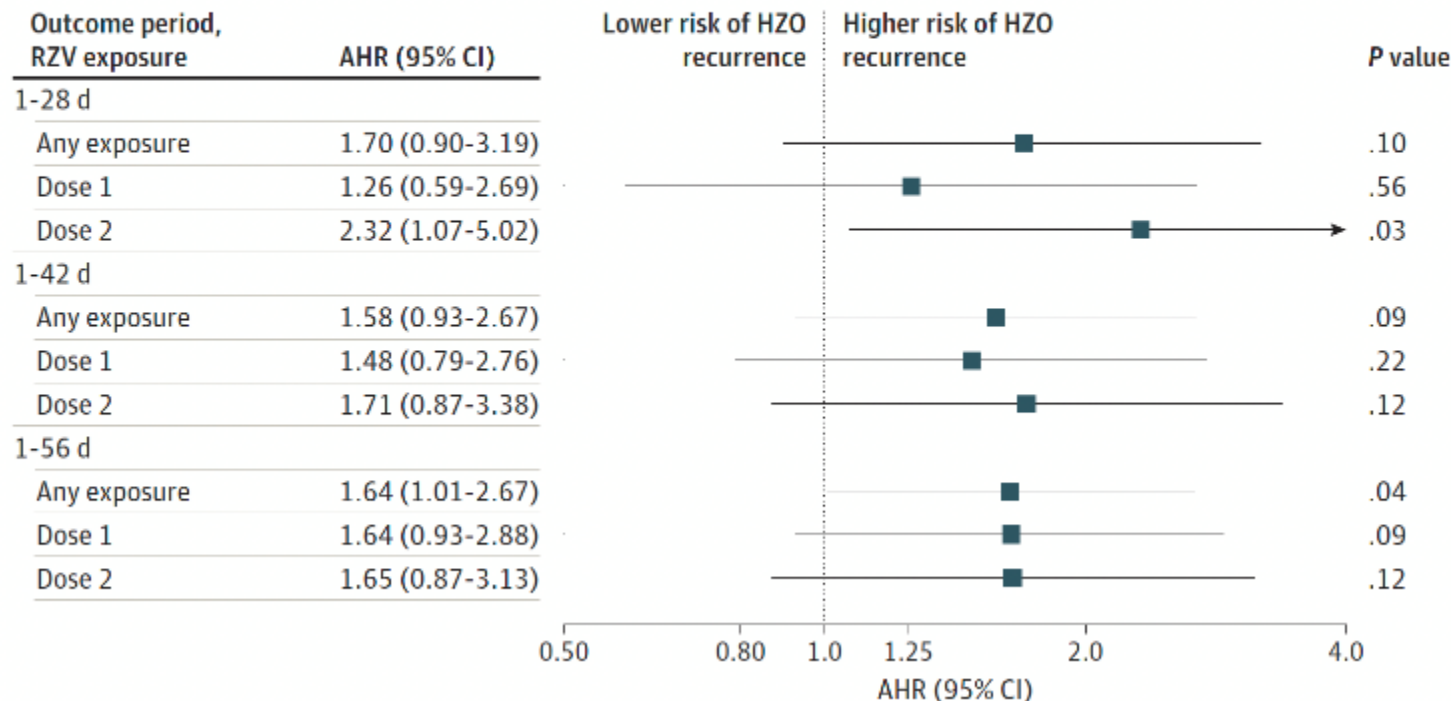


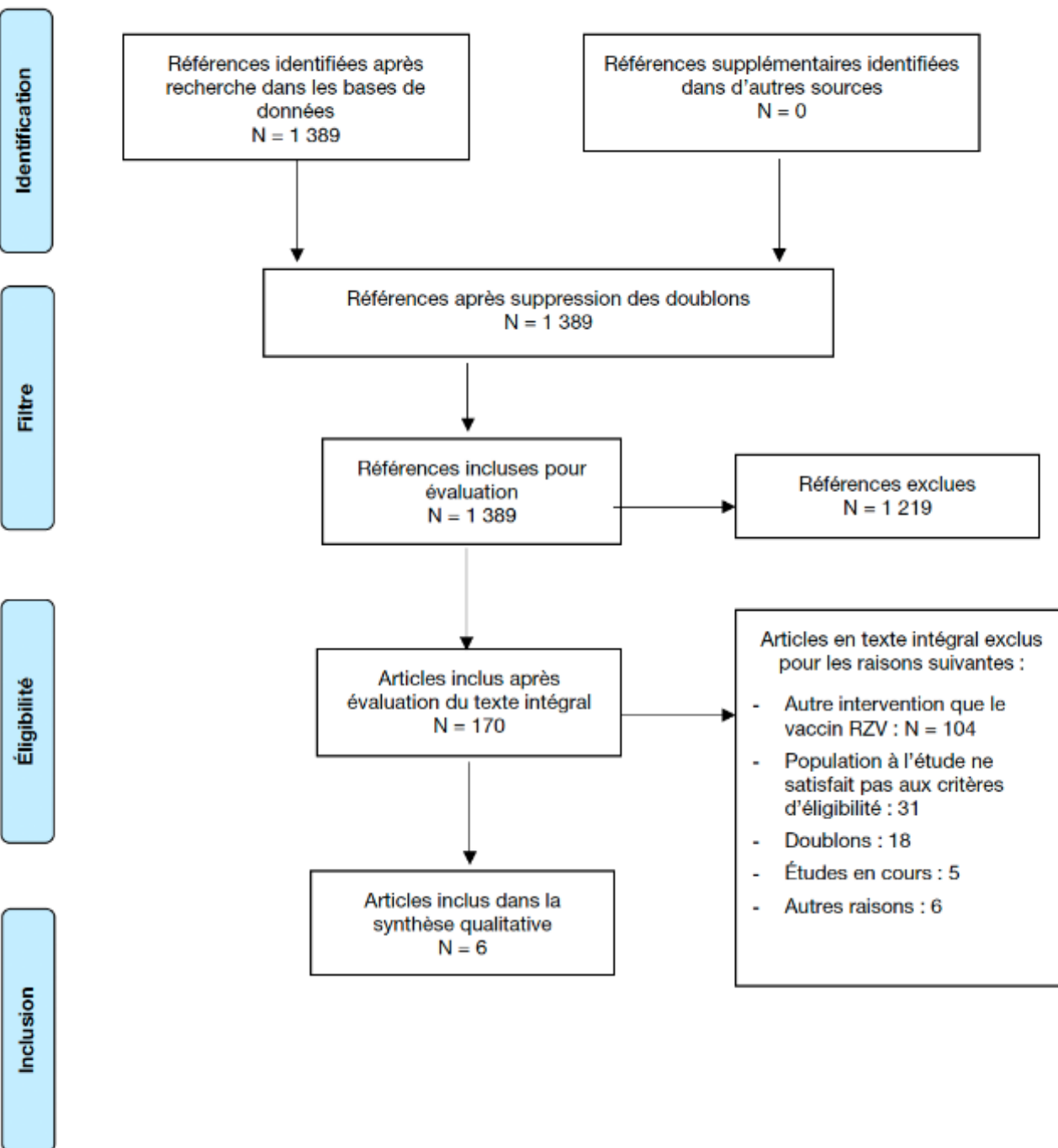
Table 2. Herpes Zoster Ophthalmicus Outcome Event Rate by Recombinant Zoster Vaccine Exposure and Unadjusted Hazard Ratio

Outcome period, exposure status	Events, No. ^a	Person-years	Outcome event rate, per 1000 person-years	Unadjusted HR (95% CI) ^b
1-28 d				
Unexposed	27	967	27.9	1 [Reference]
Any exposure	18	456	39.5	1.91 (1.02-3.58)
Dose 1	<11	266	<41.4	1.45 (0.65-3.25)
Dose 2	<11	190	<57.8	2.54 (1.19-5.43)
1-42 d				
Unexposed	41	1442	28.4	1 [Reference]
Any exposure	27	680	39.7	1.85 (1.10-3.11)
Dose 1	15	397	37.7	1.76 (0.95-3.26)
Dose 2	12	283	42.4	1.98 (1.01-3.87)
1-56 d				
Unexposed	50	1910	26.2	1 [Reference]
Any exposure	34	901	37.7	1.93 (1.20-3.11)
Dose 1	20	527	37.9	1.95 (1.12-3.37)
Dose 2	14	375	37.4	1.92 (1.03-3.58)

Revue systématique INSPQ - août 2019

- 6 études
- 3 147 patients : 18 ans et +
- % patients 18-49 ans: 23 à 62 %
- Z-su: 1 589 patients dont 443 (28 %) âgés de 18 à 49 ans.

Racine É, et al. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine*. 2020 Sep 11;38(40):6205-6214. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.049. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32788132.



Premier auteur, année de publication et identificateur additionnel	Devis de l'étude	Phase de l'étude	Problème de santé à l'origine de l'immunosuppression	Intervention*	- Nombre par cohorte - Nombre exposés au vaccin Zona-SU	- Âge moyen ± DS - Nombre d'exposés au vaccin Zona-SU âgés de 18-49 ans (% ayant reçu le vaccin Zona-SU)	Sexe Homme (%)	Nombre de sites (nombre de pays)	Qualité de l'étude ¹
Stadtmauer 2014, NCT00920218, Zoster-001	Assignation aléatoire, parallèle, triple aveugle (participant, investigateur, évaluateur de résultats)	1/2a	Greffe de cellules souches autologues	3 doses gE/AS01B vs 3 doses gE/AS01E vs 1 dose placebo + 2 doses gE/AS01B vs 3 doses placebo	120 61	59,0 (20-70) 14 (23 %)	78 (65,0)	11 (1)	Bonne
Berkowitz 2015, NCT01165203, Zoster-015	Assignation aléatoire, parallèle, triple aveugle (participant, investigateur, évaluateur de résultats)	1/2a	Infection VIH	3 doses gE/AS01B vs 3 doses placebo	123 74	46,0 ± 10,9 46 (62 %)	116 (94,3)	15 (3)	Bonne
Vink 2019, NCT02058589, Zoster-041	Assignation aléatoire, parallèle, triple aveugle (participant, investigateur, évaluateur de résultats)	3	Transplantation rénale	2 doses gE/AS01B vs 2 doses placebo	264 132	52,4 ± 12,6 48 (36 %)	91 (68,9)	34 (9)	Bonne
Vink 2019, NCT01798056, Zoster-028	Assignation aléatoire, parallèle, triple aveugle (participant, investigateur, évaluateur de résultats)	2/3	Tumeur solide sous chimiothérapie	2 doses gE/AS01B vs 2 doses placebo	232 117	57,8 ± 11,2 31 (26 %)	46 (40,0)	30 (6)	Passable ²
Bastidas 2019, NCT01610414, Zoster-002	Assignation aléatoire, parallèle, triple aveugle (participant, investigateur, évaluateur de résultats)	3	Greffe de cellules souches autologues	2 doses gE/AS01B vs 2 doses placebo	1 846 922	55,0 ± 11,6 230 (25 %)	1 158 (62,7)	178 (28)	Bonne
Dagnew 2019, NCT01767467, Zoster-039	Assignation aléatoire, parallèle, triple aveugle (participant, investigateur, évaluateur de résultats)	3	Cancer hématologique	2 doses gE/AS01B vs 2 doses placebo	562 283	57,3 ± 15,2 74 (26 %)	334 (59,4)	77 (21)	Bonne

Innocuité

Effets indésirables	Z-SU	Placebo	Commentaires
Douleur	79,5 – 98,6 %	6,4 – 23,3 %	Dose 1 et 2 idem
Fatigue	47,3 – 75,3 %	29,2 – 61,8 %	
Non-sollicité	39,0 – 85,5 %	33,3 – 89,6 %	
Lié à vaccination	3,4 – 20 %	1,8 – 13,3 %	
Graves liés à la vaccination	<1 %	<1 %	
Èvènements significatifs liés à la maladie sous-jacente	0-20,0 %	0-13,3 %	

Immunogénicité

Immunité	Z-SU	Placebo	Commentaires
Humorale	65,4 – 96,2 %	0 – 4,2 %	1 mois après dose 2
GMTs – gpE	12,8 – 63,8 x 10 ^{E3}	0,4 – 1,5 x 10 ^{E3}	
Cellulaire	50,0 – 93,0 %	0 – 16,7 %	
CD4 gpE	0,8 – 7,9 x 10 ^{E3} pour 10 ^{E6} cellules T	0,6 – 2,5 x 10 ^{E3} pour 10 ^{E6} cellules T	

- HSCT: 67% avaient réponse humorale 1 mois après dose 2 et 45% 24 mois après dose 2
 - CMI: 93 et 71% 1 et 24 mois après dose 2, respectivement
 - Dose 1: 50-70 jours après GMO
- SOT: GMC (anti gpE): plus élevés chez le 50+ p/r 18-49 ans; % séroconversion similaire
 - CD4 spécifiques: idem
 - Meilleure CMI chez les plus jeunes
 - Meilleure réponse si administration avant chimiothérapie

Vink P, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: a Phase III, Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 7 March 2019

Réponse cellulaire (HSCT)

- 79 greffés de moëlle (2019-2021) avec un âge médian de 60 ans

Table 1. Characteristics of 79 hematopoietic stem cell transplant recipients tested prior to and post vaccination with Shingrix™.

Variable	Group	Absolute Number or Median (Range)
Sex	Female	34
	Male	45
Age (years)		60 (28–76)
Underlying disease	Acute leukemia	33
	Myelodysplastic syndrome	14
	Myeloproliferative neoplasia	18
	Lymphoma	11
	Other/not specified	2
Acute GvHD	0	4
	I	27
	II	46
	III	1
	IV	1
Chronic GvHD	None	4
	Limited	56
	Extensive	19
Interval transplantation–1st vaccination		37 months (8–402)
Interval 1st vaccination–2nd vaccination		3.5 months (1–16)
Interval vaccination–(first) blood sampling	1st	2.3 months (0.3–23)
	2nd	2.6 months (0.2–13)

GvHD-graft-vs. host disease.

Koldehoff M, Horn PA, Lindemann M. Cellular Immune Response after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 20;10(5):809. doi: 10.3390/vaccines10050809. PMID: 35632565; PMCID: PMC9143460.

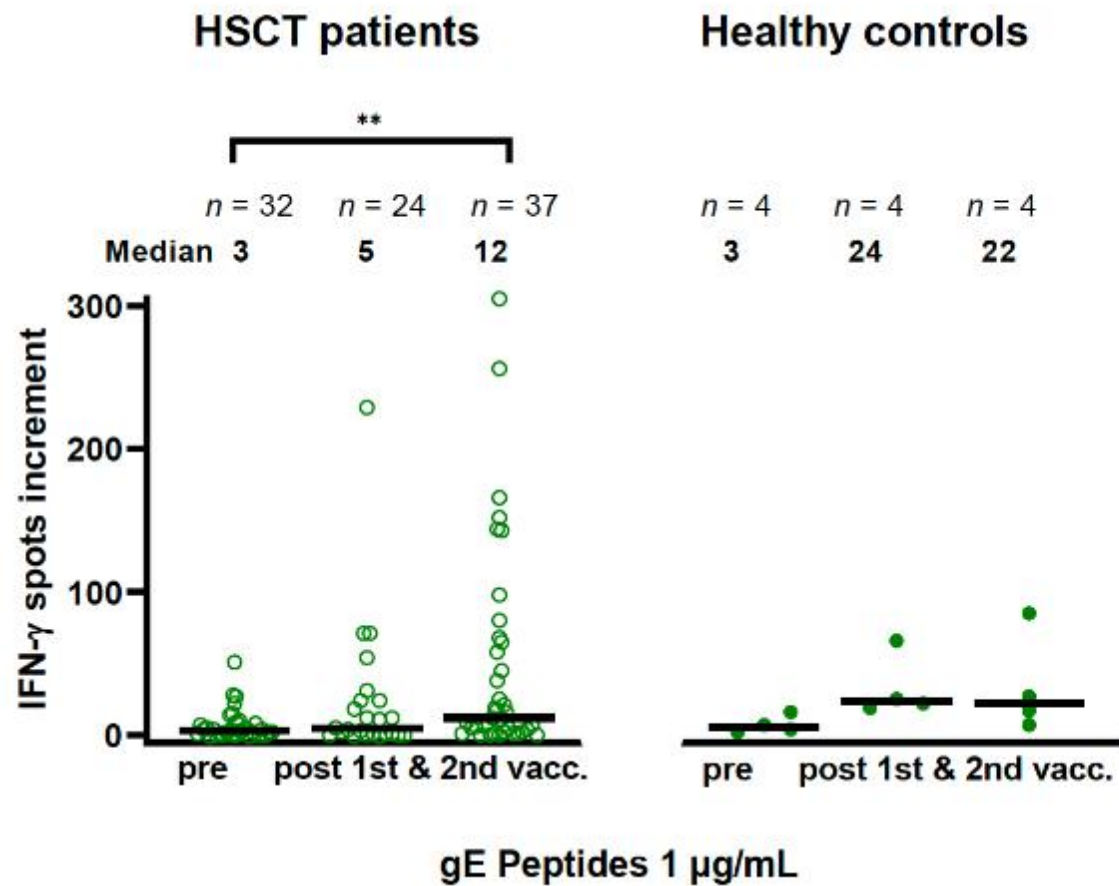


Figure 4. Varicella-zoster virus-specific ELISpot responses in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients (open circles) and healthy (filled circles) prior to and after the first and second vaccination with Shingrix™. Cells were stimulated with a peptide pool of glycoprotein E (gE) from JPT, used at concentrations of 1 μ g/mL per peptide. Blood sampling in patients was performed at a median of 38 months after transplantation. VZV-specific spots were determined as stimulated minus non-stimulated (background) values (spots increment). Horizontal lines represent median values. Data in patients were compared by one-way ANOVA with Turkey's multiple comparisons test. ** $p < 0.005$.

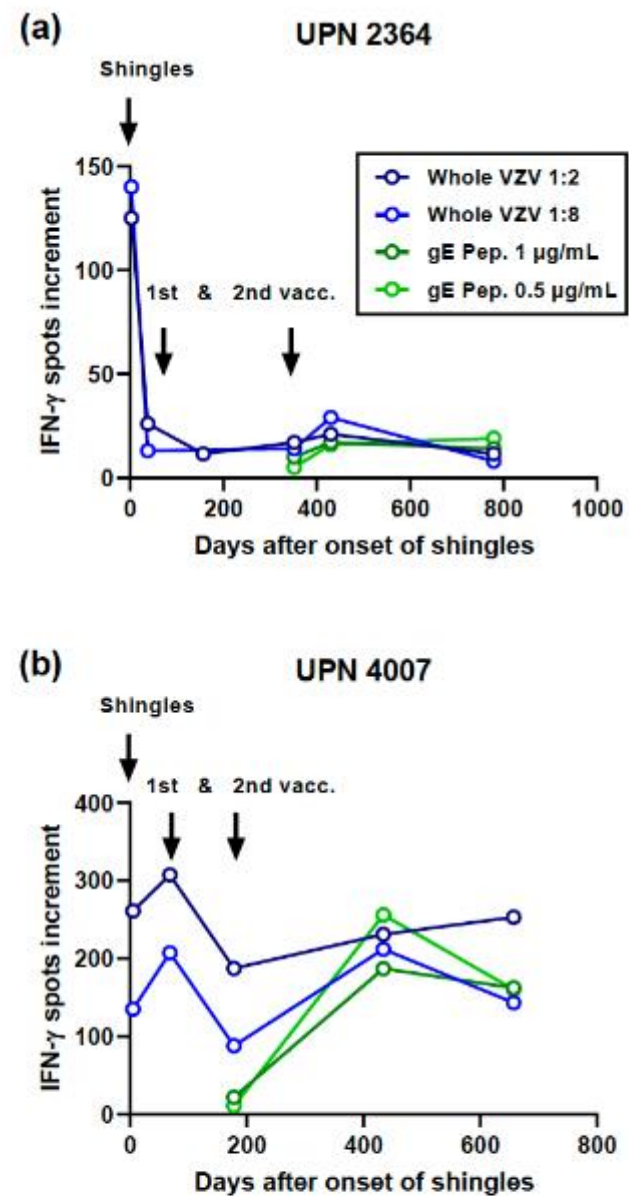


Figure 3. Courses of varicella-zoster virus-specific immunity in two hematopoietic stem cell transplant recipients tested already on day 3 (a) and day 5 (b) after the onset of shingles and in the follow-up after 1st and 2nd vaccination with the adjuvanted, recombinant zoster vaccine Shingrix™. The patients suffered from shingles 37 months (a) and 146 months (12 years) (b) after transplantation. Vaccination with Shingrix™; Whole VZV-whole varicella-zoster virus antigen (Behring, dilution 1:2 and 1:8); gE-peptide pool of glycoprotein E (JPT, 1 and 0.5 μ g/mL per peptide).

Efficacité vaccinale

- 2 doses z-su/H SCT autologue:
 - EV 68,2 % (IC95% 55,6-77,5 %)
 - RR 1^{er} épisode zona: 0,31 (39-88) dans les 2 années après dose 2
 - EV [18-49A]: 72 % (39-88)
 - EV [50A +]: 67 % (53-78)
 - Suivi 36 et 42 mois: RR 0,79 (0.23-2.72) mais slmt 1-2 cas dans chacun des groupes
- 2 doses/tumeurs malignes hématologiques (19):
 - EV 87,2 % (44,3-98,6) – suivi médian 11,1 mois post dose 2

Bastidas A, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 09 2019;322(2):123-33.

Dagnew AF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. Lancet Infect Dis. Sept 2019;19(9):988-1000.

Efficacité vaccinale (2)

- HSCT:
 - NPH: 89% (22%–100%)
 - Hospitalisation zona: 85% (32%–97%)

Études en cours (Clinicaltrials.gov)

<p>Safety of Herpes Zoster Subunit (HZ/su) Vaccine During Pregnancy in Adult Women With Immunocompromised Conditions</p>	<p>Not yet recruiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes Zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Other: Data collection
<p>Immunogenicity and Safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Herpes Zoster Subunit (HZ/su) Vaccine in Adults 18 Years of Age or Older With Renal Transplant</p>	<p>Completed WITH RESULTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes Zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: Herpes Zoster vaccine GSK1437173A • Drug: Placebo
<p>A Study to Test GlaxoSmithKline's (GSK) Candidate Vaccine-GSK1437173A for Prevention of Shingles in Children With Kidney Transplant</p>	<p>Recruiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes Zoster 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: PED-HZ/su

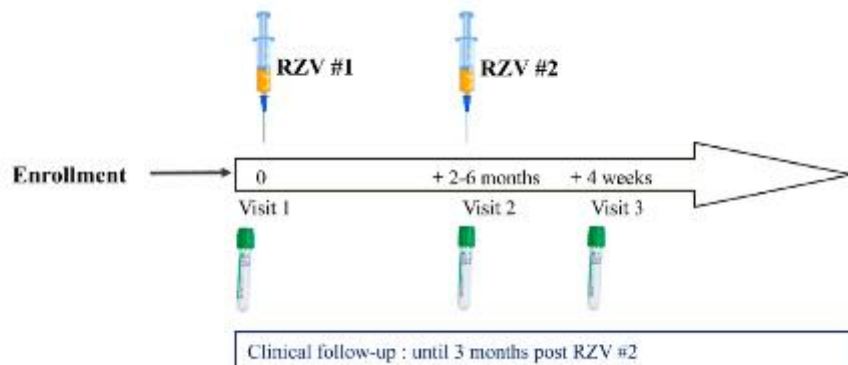
<p>Study of Response to Zoster Vaccine in Adults With Inflammatory Bowel Disease Treated With Medications</p> <p>NEW</p>	<p>Not yet recruiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inflammatory Bowel Diseases IBD 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV)
<p>Safety and Immunogenicity of Recombinant Varicella Zoster Virus Vaccine in People With HIV Who Have a CD4 Count Less Than 300 or Greater Than or Equal to 300 and a Healthy Control Population</p>	<p>Recruiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> Herpes Zoster 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Shingrix
<p>Safety and Immunogenicity of Recombinant Zoster Vaccine for Kidney Transplant Recipients</p> <p>NEW</p>	<p>Not yet recruiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> Immunosuppression Vaccine Response Impaired 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Recombinant zoster vaccine adjuvanted (SHINGRIX)

<p><u>Recombinant Herpes Zoster Vaccine in Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases</u></p>	<p>Recruiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid Arthritis • Spondylitis, Ankylosing • Spondyloarthritis • 8 more 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: Recombinant Herpes Zoster Vaccine (RZV) • Other: MTX Discontinuation • Other: MMF Discontinuation • 3 more
<p><u>Subunit Vaccine Against Herpes Zoster in RA Patients Treated With JAK-inhibitors (VACCIMIL-ZOSTER)</u></p>	<p>Completed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid Arthritis • Healthy Controls 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: Shingrix

<https://clinicaltrials.gov/search?cond=Shingles&term=Immunocompromised&intr=Vaccine&page=1&viewType=Table&limit=50>
 Accessed 2024-04-09

Primo-vaccination avec Z-Su

- Recrutement : juin 2018 (UHN, Toronto)
- Critères d'inclusion:
 - (1) Âge ≥ 18 ans,
 - (2) Greffe organe plein (rein, foie, cœur, poumons, pancréas, intestins ou combinaison)
 - (3) Allogreffe fonctionnelle
 - (4) Au moins 90 jours x greffe
 - (5) VZV IgG négatif au moment de la greffe et confirmée avant vaccination sans histoire de varicelle ou zona



L'Huillier, A. , Hirzel, C. , Ferreira, V. , Ierullo, M. , Ku, T. , Selzner, N. , Schiff, J. , Juvet, S. , Miao, C. , Schmid, D. , Humar, A. & Kumar, D. (2021). Evaluation of Recombinant Herpes Zoster Vaccine for Primary Immunization of Varicella-seronegative Transplant Recipients. *Transplantation*, 105 (10), 2316-2323. doi: 10.1097/TP.0000000000003621.

- Outcome: gpE – immunité humorale et cellulaire

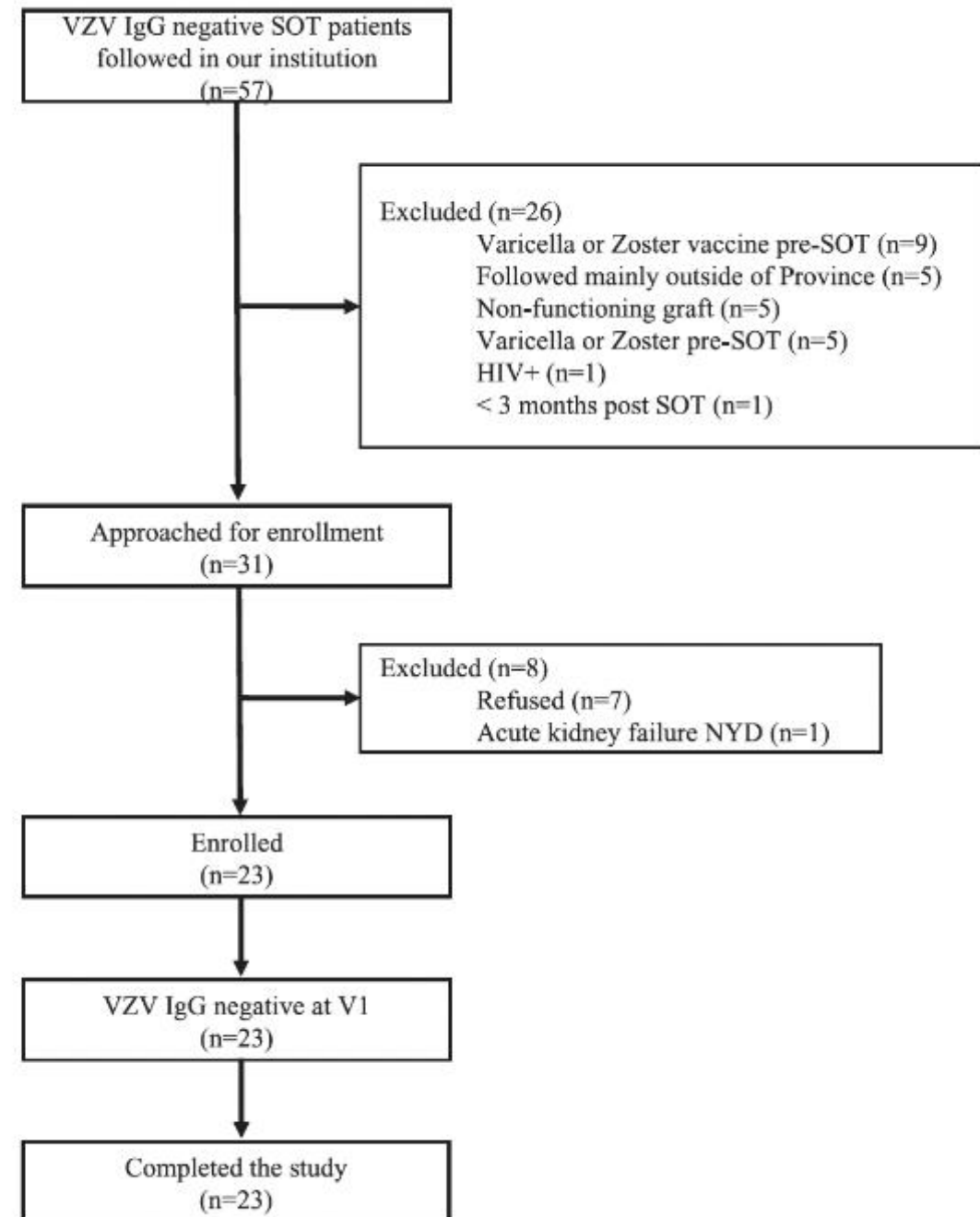


FIGURE 2. Study flowchart. IgG, immunoglobulin G; NYD, not yet determined; SOT, solid organ transplantation; VZV, varicella-zoster virus.

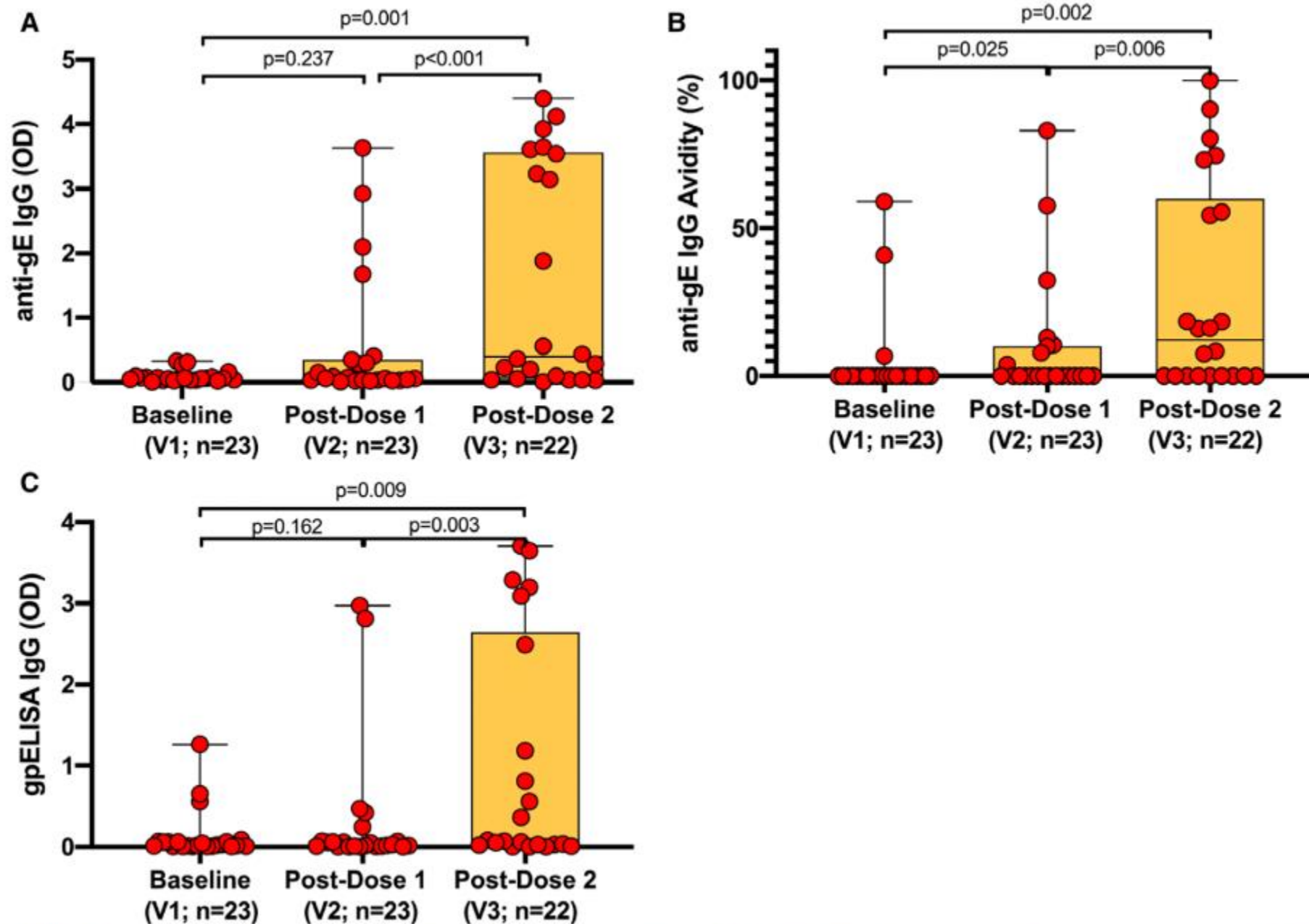


FIGURE 3. Evolution of anti-gE (A), anti-gE avidity (B), and gpELISA antibody (C) after vaccine doses. gE, glycoprotein E; IgG, immunoglobulin G; OD, optical density.

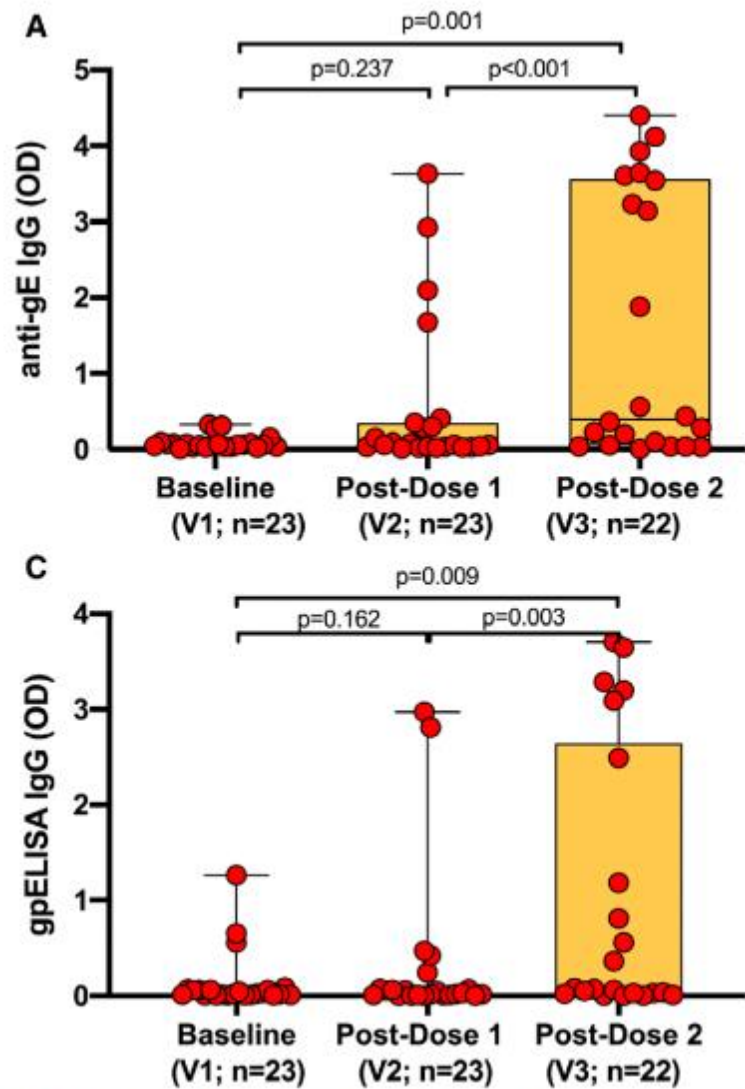


FIGURE 3. Evolution of anti-gE (A), anti-gE avidity (B), and gpELISA antibody (C) after vaccine doses. gE, glycoprotein E; IgG, immunoglobulin G; OD, optical density.

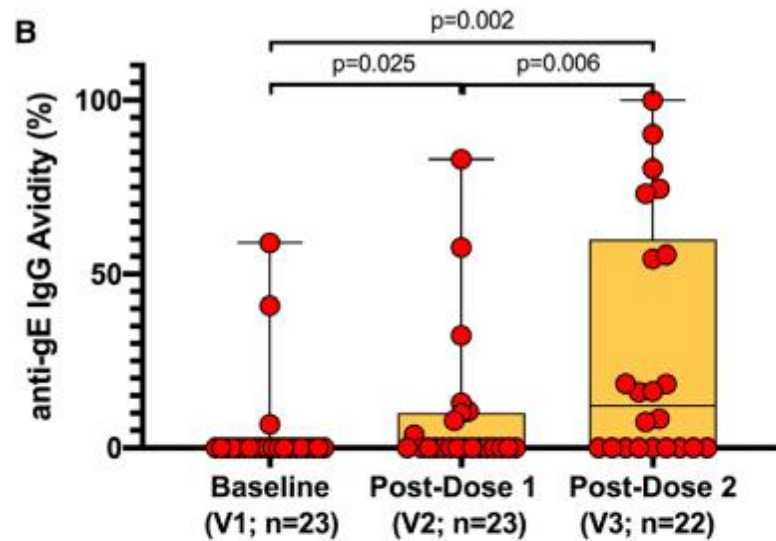


FIGURE 4. Frequency of antigen-specific cytokine-producing CD4⁺ (A) and CD8⁺ (B) T cells after stimulation with a VZV peptide pool. Results are expressed as median number of antigen-specific cytokine-producing CD4⁺ cells/10⁶ CD4⁺ T cells (A) and CD8⁺ cells/10⁶ CD8⁺ T cells (B). VZV, varicella-zoster virus.

TABLE 2.**Frequency of reactions reported during the 7-d postvaccination period**

Doses (N = 38)	Frequency, n (%)	Median duration, d (IQR)
Injection site reaction		
Redness	8 (21.1)	2.5 (1.3–3.8)
>6 cm	1 (2.6)	7 (–)
Swelling	10 (26.3)	2 (2.0–3.3)
>6 cm	1 (2.6)	1 (–)
Pain	29 (76.3)	3 (2–4)
Severe	4 (10.5)	1.5 (1–2.8)
Systemic reaction		
Fever >38°C	1 (2.6)	2 (–)
Nausea or vomiting	3 (7.9)	2 (1–3)
Severe	0	
Fatigue	8 (21.1)	1.5 (1–3)
Severe	0	
Myalgia	16 (42.1)	3 (1.0–4.0)
Severe	1 (2.6)	1
Headache	5 (13.2)	2 (1.0–4.5)
Severe	0	

IQR, interquartile range.

- Peu d'augmentation de la réponse humorale entre 2 premières doses – 55% séroréponse
- Avidité à V3 – 12%
- Utilisation de prednisone et MMF = moins bonne réponse
- Augmentation des CD4 T-cell
- Est-ce suffisant pour prévenir varicelle?
- Une dose supplémentaire est-elle nécessaire?

Et la suite?

- La présence de l'adjuvant risque-t-elle d'augmenter l'autoimmunité?
 - Pas d'évidence dans la littérature
- Utilisation du Z-Su pour les populations pédiatriques – même dosage?
- Suivi des programmes de vaccination chez les hôtes immunodéprimés, stratifié par type d'immunodépression
 - effectiveness
 - Innocuité
- Durée de protection chez les immunodéprimés: booster? Quand?

Merci!