

# Vaccin contre le zona au cours de l'infection par le VIH

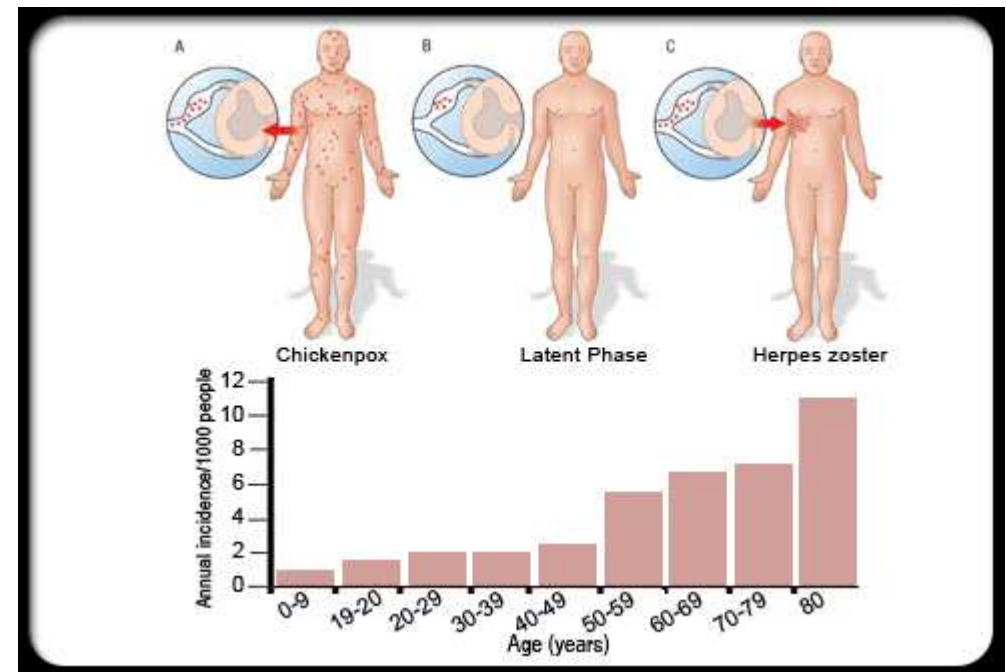
Pierre Loulergue  
CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur

-

6<sup>e</sup> journée Jean-Gérard Guillet 4 juin 2013

# Rappel – Varicelle-Zona virus

- Famille des herpesviridae
- Varicelle = primo-infection
- Phase de latence
- Zona = récurrence



# Les vaccins contre la varicelle et le zona

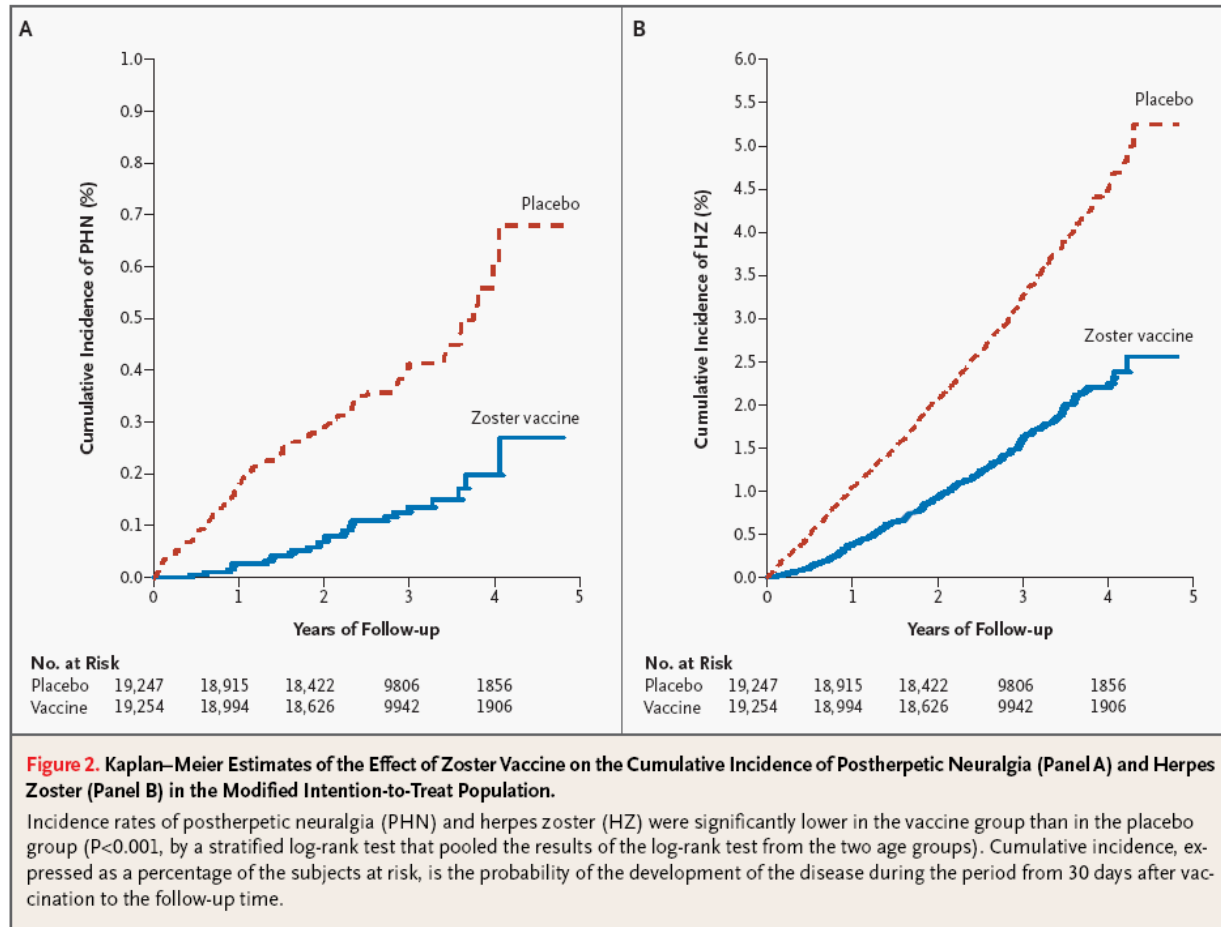
- Varicelle :
  - 2 vaccins monovalents disponibles en France (Varivax® et Varilrix ®)
  - Vaccins vivants atténués, produits à partir de la souche OKA
  - Schéma vaccinal : à partir de l'âge de 12 mois, 2 doses espacées de 4-8 ou 6-10 semaines selon le vaccin
  - Combinaison au ROR existe (AMM européenne, mais non commercialisé en France)



# Les vaccins contre la varicelle et le zona

- Zona :
  - Un vaccin a l'AMM en France (Zostavax ®)
  - Vaccin vivant atténué, souche OKA
  - Titre 14 fois plus élevé que le vaccin contre la varicelle
  - Schéma : une dose SC. Rappels ?





Shingles Prevention Study (sujets > 60 ans), Oxman et al. NEJM 2005

Réduction de 50% des cas de zona

Réduction de 67% des algies post-zostériennes

# Recommandations - Varicelle

- Pas de recommandation en routine en France
- Une vaccination de masse nécessiterait une couverture vaccinale > 90% (US, Allemagne)
- Varicelle :
  - En post-exposition (72h après contact)
  - Adolescents 12-18 ans sans ATCD
  - Femmes en âge de procréer sans ATCD (sous contraception efficace)
  - Professionnels de santé, personnel de la petite enfance, contact d'immunodéprimés
  - Enfants candidats à une greffe d'organe solide

# Recommandations - Zona

- Zona :
  - Pas de vaccination large de la population
  - Avis à reconsidérer en fonction des données d'efficacité à long terme et sur l'intérêt de rappel(s)

# Vaccination contre la varicelle et VIH

- Une étude pédiatrique
- 3 catégories de patients :
  - $CD4 \geq 500/\mu l$
  - $CD4$  entre 200 et 499/ $\mu l$  (enfants  $> 6$  ans) et 500-999/ $\mu l$  pour les enfants de 1 à 5 ans
  - $CD4 \geq 500/\mu l$  avec un nadir  $< 200/\mu l$



**Table 3. Antibody response to administration of varicella vaccine to HIV-infected children.**

Group	Positive FAMA result, <sup>a</sup> by study week						
	0	8	20	52	64 <sup>b</sup>	104	156
I	0/42 (0)	20/37 (54)	23/39 (59)	16/37 (43)	5/12 (42)	12/33 (36)	14/27 (52)
II	0/35 (0)	22/35 (63)	23/32 (72)	18/31 (58)	1/3 (33)	12/24 (50)	6/21 (29)
III	0/17 (0)	10/16 (63)	12/17 (71)	11/17 (65)	1/3 (33)	7/15 (47)	5/13 (38)
Natural infection	11/11 (100)	3/3 (100)	ND	8/11 <sup>c</sup> (73)	ND	7/13 <sup>d</sup> (54)	3/10 (30)

**NOTE.** Data are no. of children with a positive fluorescent antibody membrane assay (FAMA) result/total no. of children evaluated (% of children with a positive FAMA result). ND, not done.

<sup>a</sup> A positive result was denoted by an antibody titer of  $\geq 1:2$ .

<sup>b</sup> Data represent the response in children who had undetectable FAMA and cell-mediated immunity responses at week 52 and who received a third dose of vaccine at week 56.

<sup>c</sup> Difference from other groups,  $P = .26$ .

<sup>d</sup> Difference from group I,  $P = .66$ .

**Table 4. Response to administration of varicella vaccine to HIV-infected children, as determined by lymphocyte proliferation assay (LPA).**

Group, cohort	Positive LPA result, <sup>a</sup> by study week							Mean SI, <sup>b</sup> by study week					
	0	8	20	52	64	104	156	8	20	52	64	104	156
I													
All	13/42	23/33	24/33	28/37	7/11	22/32	15/26	9.5	10.2	11.0	6.2	8.9	7.4
BaseNeg	...	11/20	14/20	19/27	4/8	15/22	11/20	6.6	8.9	9.6	4.9	10.9	6.6
II													
All	6/35	21/32	19/25	23/27	2/2	12/21	7/17	8.6	21.3	27.2	4.7	9.7	5.8
BaseNeg	...	16/26	16/20	18/23	2/2	11/19	6/14	7.3	24.8	26.0	4.7	11.5	6.2
III													
All	1/17	12/15	11/13	12/13	0/0	11/13	4/12	18.8	26.4	20.6	39.0	21.4	3.5
BaseNeg	...	12/14	10/12	12/13	...	11/12	4/12	22.5	22.0	20.6	39.0	27.0	3.5
Natural infection	...	...	...	8/12	...	6/11	7/10	...	...	6.1	3.0	...	10.8

- Pas de différence entre les 3 groupes
- 6-21% de réactions locales après la 1<sup>er</sup> vaccination (dont 25% grade 3)
- Moins de réactions après la 2<sup>e</sup> vaccination
- Réactions générales : fièvre

**Table 2. Local and systemic reactions noted 42 days after administration of varicella vaccine to HIV-infected children.**

Group, reaction	Children with events after vaccination 1, <sup>a</sup> no. (%)		Children with events after vaccination 2, <sup>a</sup> no. (%)	
	Any event(s)	Grade 3 events	Any event(s)	Grade 3 events
I	(n = 42)	(n = 42)	(n = 42)	(n = 42)
Local	9 (21)	3 (7)	4 (10)	0 (0)
Systemic	12 (28)	2 (5)	7 (17)	0 (0)
Fever	6 (14)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Otitis/sinusitis	4 (9)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Rash	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Viral syndrome	5 (12)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
Other <sup>b</sup>	1 (2)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
II	(n = 37)	(n = 37)	(n = 34)	(n = 34)
Local	3 (8)	1 (3)	1 (3)	0 (0)
Systemic	9 (24)	2 (5)	10 (29)	2 (6)
Fever	3 (8)	2 (5)	2 (6)	2 (6)
Otitis/sinusitis	2 (5)	0 (0)	3 (9)	0 (0)
Rash	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Viral syndrome	2 (5)	0 (0)	3 (9)	0 (0)
Other <sup>c</sup>	4 (11)	0 (0)	4 (12)	1 (3)
III	(n = 17)	(n = 17)	(n = 17)	(n = 17)
Local	1 (6)	0 (0)	2 (12)	1 (6)
Systemic	2 (12)	0 (0)	5 (29)	1 (6)
Fever	0 (0)	0 (0)	2 (12)	0 (0)
Otitis/sinusitis	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Rash	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Viral syndrome	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Other <sup>d</sup>	0 (0)	0 (0)	4 (24)	1 (6)

# Vaccination contre la varicelle et VIH

- Une étude chez l'adulte
- Essai randomisé, contrôlé contre placebo, double aveugle
- 5 bras :
  - Cohorte 1 : VIH+ avec nadir CD4 >400/mm<sup>3</sup>
    - Vaccin VZV
    - Placebo
  - Cohorte 2 : VIH+ avec nadir CD4 <200/mm<sup>3</sup>
    - Vaccin VZV
    - Placebo
  - Groupe contrôle VIH-recevant le vaccin VZV
- 2 injections à J0 et J90

# Critères

## Inclusion

- > 18 ans
- Sérologie VZV +
- Pas d'ATCD de zona
- Pour les VIH+ :
  - CD4 > 400/ $\mu$ l
  - CV < 50 copies/ml depuis au moins 3 mois pour la cohorte 1 et 12 mois pour la cohorte 2

## Non inclusion

- Fièvre au moment de l'inclusion
- Traitements immunosuppresseurs
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Neutropénie

# Critères de jugement

- Immunogénicité : tests d'immunité cellulaire spécifique mesurés 6 semaines après chaque injection
  - Responder cell frequency : réponse des LT à une stimulation antigénique in vitro
  - Lymphocyte proliferation assay : témoin de l'activation lymphocytaire (mesure du nombre de divisions cellulaires par radioisotope)
  - ELISPOT : comptage des LT à partir des cytokines sécrétées
- Tolérance :
  - AE cliniques et biologiques jusqu'à 6 semaines après la 2<sup>nd</sup> injection

# Population de l'étude

**Table 1.** Baseline demographic characteristics of study participants by cohort

	<b>Healthy controls N = 15</b>	<b>HIV-infected vaccine cohort 1 N = 19</b>	<b>HIV-infected placebo cohort 1 N = 17</b>	<b>HIV-infected vaccine cohort 2 N = 14</b>	<b>HIV-infected placebo cohort 2 N = 17</b>
Mean age (years)	45.7	43.8	46.3	43.6	46.4
Female	6 (40%)	7 (37%)	6 (35%)	5 (36%)	5 (31%)
Black	3 (20%)	10 (53%)	10 (59%)	12 (86%)	11 (69%)
White	12 (80%)	9 (47%)	6 (36%)	2 (14%)	3 (1%)
Latino	0	0	1 (7%)	0	2 (13%)
Median CD4 cells/ $\mu$ L (range)	na	650 (478–1,283)	742 (490–1,550)	608 (419–1,063)	496 (397–1,324)
Median HIV RNA copies/mL (range)	na	<50 (<50–731)	<50 (<50–231)	<50 (<50–480)	<75 (<75–380)

# Résultats d'immunogénicité

**Table 4.** Quantitative CMI responses at 12 weeks after the 2<sup>nd</sup> dose of VZV vaccine

Subjects	Mean (SE) RCF			Mean (SE) LPA			Mean (SE) ELISPOT		
	Entry	PI	p	Entry	PI	p	Entry	PI	p
Cohort 1 Nadir CD4 >400									
Placebo	2.15 (0.5)	2.53 (0.5)	0.6	11.4 (6.1)	26.8 (14.3)	0.1	2.76 (0.7)	3.93 (0.8)	<b>0.09</b>
Active	0.89 (0.3)	1.78 (0.5)	<b>0.1</b>	16.6 (5.1)	21.1 (7.1)	0.9	1.74 (0.5)	2.65 (0.5)	<b>0.07</b>
Cohort 2 Nadir CD4 <200									
Placebo	2.85 (0.5)	2.40 (0.5)	0.4	35.7 (14.7)	44.6 (22.1)	0.6	1.15 (0.4)	1.29 (0.4)	0.71
Active	4.02 (1.2)	9.49 (4.7)	<b>0.06</b>	46.0 (22.5)	122.7 (35.1)	0.2	3.36 (0.8)	4.27 (0.9)	0.48
<b>HIV* All</b>									
Placebo	2.50 (0.6)	2.46 (0.8)	0.8	23.2 (11.1)	35.4 (18.4)	0.5	2.01 (0.5)	2.65 (0.6)	0.20
Active	2.26 (0.6)	5.26 (2.4)	<b>0.02</b>	28.9 (12.6)	67.0 (21.5)	0.4	2.49 (0.7)	3.43 (0.7)	<b>0.08</b>
Healthy controls									
Active	1.52 (0.4)	9.35 (2.4)	<b>0.003</b>	8.5 (3.8)	56.1 (17.3)	<b>0.002</b>	3.90 (1.1)	11.72 (2.8)	<b>0.02</b>

Abbreviations used in this table: SE, standard error; PI, post-immunization (12 weeks after the 2<sup>nd</sup> dose of vaccine).

Vaccin immunogène sur 2 des 3 tests chez les sujets VIH+, quel que soit le nadir, mais réponse faible par rapport aux contrôles

# Tolérance – impact sur VIH

**Table 2.** Clinical and laboratory adverse events after administration of varicella vaccine or placebo to HIV-infected subjects on HAART

Parameter	N (%) Vaccine		N (%) Placebo	
	Dose 1 (N = 33)	Dose 2 (N = 31)	Dose 1 (N = 33)	Dose 2 (N = 33)
Injections site tenderness	5 (15)	3 (10)	3 (9)	1 (3)
Injection site inflammation	3 (9)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Systemic rash (non-zosteriform)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	1 (3)
Pruritis	1 (3)	0	2 (6)	1 (3)
Fever	0	0	0	1
Adenopathy	0	0	1 (3)	0
Nose bleed	0	1 (3)	0	0
Headache, dizziness, irritability	2 (6)	0	2 (6)	1 (3)
Influenza-like illness	3 (9)	0	2 (6)	1 (3)
Nausea, vomiting, diarrhea	4 (12)	0	3 (9)	1 (3)
Chest pain	0	0	1 (3)	0
Liver enzyme elevation	0	2 (6)	0	1 (3)

**Table 3.** CD4 cells and plasma HIV RNA determinations in HIV-infected subjects on HAART who received varicella vaccine or placebo

Weeks after vaccination	Median CD4 cells/ $\mu$ l (range)		Median plasma HIV RNA copies/ml (range)	
	Vaccine	Placebo	Vaccine	Placebo
Before	629 (419–1283)	619 (397–1550)	<50 (<50–731)	<50 (<50–380)
6 post-dose 1	666 (363–1122)	669 (358–1518)	<50 (<50–1102)	<50 (<50–2057)
6 post-dose 2	621 (272–1627)	789 (346–1431)	<50 (<50–83523)	<50 (<50–308)

Bonne tolérance

Absence d'impact sur l'infection à VIH



# Vaccination contre le zona et VIH

- Sujets VIH+ exclus des études sur le Zostavax ®
- Une étude en cours (ACTG 5247)
  - Vaccin varicelle bien toléré chez VIH+
  - Zostavax ® bien toléré chez sujets âgés (Oxman NEJM 2012) et patients atteints de maladies inflammatoires (Zhang JAMA 2012)

# Recommandations US (ACIP)

- Recommandation du Varivax ® chez les adultes VIH+ sans ATCD de varicelle, si  $CD4 > 200/\mu l$  (avis d'experts)
- Recommandation de NE PAS utiliser le Zostavax ® si  $CD4 < 200/\mu l$  ou en absence d'ATCD de varicelle
- Aucune recommandation pour le Zostavax ® si  $CD4 > 200/\mu l$

## Recommended Adult Immunization Schedule—United States • 2013

Note: These recommendations must be read with the footnotes that follow containing number of doses, intervals between doses, and other important information.

**Figure 2. Vaccines that might be indicated for adults based on medical and other indications<sup>1</sup>**

VACCINE ▼	INDICATION ►	Pregnancy	Immuno-compromising conditions (excluding human immunodeficiency virus [HIV]) <sup>4,6,7,10,15</sup>	HIV infection CD4+ T lymphocyte count <sup>4,6,7,10,14,15</sup>		Men who have sex with men (MSM)	Heart disease, chronic lung disease, chronic alcoholism	Asplenia (including elective splenectomy and persistent complement deficiencies) <sup>10,14</sup>	Chronic liver disease	Kidney failure, end-stage renal disease, receipt of hemodialysis	Diabetes	Health care personnel
				<200 cells/μL	≥200 cells/μL							
Influenza <sup>2,*</sup>			1 dose IIV annually			1 dose IIV or LAIV annually						1 dose IIV or LAIV annually
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) <sup>3,*</sup>		1 dose Tdap each pregnancy	Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 yrs									
Varicella <sup>4,*</sup>		Contraindicated										2 doses
Human papillomavirus (HPV) Female <sup>5,*</sup>			3 doses through age 26 yrs									3 doses through age 26 yrs
Human papillomavirus (HPV) Male <sup>5,*</sup>			3 doses through age 26 yrs									3 doses through age 21 yrs
Zoster <sup>6</sup>		Contraindicated										1 dose
Measles, mumps, rubella (MMR) <sup>7,*</sup>		Contraindicated										1 or 2 doses
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23) <sup>8,9</sup>							1 or 2 doses					
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13) <sup>10</sup>							1 dose					
Meningococcal <sup>11,*</sup>							1 or more doses					
Hepatitis A <sup>12,*</sup>							2 doses					
Hepatitis B <sup>13,*</sup>							3 doses					

\*Covered by the Vaccine Injury Compensation Program

- For all persons in this category who meet the age requirements and who lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection; Zoster vaccine recommended regardless of prior episode of zoster
- Recommended if some other risk factor is present (e.g., on the basis of medical, occupational, lifestyle, or other indications)
- No recommendation

These schedules indicate the recommended age groups and medical indications for which administration of currently licensed vaccines is commonly indicated for adults ages 19 years and older, as of January 1, 2013. For all vaccines being recommended on the Adult Immunization Schedule: a vaccine series does not need to be restarted, regardless of the time that has elapsed between doses. Licensed combination vaccines may be used whenever any components of the combination are indicated and when the vaccine's other components are

# Essais en cours

- Live Zoster Vaccine in HIV-Infected Adults on Antiretroviral Therapy (ACTG 5247)
  - Essai randomisé contre placebo (3:1), double aveugle,
  - 2 doses de Zostavax à 6 semaines d'intervalle
  - CD4 >200/ $\mu$ L; HIV RNA <75 copies/mL depuis  $\geq$ 6 mois
  - Séro+ pour le VZV ou ATCD
  - Stratification :
    - CD4 > 350/ $\mu$ L
    - CD4  $\geq$  200 - 349/ $\mu$ L
  - Objectif principal = tolérance

# ACTG 5247 – résultats préliminaires (tolérance) (392 patients analysés)

	ZV (n = 295)	Placebo (n = 97)	<i>p</i> **
	n (%), 95%CI*	n (%), 95%CI*	
Primary safety endpoint	15 (5.1), 2.9 to 8.2	2 (2.1), 0.3 to 7.3	0.26
Injection site reaction	124 (42), 36.3 to 47.9	12 (12.4), 6.6 to 20.6	<0.001
Rash†	15 (5.1), 2.9 to 8.2	4 (4.1), 1.1 to 10.2	1.00
Fever	12 (4.1), 2.1 to 7.0	6 (6.2), 2.3 to 13.0	0.40

# ACTG 5247 – résultats préliminaires (immunogénicité)

Measured Values

	ZOSTAVAX	Placebo
<b>Number of Participants Analyzed</b> [units: participants]	280	96
<b>VZV Antibodies as Measured by gpELISA</b> [units: log gpELISA antibody titer] Mean ± Standard Deviation		
Baseline	5.68 ± 1.03	5.52 ± 1.26
6 weeks after 1st ZOSTAVAX/Placebo	6.28 ± 0.92	5.57 ± 1.27
6 weeks after 2nd ZOSTAVAX/Placebo	6.27 ± 0.87	5.52 ± 1.27

# Vaccins inactivés ?

- Essais en cours avec un vaccin inactivé (heat-inactivated) V212 (laboratoire MSD)
  - Patients greffés de moëlle osseuse
  - Patients d'hémato-oncologie
  - Patients recevant du rituximab
  - Patients atteints de maladies auto-immunes

# Essais en cours

- Study to Evaluate GSK Biologicals' Herpes Zoster Vaccine GSK1437173A in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Subjects
  - Vaccin inactivé sous-unitaire
  - Phase 2 débutée en 2010
  - Double aveugle, contrôlé contre placebo
  - 135 patients
  - 3 populations :
    - Patients traités avec CD4  lev s
    - Puis patients traités avec CD4 bas
    - Et patients non traités avec CD4  lev s
  - Objectifs : I = tolérance, II = immunogénicité



# Conclusion

- Vacciner les sujets VIH+ contre le VZV est une nécessité
- Pas de recommandation claire aujourd'hui pour le zona
- Les données cliniques avec le vaccin contre la varicelle et les données préliminaires avec le vaccin contre le zona sont rassurantes
- Besoin de données sur l'efficacité clinique (zona et DPZ)
- Développement de vaccins inactivés