

ZONA

Impact de la vaccination varicelle sur
l'épidémiologie du zona?

La souche vaccinale peut-elle causer le
zona?

Chantal Sauvageau, MD, MSc, FRCP(C)

INSPQ

Colloque MI

9 avril 2014

Conflits d'intérêts

- Je n'en vois pas...sinon que mes deux filles ont été vaccinées contre la varicelle, et que moi, j'ai fait la varicelle et pas encore de zona...

Zona

- Le zona résulte de la réactivation du VVZ demeuré latent dans les ganglions des nerfs sensitifs
- Mécanisme de la réactivation pas complètement compris, mais un des modulateurs importants = immunité cellulaire diminuée avec l'âge et immunosuppression, principalement
- Il est caractérisé par une éruption vésiculeuse douloureuse et peut causer une douleur chronique débilante, appelée algie post zostérienne ou névralgie post-herpétique
- Le risque à vie de contracter un zona induit par le VVZ de type sauvage est estimé à environ 10 % à 30 % et l'incidence augmente notablement avec l'âge, la maladie affectant jusqu'à 50 % des personnes qui atteignent 85 ans.

Certains éléments de contexte

- Depuis milieu années 90, les ÉU vaccinent contre la varicelle, le Canada depuis années 2000
 - Entraînant une réduction marquée de l'incidence et des complications de la varicelle (Seward, 2002, Ouhoumane, 2010)
- D'autres pays moins pressés car craintes:
 - De déplacer l'âge d'acquisition de la varicelle (plus sévère et congénitale)
 - D'une augmentation de zona
 - D'une durée limitée de la protection procurée par la vaccination contre la varicelle
- Plusieurs pays européens dont l'Angleterre et la France ne vaccinent pas contre la varicelle

Première question: impact sur zona de vaccination varicelle

- Modélisation prédit augmentation du zona à l'échelle de la population (réduction des opportunités de stimuler l'immunité par la maladie)
- Augmentation serait pour 30-50 ans, soit jusqu'à ce que la population adulte soit vaccinée et sans hx de varicelle sauvage
- Sur cette période, il a été avancé que le fardeau de l'augmentation du zona pourrait contrecarrer les bénéfices de la vaccination varicelle (Brisson, 2002, Goldman, 2013)

Baxter, 2013; Brisson, 2002, Poletti, 2013

Incidence zona avant ère vaccinale

- Taux incidence: entre 100 et 600 par 100 000 p-a (3 à 14 par 1000 p-a)
- Taux annuel brut d'**hospitalisation** pour zona varie beaucoup, selon les études, de 2 à 16 par 100 000 p-a, reflet des différences dans les critères d'inclusion

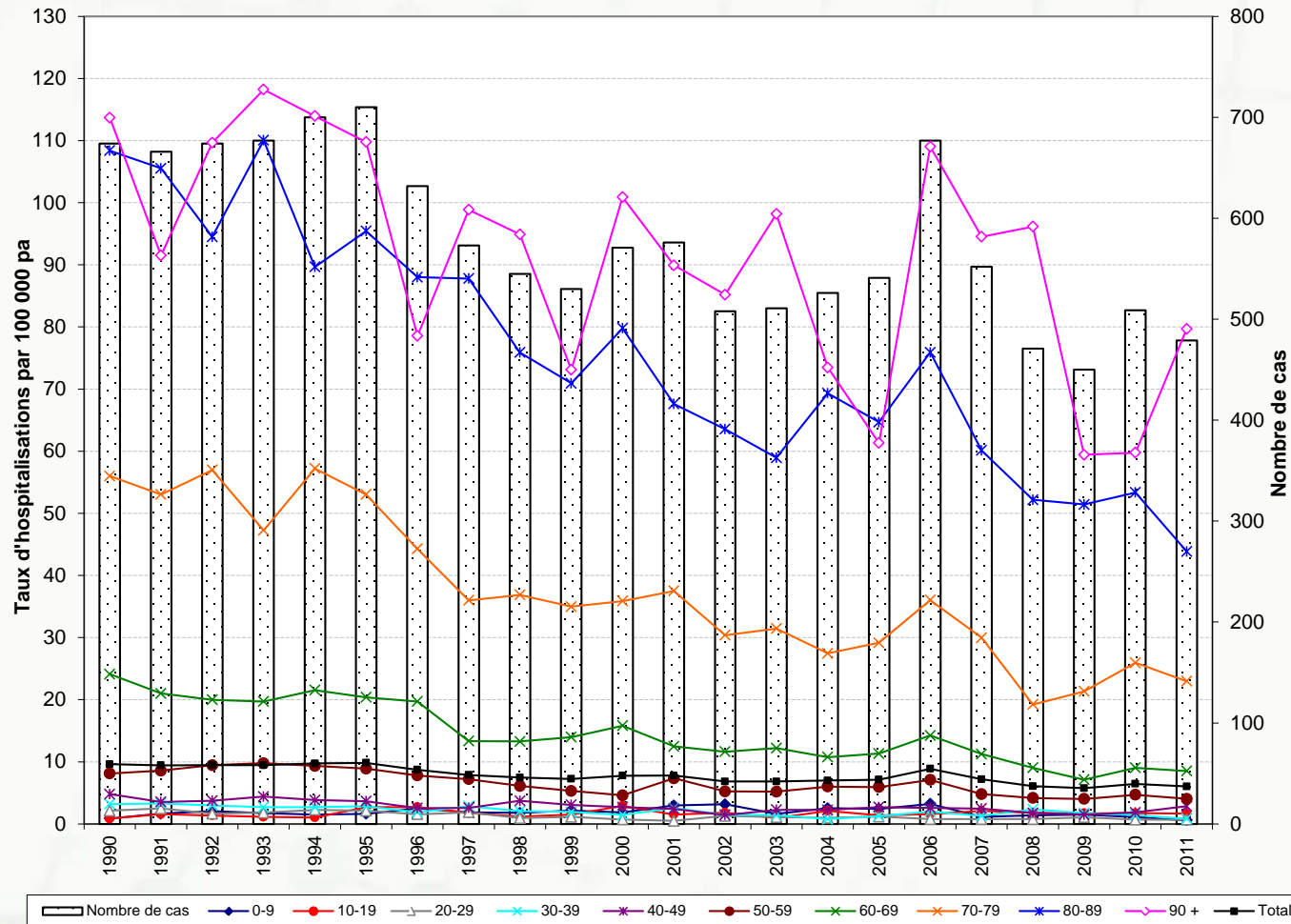
Reynolds, 2008; Donahue, 1995;
Ragozzino, 1982; Thomas, 2004

Incidence zona depuis vaccination varicelle

- États-Unis: données de dossiers médicaux, HMO et enquêtes nationales
- Certaines études ont démontré aucun changement dans l'épidémiologie du zona
- D'autres ont rapporté une augmentation de l'incidence du zona
- Études ont rapporté augmentation de l'incidence du zona, mais augmentation déjà avant programme de vaccination
- Goldman, 2012 tente de faire la démonstration que le zona est en augmentation et qu'elle est due au programme de vaccination contre la varicelle

Reynolds, 2008; Jumaan, 2005; Yih, 2005; Seward, 2008; Insigna, 2005; Donahue, 1995; Schmid, 2010; Russel, 2007; Law, 2004; Brisson, 2001

Données récentes au Québec (1990 à 2011) – hospitalisations zona



Pour comprendre impact potentiel de la vaccination varicelle, comprendre les facteurs de risques du zona serait intéressant

- Facteurs de risque:
 - Âge avancé (et varicelle < 1 an)
 - Immunosuppression
 - Race blanche
 - Sexe féminin
 - Stress psychologique et physique (mais pas le deuil...)
- Facteurs de protection:
 - Exposition à cas de varicelle ou aux enfants
 - Vaccinés

Reynolds, 2008, Thomas, 2004

Facteurs de risque: autres hypothèses

- Déficience en micronutriments, souvent liée à l'âge avancé, mais le milieu socio-économique ne semble pas représenter un facteur de risque, alors ne supporterait pas cette hypothèse
- Zona chez membres de la famille
- Cigarette connue pour diminuer immunité cellulaire, mais dans une étude, avait effet protecteur contre le zona?!?!
 - Tant que facteurs de risque pour le zona pas bien connus, difficile de bien contrôler pour ces facteurs dans les études

Facteur de protection: exposition à cas de varicelle...

- Hope-Simpson en 1965 a émis l'hypothèse que l'immunité contre le zona était maintenue par des réactivations internes périodiques du virus (endogènes), des stimulations dues à des contacts avec des cas de varicelle (exogènes) ou les deux.
- Plusieurs ont étudié le rôle des expositions exogènes avec des contacts avec des cas de varicelle ou en utilisant les contacts avec les enfants comme proxy : résultats variables (diminution ou pas effet sur zona)
- Rôle des stimulations endogènes peu étudié, encore controversé et rarement inclus dans les modèles qui prédisent augmentation zona après vaccination varicelle
- Donc difficile de bien comprendre les différentes forces influentes en jeu...

Schmid, 2010, Gaillat, 2011; Brisson, 2002, Guzzetta, 2013; Hope-Simpson, 1965; Brisson, 2001; Solomon, 1998

Quelques données immunologiques pour aider

- Étude récente chez 11 pédiatres avec mesures de leur immunité cellulaire et humorale après des expositions à la varicelle
 - Pas d'impact sur immunité humorale, mais augmentation de l'immunité cellulaire, boost des CD8+ (VZV IE63 qui a le plus bénéficié des stimulations exogènes)

Ogunjimi, 2014

Éléments de discussion

- Des études ont démontré risque de zona diminué si expositions exogènes fréquentes à la varicelle (ex. études chez pédiatres (Solomon, 1998) et chez personnes vivant avec enfants et jeunes < 16 ans (Thomas, 2002)
- Mais ce niveau d'exposition peut excéder celui généralement rencontré par la population générale
- Peut-être le niveau d'expositions exogènes au virus requis pour produire un impact significatif pour stimuler n'est généralement pas expérimenté par la majorité de la population
- Alors peut-être que réduction des expositions suite à la vaccination contre la varicelle aurait impact limité sur l'incidence du zona dans la population générale

Éléments de discussion

- L'incidence du zona est et sera dépendante de plusieurs facteurs:
 - Diminution du nombre de contacts avec cas de varicelle (selon ampleur de ce facteur)
 - Stimulations endogènes (selon ampleur de ce facteur)
 - Diminution du zona chez vaccinés contre varicelle (2^e question)
 - Diminution du nombre de cas d'enfants infectés par le virus sauvage (risque de zona)
 - Couverture vaccinale et efficacité de la vaccination varicelle et zona
 - Age de la population, utilisation immunosuppresseurs (tx de mx qu'auparavant ne traitait pas), immunomodulateurs et plus de greffes)
 - Changements sociétaux: ratio enfants/mère, contacts avec grands-parents

Drolet, 2013, Reynolds, 2008

Incidence zona depuis vaccination varicelle : donc

- Bref, difficile de mesurer impact réel de la vaccination varicelle sur zona:
 - Manque de données robustes sur zona avant vaccination varicelle
 - Différentes méthodes utilisées pour dire que c'est un cas de zona rendant comparaisons très difficiles
- Vaccination contre zona va compliquer encore davantage le portrait
 - Si CV de 60% contre zona pourrait diminuer zona par 30%, suffisant pour masquer une possible augmentation due au manque d'expositions à la varicelle. Impact encore plus grand si vaccination contre zona dès 50 ans


Schmid, 2010

Deuxième question: la souche vaccinale peut-elle causée le zona?



recherche

*Institut national
de santé publique*

Québec 

Déjà en 1989, Plotkin avait décrit 2 cas de zona chez enfants vaccinés et immunocompétentes

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES • VOL. 159, NO. 5 • MAY 1989
© 1989 by The University of Chicago. All rights reserved. 0022-1899/89/5905-0029\$01.00

Zoster in Normal Children After Varicella Vaccine

Our two cases demonstrate that zoster after receipt of Oka/Merck varicella vaccine can occur in normal children. Another mild case of zoster in an Oka/Biken vaccinee has been reported in Japan [1]. The possible occurrence of zoster after varicella vaccination must be included in assessments of the need for universal immunization of children. However, the mildness of the zoster illness and its lower rate compared to that of natural disease do not contradict the value of preventing varicella and its complication in susceptible children and adults.

STANLEY A. PLOTKIN, STUART E. STARR,
KAREN CONNOR, DAVID MORTON



Éléments de contexte

- Comme le virus sauvage, le vaccin cause une infection sub-clinique latente, qui peut se réactiver et causer un zona
- Des études chez les enfants leucémiques ont montré moins de zona parmi enfants vaccinés que infectés. La souche atténuée atténuerait le risque de zona comparativement à la souche sauvage.
- Des études ont démontré une réduction de l'incidence du zona chez les enfants vaccinés contre la varicelle versus ceux non vaccinés (souvent chez les moins de 10 ans)
- Des études ont montré un risque de zona plus grand parmi les vaccinés contre la varicelle qui ont fait un rash après la vaccination. Que rash post-vaccination pourrait aider au transport du virus vaccinal dans les ganglions dorsaux et mettre en place l'état de latence.

Civen, 2009; Ouhoumane, 2011; Schmid, 2010; Weinmann, 2013

Éléments de contexte

- Chez les enfants vaccinés contre la varicelle, le zona peut être causé par une souche vaccinale, recombinante ou sauvage (acquise lors d'une infection non détectée avant ou après la vaccination ou par un échec vaccinal)
- Dans plusieurs études, il n'y a pas de caractérisation du type de virus par laboratoire et donc la contribution du virus vaccinal dans l'incidence du zona est difficile à estimer

Schmid, 2010, Weinmann, 2013

Une étude récente avait pour objectif de

- Déterminer la souche par PCR (vaccinale ou sauvage) impliquée dans les cas de zona rapportés chez les < 18 ans (avec description des caractéristiques démographiques et cliniques par statut vaccinal et souche)

Méthodologie

- Kaiser Permanente Northwest (KPNW), Oregon et Washington
- Centre de santé desservant 475 000 membres
- 144 000 < 18 ans
- Dossier électronique des membres contenant tous les épisodes de soins
- La CV à 2 ans avec une dose du vaccin varicelle a passé de 70% en 2005 à 81% en 2009
- Population à l'étude: 0-17 ans avec dx de zona selon ICD-9, code 053 par le MD entre mai 2005 et septembre 2009

Résultats (suite)

- Des 254 spécimen + pour varicelle:
 - 83 (33%) étaient des personnes vaccinées
 - et 171 (67%) des personnes non vaccinées
- Des 83 vaccinés:
 - 43 (52%) avaient une souche sauvage
 - 38 (46%) la souche vaccinale
 - 2 (2%) avaient une souche possiblement recombinante

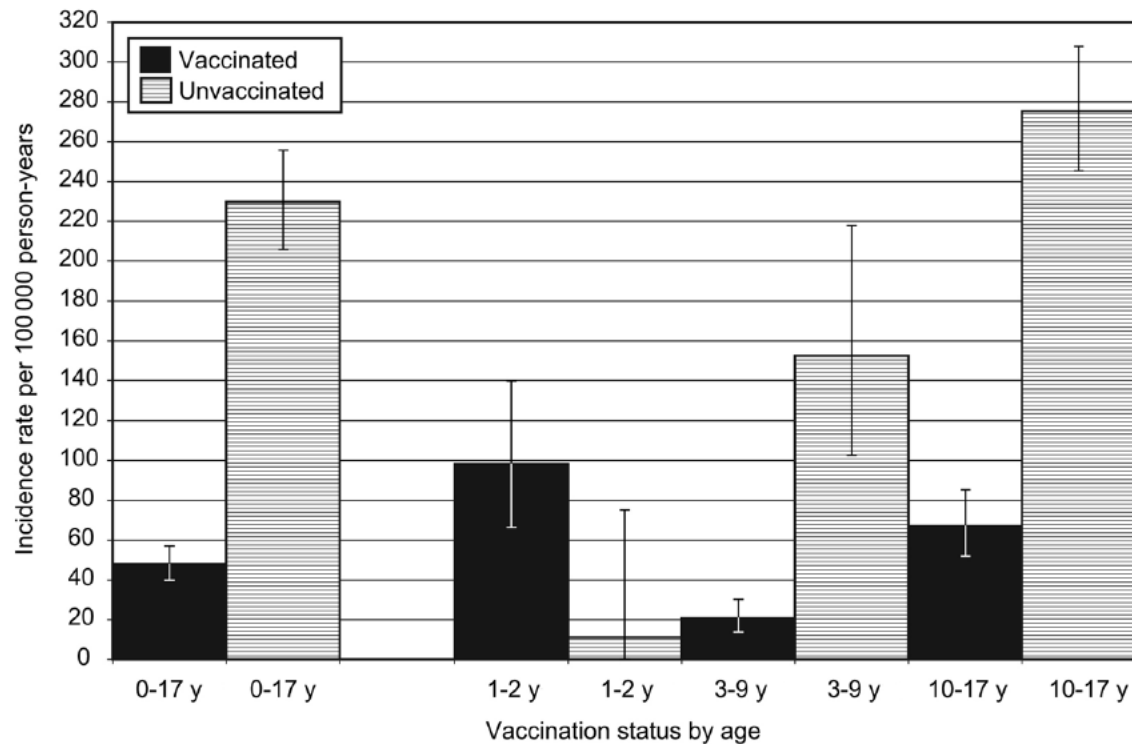


Figure 2. Herpes zoster incidence rates adjusted for laboratory confirmation rates by age and varicella vaccination status, persons aged 0–17 years, Kaiser Permanente Northwest, 2005–2009.

Éléments de discussion

- Avec haute cv, enfants 1-2 ans plus exposés à souche vaccinale que souche sauvage
- Dans ce groupe d'âge, 92% des cas de zona l'ont été avec souche vaccinale
- Les non vaccinés avaient peu de chance d'être exposés au virus sauvage (donc d'être à risque) que les groupes plus vieux

Éléments de discussion

- Les sujets vaccinés avaient une incidence globale de zona plus basse de 79% que les non vaccinés (autres études aussi pour < 10 ans, Weinmann ad 17 ans)
- Les souches sauvages ont causé la moitié des cas parmi les sujets vaccinés

Éléments de discussion

- Généralement, zona chez enfants, peu de symptômes sévères
- Ici, pas de différences des symptômes, selon statut vaccinal (différent de d'autres études où symptômes plus légers chez vaccinés), mais métho pour mesurer douleurs peuvent varier selon études et interprétation des symptômes et de leur gravité variable selon l'âge
- Zona chez vaccinés, lésions surtout sur sites de la vaccination (cervical et lombaire)
- Zona après souche sauvage souvent thoracique et lieu prédominant des lésions avant l'ère de la vaccination varicelle

Éléments de discussion

- Souche recombinante, séquence génomique limitée, requiert plus d'investigation.
- La présence d'une souche recombinante ne risque pas de diminuer avec l'utilisation du vaccin contre le zona, puisque le vaccin zona contient + d'antigènes que le vaccin varicelle et est administré à une population qui a fait la varicelle et chez qui le virus sauvage est latent.
- Risque de réactivation du virus vaccinal après une et 2 doses de vaccin varicelle demeure un sujet de recherche important.

Conclusion

- Hypothèse que zona augmenterait avec introduction vaccination varicelle a été décrite par plusieurs modélisations mathématiques
- Augmentation serait présente chez les adultes (nous!) jusqu'à ce que les cohortes vaccinées avec varicelle arrivent à l'âge adulte (et sans souche sauvage en eux).
- Forte augmentation prédite de zona (certains la prédisaient dès 10 ans post-vaccination varicelle) après l'instauration de la vaccination varicelle n'apparaît pas encore, mais capacité de mesurer le zona imparfaite
- Données des EU, certaines démontrent augmentation du zona, d'autres non. Pas de bonnes données pré-vaccination pour bonnes comparaisons
- Données démontrent augmentation du zona, mais déjà avant introduction programme varicelle

Conclusion (suite)

- Risque de zona semble évoluer dans le temps et facteurs en cause pas si bien compris
- Difficile de départager rôle de la vaccination varicelle
- Vaccination varicelle a permis de réduire de beaucoup l'incidence et les complications liées à la varicelle
- Vaccination varicelle semble réduire zona parmi enfants vaccinés, impact à long terme inconnu
- La vaccination contre le zona viendra rendre encore plus difficile la capacité d'isoler le rôle de la vaccination contre la varicelle dans l'épidémiologie du zona

ZONA – deux questions de départ
...maintenant encore plus de questions!

Impact de la vaccination varicelle sur
l'épidémiologie du zona?

Probablement, mais de quel ordre? Rôle et
importance des expositions exogènes au
virus pas si clairs

La souche vaccinale peut-elle causer le
zona?

Oui, mais moins fréquemment qu'après
l'infection naturelle. Mais de combien
exactement?

Une dernière question...

Est-ce que la formation de base en
immunisation sera bientôt disponible
en ligne?



L'Institut national de santé publique du Québec et l'Université Laval sont fiers d'annoncer que la

Formation de base sur l'immunisation
est maintenant disponible en ligne au

www.fmed.ulaval.ca/fmc

Destinée principalement **aux infirmières** qui débutent en vaccination, cette formation s'appuie sur le [*Protocole d'immunisation du Québec*](#) (PIQ).



Elle vise à :



Connaître les notions de base en immunisation;



Utiliser efficacement le PIQ;



Appliquer les principes de base en vaccination dans le cadre de mises en situation cliniques.

Formation **gratuite** d'une durée d'environ **10 heures**, attestation remise aux participants qui ont complété les exercices et réussi le post test à l'intérieur d'une période de 6 mois

Activité accréditée par la Faculté de médecine de l'Université Laval
(frais : 30.00\$)

Crédits reconnus par l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec




Merci



recherche

**Institut national
de santé publique**

Québec 

Questions de recherche

Rapport varicelle du CIQ 2000

- Quelle est la durée de l'immunité offerte par la vaccination et y aura-t-il nécessité d'administrer des doses de rappel ?
- Est-elle aussi longue que celle de l'infection naturelle ?
- Verrons-nous des infections acquises tardivement dans la vie chez des vaccinés ?
- Quelle sera l'intensité des infections survenant chez les vaccinés ?
- Quel sera l'effet de la vaccination sur la survenue du zona chez les vaccinés ?
- Si les programmes d'immunisation amènent une interruption de la circulation du virus sauvage, quel sera l'effet de ce phénomène sur l'immunité à long terme contre l'infection ?
- Quel sera l'effet des programmes d'immunisation sur le comportement épidémiologique du virus varicelle-zoster sauvage ?
- Est-ce que des couvertures vaccinales faibles mèneront à l'augmentation de l'incidence de la varicelle chez les adultes ?

Recherche

- Importance de mieux documenter l'incidence du zona dans le temps (avant et après vaccination)
- En Australie, le zona serait maintenant une l'équivalent ici d'une MADO
- Continuer à étudier les facteurs de risque pour le zona
- Force d'infection/transmission du zona
- Durée de la protection après un contact avec le virus
- Laboratoire pour connaître si zona suite à souche vaccinale ou sauvage ou recombinante

Paramètres modélisation

- Hypothèses modèle (de Marc 2002):
 - Pas de zona chez vaccinés contre varicelle
 - Exposition à cas de zona ne stimule pas l'immunité (pas assez de force d'infection pour cela)
 - Transmission de la varicelle est rapidement éliminée

Brisson, 2002

Risque de zona chez les adultes vaccinés varicelle

- Vaccination contre varicelle des adultes génèrent immunité moins robuste que vaccination des enfants.
- Incidence du zona chez adultes vaccinés avec varicelle dans la vingtaine (jamais fait varicelle) plus basse que taux rapportés avant ère vaccination (ceux ayant fait varicelle): 1/1000 vs 2,15 à 4 par 1000
- Question: un adulte qui fait une varicelle à l'âge adulte (pauvre lui), a-t-il un risque de zona moindre, égal ou plus élevé que s'il l'avait fait en jeune âge?
- Réponse inconnue. Hambleton avance que leur risque serait probablement entre celui des jeunes vaccinés (les moins à risque de zona) et des adultes qui ont fait la varicelle petit.

Hambleton, 2008; Schmid, 2010

Cas de zona après vaccination Zostavax, souche vaccinale

- Cas de zona après vaccination Zostavax, souche vaccinal oka (femmes 68 ans immunocompétente, sûrement fait varicelle, mais pas de preuve)
- Seul cas rapporté lié à souche vaccinale après vaccination zostavax (pas vacciné varicelle avant)
- Bien récupéré en 10 jours

- Il ne peut plus être jugé adéquat de confirmer un effet indésirable lié au vaccin par la recherche ciblée d'un seul (single) nucléotide polymorphisme SNP. Une analyse extensive de SNP combinée à du génotypage sera nécessaire pour être certain que la souche oka est en cause dans la maladie.
- Flash Vigie, 2008

Saisonnalité du zona?

- Selon un article de revue: pas d'évidence marquée de saisonnalité pour l'incidence du zona (mais une étude, publiée après, a démontré plus de zona l'été, Jardine 2010):
- Pourtant saisonnalité pour la varicelle, donc l'absence de stimulation à la varicelle ne semble pas avoir d'impact à court terme (plutôt les répétitions qui protégeraient et quelle est l'importance du rôle des expositions exogènes et donc, de cette diminution par le programme de vaccination contre la varicelle?)
- Rayons UV du soleil sont connus pour baisser l'immunité cellulaire (herpes buccal), mais si pas plus de zona l'été, diminue plausibilité de cette hypothèse.

Thomas, 2004, facteurs de risques

Résultats (suite)

- Des 254 spécimen + pour varicelle:
 - 83 (33%) étaient des personnes vaccinées
 - et 171 (67%) des personnes non vaccinées
- Des 83 vaccinés:
 - 43 (52%) avaient une souche sauvage
 - 38 (46%) la souche vaccinale
 - 2 (2%) avaient une souche possiblement recombinante
- Parmi les enfants vaccinés, la proportion de zona dû à une souche vaccinale n'a pas changé au cours de la période de l'étude ($p = 0,72$) (si + de vaccinés en 2009, aurait pu s'attendre à plus de zona souche vaccinale...peut-être bonne nouvelle!)
- Une histoire clinique de varicelle a été rapportée chez:
 - 4 des 38 (11%) sujets avec la souche vaccinale (*breakthrough* possible et exposé au virus sauvage, mais détecté souche vaccinale dans lésion prélevée)
 - 22 des 43 (51%) sujets vaccinés mais où la souche sauvage a été identifiée
 - 164/171 (96%) des sujets non vaccinés et avec souche sauvage retrouvée

Suite stimulations exo et endo

- Étude chez Leucémiques a montré que exposition à varicelle au domicile ou vaccination protégeait contre zona (Gershon, 1996)
- Étude récente chez les moines Français, pas d'augmentation du zona, comparativement à population générale (Gaillat, 2011) et étude sur une durée deux fois plus longue que celle ayant estimé la durée de 20 ans...
- Un brin d'histoire, le zona se nomme feu de Saint-Antoine, le fondateur de la vie monastique Chrétienne...
- Donc, peut-être que exposition exogène aide (un bonus, comme une dose de vaccin!), mais que si pas, risque pas pire et qu'une portion importante s'expliquerait par expositions endogènes?

Discussion (suite)

- Considérant la diminution de l'incidence de la varicelle au cours des 10 dernières années aux E-U, avec le programme de vaccination contre la varicelle de routine, plusieurs enfants non vaccinés, surtout les très jeunes, vraisemblablement n'avaient pas fait la varicelle et donc n'étaient pas à risque de développer un zona (vaccinés ont tous au moins la souche vaccinale (et le même risque que non vaccinés de rencontrer la bête sauvage), alors que les non vaccinés, si jamais exposés au virus, n'ont aucune souche en eux)
- Que la moitié des cas chez les vaccinés aient été causés par la souche sauvage suggère que l'incidence de la souche vaccinale est environ la moitié de celle rapportée ici parmi les vaccinés.

Discussion

- Mais encore beaucoup d'incertitudes
 - Aux EU, (Leung, 2011), il y aurait une augmentation des hospitalisations pour zona dans l'année suivant le début de la vaccination varicelle, mais difficile d'attribuer cette augmentation à la vaccination :
 - Pas de bonnes données antérieures
 - Pas de différences entre les états où les CV étaient basses et élevées (mais pas de CV précises présentées et prendrait une différence très grande pour la voir)
 - Zona moins élevé parmi les gens avec enfants (boosting)
 - Cette différence aurait tendance à s'amoinrir (enfants vaccinés ne procurent pas de booster)

Discussion

- Terminer vaccination zona, lorsque les cohortes d'enfants vaccinés auront atteints l'âge de la vaccination zona serait une stratégie plus cout-efficace, mais...dépend si l'hypothèse selon laquelle le risque de zona est très faible après une vaccination varicelle se confirme. On a le temps de voir...
- Eux n'ont pas pris en considération le BOI pour zona, que la réduction de l'incidence. Donc, peut avoir sous-estimé les bénéfices de la vaccination zona (pas entré dans le calcul des QALY)
- Durée d'efficacité du vaccin zona estimée à 7,5 ans...si plus longue, l'âge « optimal » pour la vaccination n'aurait pas été de 75 ans...
- N'ont pas pu prendre en considération le fait que la pyramide d'âge change (plus de > 85 ans dans 20 ans que maintenant). Mais serait trop complexe: matrice de contacts à adapter à chaque fois que le nombre par catégorie d'âge est modifié, puis refaire le « fitting »... En tenir compte, aurait comme impact d'améliorer le cout-efficacité de la vaccination zona, mais d'augmenter le coût de l'analyse économique!

Van Hoek, 2012