



HAL
open science

Zostavax[®], vaccin contre le zona et les douleurs postzostériennes : intérêt en santé publique

Xabi Beaucoueste

► To cite this version:

Xabi Beaucoueste. Zostavax[®], vaccin contre le zona et les douleurs postzostériennes : intérêt en santé publique. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01306901

HAL Id: dumas-01306901

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01306901>

Submitted on 25 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015 – 2016

Thèse n°40

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Xabi BEAUQUESTE**

Né le 01 août 1989 à Saint Jean de Luz (Pyrénées Atlantique)

Le 25 mars 2016 à Bordeaux

Zostavax[®], vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes : intérêt en santé publique

Directeur de thèse

Docteur Françoise AMOUROUX

Jury

Monsieur Bernard Muller	Professeur	Président
Madame Françoise AMOUROUX	Professeur	Juge
Madame Françoise TESSIER	Maitre de conférences	Juge

REMERCIEMENTS

Merci à Monsieur Muller,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, pour l'intérêt qu'il porte à ce travail en acceptant de le juger et pour tout ce qu'il m'a enseigné au cours de mes études.

Merci à Madame Amouroux,

De m'avoir proposé le sujet de ma thèse, de m'avoir suivi et encadré tout au long de mon travail en tant que directrice de thèse. Mais aussi pour votre investissement auprès des étudiants et des professionnels pour notre formation initiale et continue.

Merci à Madame Tessier,

De me faire l'honneur de juger ma thèse, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Merci Aita et Ama,

Pour votre soutien sans limite, vos conseils et votre patience. Je ne serais jamais devenu la personne que je suis sans vous et je ne pourrais jamais assez vous le rendre. La pudeur basque et bigourdane nous empêche souvent de nous le dire, mais je vous aime.

Merci Peio,

Pour ton rôle de grand frère, de colocataire et de coéquipier, pour tout ce qu'on a pu partager et ce qu'on partagera encore. Je t'aime.

Merci à tout le reste de ma famille,

Pour leur présence et leur soutien.

Merci Alice,

Sans qui cette thèse aurait pu beaucoup, beaucoup plus traîner en longueur.

Merci à tous les copains de Bordeaux,

Toutes ces belles rencontres faites depuis septembre 2007 jusqu'à maintenant. Je ne pourrais pas tous vous citer de peur d'oublier quelqu'un, P1, pharma, médecine ou autre, merci d'avoir fait de ma vie étudiante ce qu'elle a été, certainement les plus belles années d'une vie. Entre soirées mémorables, soirées moins mémorables, révisions interminables, amphi de nuit, RU, stress des examens et évènements associatifs. Malheureusement la vie étudiante se fini, mais pas les amitiés heureusement !

Merci aux copains d'Hendaye et du Pays Basque,

Même si vous n'avez jamais trop compris ce que je fais depuis tout ce temps sur Bordeaux, vous acceptez toujours ma présence quand je rentre.

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLES DES MATIERES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
1 ^{ère} Partie : Généralités sur le zona	12
A. Le zona, une infection virale	12
1. Le Virus Varicelle Zona (VZV)	12
a. Définition et structure	12
b. Cycle réplicatif	13
c. Cycle de vie	15
d. Transmission	16
e. Latence et réactivation	16
2. La primo-infection : la varicelle	17
a. Epidémiologie	17
b. Clinique	17
c. Complications	19
d. Traitement	19
e. Varicelle et immunité	20
f. Vaccination.....	21
3. La résurgence : le zona	22
a. Physiopathologie	22
b. Epidémiologie	24
c. Clinique	27
d. Topographie des lésions	28
e. Complications.....	30
f. Diagnostic.....	31
g. Contagiosité	31
B. Zona et douleurs	32
1. Différents types de douleurs	32
a. Prodromes et douleurs aiguës	33
b. Douleurs post-zostériennes	33

c.	Caractéristiques cliniques des douleurs post-zostériennes	35
2.	Facteurs prédictifs des douleurs post-zostériennes.....	36
3.	Impact des douleurs	37
a.	Outils de mesure	37
b.	Impact des douleurs de la phase aigüe.....	39
c.	Impact des douleurs post-zostériennes.....	40
C.	Stratégies thérapeutiques.....	41
1.	Principes généraux	41
2.	Traitement de l'infection virale	42
a.	Les antiviraux	43
b.	Efficacité des antiviraux sur les différentes manifestations du zona	45
3.	Traitement des douleurs	47
a.	Traitement de la douleur aigüe	47
b.	Traitement des douleurs post-zostériennes.....	48
1.	Les antidépresseurs.....	49
2.	Les antiépileptiques	50
3.	Les anesthésiques locaux	50
4.	Autres traitements	51
2 ^{ème} partie :	Zostavax [®] , vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes.....	53
A.	Zostavax [®] , présentation scientifique, technique et réglementaire.....	53
1.	Classification et pharmacologie	53
a.	Classification	53
b.	Principe et immunogénicité	54
2.	Caractéristiques techniques et réglementaires	56
a.	Présentation, forme et aspect pratique	56
b.	AMM, indications et données cliniques.....	57
1.	Historique	57
2.	AMM actuelle et prise en charge	58
3.	Données cliniques	59
B.	Les différentes études ayant menées à l'AMM	61
1.	Etude centrale : la Shingles Prevention Study (SPS)	61
a.	Présentation et méthode.....	61
b.	Les résultats	65

1.	Sur l'incidence du zona.....	65
2.	Sur le fardeau de la maladie (BOI)	66
3.	Sur l'incidence des DPZ	66
c.	Conclusion et discussion	67
2.	Etude de persistance : la STPS et la LTPS	68
a.	La Short-Term Persistence Substudy (STPS)	68
b.	La Long-Term Persistence Substudy (LTPS)	70
3.	Etude d'efficacité et de tolérance de Zostavax® chez les 50-59 ans : Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST)	72
a.	Présentation de l'étude	72
b.	Résultats.....	73
4.	Profil de tolérance et effets indésirables	74
a.	Suivi dans la Shingles Prevention Study	74
b.	Suivi dans la Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST)	76
c.	Conclusion.....	77
C.	Evaluation médico-économique de la vaccination contre le zona	77
1.	Le coût du zona et des douleurs post-zostériennes	78
a.	Etude EPIZOD	78
b.	Rapport d'expert	80
2.	Rentabilité de la vaccination contre le zona et les douleurs post-zostériennes par Zostavax®	82
	3 ^{ème} Partie : Quel avenir pour Zostavax® et la vaccination contre le zona et les douleurs post-zostériennes	86
A.	Place et considération actuelle de Zostavax® en France	86
1.	Résumé d'efficacité et discussion	86
2.	Détermination de la place du vaccin dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination de l'adulte par le HCSP	89
3.	Conclusion de la commission d'évaluation de la Haute Autorité de Santé (HAS) ..	91
B.	Un nouveau vaccin contre le zona en phase d'étude	92
1.	Une approche différente.....	92
2.	Etudes d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance	93
3.	Perspectives	96
	CONCLUSION	97
	INDEX DES TABLEAUX.....	99

INDEX DES FIGURES.....	100
RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	101
SERMENT DE GALIEN.....	110

LISTE DES ABREVIATIONS

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Antiinflammatoire non-stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service médical rendu

BOI : Fardeau de la maladie

CETD : Centre d'étude et de traitement de la douleur

CMV : Cytomegalovirus

CSHPPF : Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique de France

CMI : Immunité à médiation cellulaire

DPZ : Douleurs post-zostériennes

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EMA : Agence européenne du médicament

EPIZOD : Etude épidémiologique du zona et des douleurs post-zostériennes

EPPI : Eau pour préparation injectable

EVA : Echelle visuelle analogique

FDA : Food and drug administration

Gp : Glycoprotéine

HAD : Hospital anxiety and depression

HAS : Haute autorité de santé

HCSP : Haut conseil de la santé publique

HHV : Human herpesvirus

HSV : Herpes simplex virus

ICER : Ratio coût/efficacité incrémental

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

INED : Institut national d'études démographiques

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

IV : Intraveineuse

LTPS : Long term persistence Substudy

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

NST : Neurostimulation transcutanée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PGR : Plan de gestion des risques

PMSI : Programme médicalisé des systèmes d'information

QALY : Quality adjusted life year

RR : Risque relatif

SMR : Service médical rendu

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SPS : Shingles prevention study

STPS : Short term persistence substudy

UFP : Unité formant plage

VE : Efficacité du vaccin

VZV : Virus de la varicelle et du zona

ZBPI : Zoster brief pain inventory

ZEST : Zostavax efficacy and safety trial

ZIQ : Zoster impact questionnaire

INTRODUCTION

Historique, atypique, méconnu, sous-estimé et même mystique sont divers adjectifs pouvant se rapporter au zona et à ses conséquences. Historique car les premières descriptions cliniques de la maladie remontent à la Grèce Antique et à Hippocrate qui a utilisé pour la première fois le mot « *Herpes* » dérivé du Grec « ramper » pour décrire des lésions ulcéreuses qui avaient l'air de « se traîner » sur la peau, sans faire de distinction entre l'herpès et le zona que nous connaissons. Le mot zona a lui été utilisé pour la première fois par l'encyclopédiste Romain, Aulus Cornelius Celsus, dérivé du Grec « *zoster* » voulant dire « ceinture » pour représenter des lésions suivant un chemin, et étendues sur une zone bien délimitée autour du corps. L'étymologie anglaise est aussi parlante car utilisant les mots « *herpes zoster* » et le mot « *shingles* » dérivé lui du latin médiéval « *cingulus* » signifiant également « ceinture ». Atypique car causé par la réactivation d'un virus après une phase de latence, suite à la contraction d'une maladie commune mais différente dans l'enfance, la varicelle. La relation entre les deux pathologies n'a été suggérée qu'en 1892 par Von Bókay qui avait remarqué l'émergence de ces deux troubles ayant des similitudes cliniques au même moment dans les foyers de ses patients. Méconnu car encore aujourd'hui les mécanismes physiopathologiques de latence et de réactivation ne sont pas totalement élucidés, et sous-estimés car si la maladie est relativement connue par le grand public, ses conséquences et leur impact le sont moins. Enfin mystique car le zona est à l'origine de beaucoup de croyances populaires, amenant beaucoup de malades à consulter des guérisseurs, rebouteux ou autre coupeurs de feu pour faire disparaître les signes cutanés et douloureux.

Cette thèse dans le cadre de la mise à disposition en France du premier vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes Zostavax® m'a permis de découvrir la complexité du sujet. En effet la problématique du zona, touchant majoritairement une population âgée, englobe à la fois les caractéristiques physiopathologiques d'une population très présente en officine, la douleur, symptôme longtemps négligé et qui aujourd'hui est au centre de la prise en charge, elle-même complexe, et les conséquences de cette pathologie, tant physiques que psychologiques et leur ressenti sur l'activité sociale de la personne. L'étude d'un nouveau médicament est toujours intéressante et permet de comprendre les différentes étapes

nécessaires à son arrivée sur le marché, tant sur le plan des études médicales que sur celui des études économiques pour évaluer ses atouts mais aussi ses faiblesses.

Dans un premier temps nous verrons quelques rappels sur l'agent infectieux et les maladies qu'il provoque, varicelle et zona. Ensuite la relation entre le zona et les douleurs associées sera développée ainsi que la stratégie thérapeutique mise en place lors de l'apparition d'un zona.

Dans un second temps nous aborderons les différentes études réalisées sur le vaccin qui ont analysé son efficacité, sa tolérance et sa persistance ainsi que son intérêt sur le plan médico-économique.

Enfin nous verrons sa place actuelle dans la prise en charge du zona en France, son intérêt en santé publique, et l'avenir de la vaccination contre le zona.

1^{ère} Partie : Généralités sur le zona

A. Le zona, une infection virale

1. Le Virus Varicelle Zona (VZV)

a. Définition et structure [1] [2] [3]

Le Virus Varicelle Zona (ou VZV pour *Varicella-Zoster Virus* en anglais) est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*, de la sous-famille des *Alphaherpesviridae*, genre *Varicellovirus*. Parmi les plus de cent vingt Herpesvirus dénombrés, il fait partie des huit qui peuvent infecter l'homme avec le virus herpès simplex de type 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), le virus de la varicelle et du zona (VZV), le cytomegalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les human herpesvirus 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8). La classification en sous-famille Alpha, Bêta et Gammaherpesviridae repose sur des critères biologiques. Le VZV, comme les HSV, appartient à la sous-famille des Alphaherpesviridae, caractérisée par le neurotropisme, un cycle répliatif rapide et fortement lytique, une gamme d'hôtes restreinte ainsi qu'une capacité d'entrer en latence au niveau du système nerveux périphérique. Il est capable de se répliquer et de se propager rapidement dans les cellules qui l'hébergent et de les détruire.

Le VZV est un virus enveloppé d'un diamètre d'environ 200nm dont le génome est constitué d'un ADN double brin linéaire comportant 124 884 paires de bases (pdb), protégé par une capsidie protéique icosaédrique, composée de 162 capsomères hexagonaux. Un tégument protéique sépare la capsidie de l'enveloppe virale. Ce tégument est constitué de protéines structurales mais également de protéines régulatrices qui peuvent intervenir de façon prépondérante dans les étapes précoces de l'infection. L'enveloppe virale est hérissée de projections glycoprotéiques appelées gE, gB, gC, gH et gI. (Figure n°1)

Le génome est composé de deux segments uniques, un long UL de 104 836 pdb et un court US de 5 232 pdb. Ils sont entourés de deux segments répétés, l'un interne IR et l'autre terminal TR. (Figure n°2) Ce génome code au moins pour 71 cadres ouverts de lecture (*open*

reading frames ou ORF) et séquences promotrices associées. Il peut se circulariser grâce des bases en nombre impair à chaque extrémité. A ce jour, 5 différents types phylogénétiques de VZV ont été identifiés mais le plus répandu conserve 99,8% de la séquence.

L'étude *in vitro* de ce virus est rendue difficile par le fait qu'aucun type cellulaire ne peut produire de quantité importante de particules virales infectieuses. Il reste intimement associé aux cellules et se montre très instable lorsqu'il est libéré dans le milieu de culture. Heureusement, la biologie moléculaire et la mise au point de modèles animaux d'infection latente ont rendu possible les études. Malgré un degré d'homologie important avec le HSV-1, il est impossible d'extrapoler au VZV les observations faites sur celui-ci.

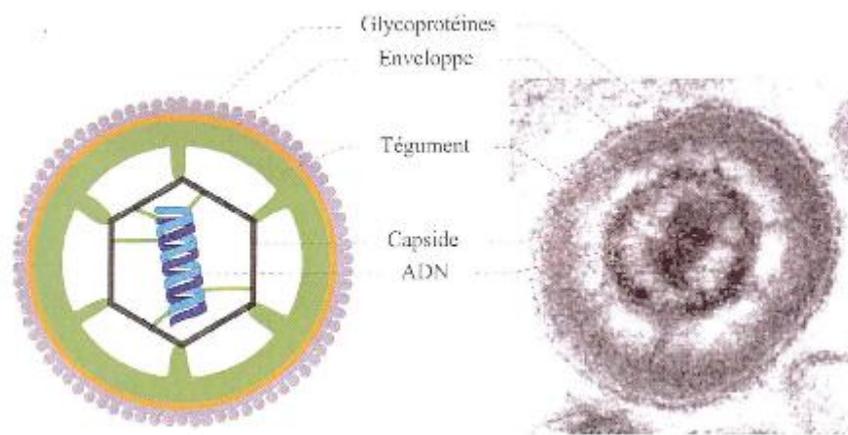


Figure 1 : Représentation schématique et en microscopie électronique d'une particule virale complète du VZV « D'après le traité de virologie médicale »

b. Cycle répliatif [1] [2] [3]

Le cycle répliatif du VZV débute par son entrée dans la cellule qui est encore aujourd'hui un processus peu compris, certainement par fusion des membranes ou endocytoses. Les protéines de l'enveloppe virale interagiraient avec des molécules de surface de la cellule cible, comme le récepteur au mannose-6-phosphate ou la glycoprotéine associée

à la myéline. Du côté viral, les glycoprotéines B, H et L fonctionnent comme un complexe de fusion, mais certainement que d'autres glycoprotéines de l'enveloppe interviennent dans le processus. La capside et les protéines tégmentaires entrent dans le cytoplasme et après décapsidation, l'ADN viral gagne le noyau où les gènes viraux seront transcrits séquentiellement. (Figure n°3)

Les 72 gènes viraux, dont 3 sont présents en double copie, sont immédiatement mis en transcription suivant une cascade d'événements complexes, hautement régulée. Les gènes précoces immédiats (IE, *immediate-early*) sont exprimés dans les premières heures de l'infection, avant toute autre synthèse protéique, ce qui implique que le matériel enzymatique ou transactivateur est apporté par le virion lui-même. Ces protéines jouent un rôle dans la suite de la transcription en induisant l'expression des gènes précoces (E, *early*) produisant des protéines précoces avant le début de la réplication de l'ADN viral. Celles-ci codent pour des protéines impliquées dans cette réplication, comme l'ADN polymérase, les synthétases de nucléotides et plusieurs kinases. Nous verrons que c'est à ce stade qu'il est possible d'entraver le cycle viral par l'utilisation d'antiviraux. L'expression des gènes tardifs (L, *late*) permettent la production des protéines virales structurales qui migreront du cytoplasme vers le noyau pour l'étape finale d'assemblage qui permet la formation d'une nouvelle capside avec incorporation du génome viral, donnant naissance à un virion qui quitte la cellule.

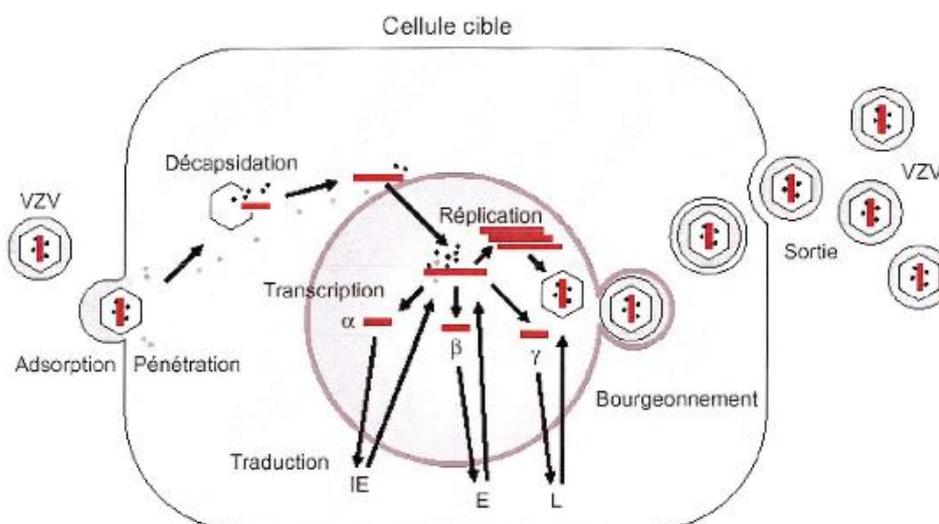


Figure 2 : Le cycle infectieux du VZV. « D'après La Régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona »

c. Cycle de vie [4] [5] [6]

Le réservoir du VZV est strictement humain. Sa transmission est donc interhumaine, directe, le virus se trouvant dans les gouttelettes des sécrétions des voies aériennes supérieures et bronchiques et dans le contenu des vésicules cutanées. Il présente la caractéristique inhabituelle d'être responsable de deux maladies communes et distinctes, la varicelle et le zona.

Le VZV pénètre dans le corps par les voies respiratoires dont il infecte la muqueuse. Il migre dans les ganglions lymphatiques parapharyngés où il va se répliquer. Après quatre à cinq jours, le virus est disséminé une première fois par voie sanguine dans tout l'organisme, lui permettant d'infecter les cellules du foie et du système réticulo-endothélial dans lesquels il continue de se multiplier. Survient alors une seconde virémie pendant les 4 à 5 derniers jours de la phase d'incubation, ou les 24 premières heures de la maladie, au cours de laquelle le virus gagne les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses, provoquant l'apparition des lésions vésiculeuses typiques de la varicelle. Il déclenche la ballonnisation des kératinocytes, effet cytopathique caractéristique des Herpesviridae, responsable de la formation de vésicules intra-épidermiques. La réaction immunitaire de l'hôte permet de mettre fin à la réplication virale après trois jours. Le VZV présente par ailleurs un tropisme pour d'autres tissus, et peut notamment par défaillance du système immunitaire affecter le poumon, le système nerveux, le foie, la moelle osseuse et les surrénales.

Sa survie est possible à l'extérieur de l'hôte pendant de courtes périodes de quelques heures et exceptionnellement un jour ou deux. Il est facilement inactivé par les solvants lipidiques, les détergents et les protéases. Bien qu'il n'y ait pas d'informations spécifiques sur le VZV, la plupart des herpesvirus sont sensibles entre autre à l'éthanol 30%, le propanol 20%, 200ppm d'hypochlorite de sodium et le glutaraldéhyde 0,04%. Concernant les moyens d'inactivation physique, le virus est facilement inactivé par une chaleur de 60°C, un stockage prolongé à -70°C ou moins, un pH inférieur à 6.2 supérieur > 7.2 et par les ultrasons.

d. Transmission [4]

La transmission est principalement respiratoire. Le virus est transporté par les gouttelettes à partir des sécrétions respiratoires, et plus rarement par le contact des muqueuses avec des mains souillées par le liquide des vésicules cutanées, tant que celles-ci sont actives et non croûteuses. La transmission peut également se faire à partir d'un patient atteint de zona, essentiellement par l'intermédiaire des vésicules cutanées.

e. Latence et réactivation [2] [7]

Au cours de la première infection, le virus peut gagner les ganglions du système nerveux périphérique, soit par la voie sanguine via les leucocytes infectés, soit par voie neurogène ascendante, en pénétrant par l'extrémité de nerfs sensoriels innervant la zone cutanée infectée et en se déplaçant le long de l'axone jusqu'au ganglion. Le virus entre alors dans une phase de latence qui peut se prolonger de nombreuses années. Le virus pourra alors se réactiver dans certaines circonstances et induire la deuxième pathologie de ce virus, le zona.

Diverses études réalisées par hybridations *in situ* ont permis d'estimer que le génome viral reste latent dans 0.01% à 0.03% des cellules de la population neuronale. Bien qu'il soit probable que la fréquence de réactivation dépende en partie du nombre de cellules dans lesquelles le virus reste latent, aucune étude n'a pu établir de lien entre l'intensité de l'éruption varicelleuse, le nombre de cellules nerveuses infectées pendant la latence et la fréquence de réactivation du VZV.

Par ailleurs, la nature exacte des cellules dans lesquelles s'établit la latence reste sujette à controverse. Différentes études ont démontré la présence de génome viral dans les neurones et les cellules satellites qui entourent ces neurones. Néanmoins la majorité et les plus récentes de ces recherches classent les neurones comme site principal de la latence.

2. La primo-infection : la varicelle

a. Epidémiologie

En France, la varicelle est surveillée par le réseau « Sentinelle » depuis 1990. Elle affecte en moyenne 650 000 personnes par an. Dans son rapport annuel, le réseau a estimé pour l'année 2014 à 648 607 le nombre de cas de varicelle en France métropolitaine, pour une incidence estimée de 1010 cas pour 100 000 habitants [8].

La varicelle est une maladie hautement contagieuse, voire la maladie éruptive la plus contagieuse. Près de 100% de la population a un jour été en contact avec le virus. Le taux d'attaque chez un sujet réceptif est de près de 90% après un contact intrafamilial [9] et de 10 à 35% après contact moins intime au sein d'une collectivité [10]. C'est une infection essentiellement infantile, dite « obligatoire » de l'enfance. 90% des enfants contracteront la maladie avant l'âge de 12ans et 50% avant l'âge de 5ans [11].

Le VZV est présent dans le monde entier et plus particulièrement dans les pays à climat tempéré. En fonction des zones géographiques, on observe des différences, dans les régions les plus chaudes, la varicelle se manifeste surtout après l'âge de 10 ans, alors que dans les climats tempérés, ce sont les jeunes enfants qui sont le plus touchés. La varicelle survient souvent lors des 5 à 10 premières années de la vie dans les climats tempérés (seulement 5% après 18 ans) alors que dans les régions tropicales, ce sont 50% des plus de 18 ans, soit 10 fois plus, qui sont touchés par la varicelle. Cette maladie se caractérise en général par des épidémies saisonnières qui surviennent à la fin de l'hiver et au printemps. A ceci s'ajoute le facteur de la vie en collectivité qui augmente le nombre d'épidémies en période scolaire, et le diminue en période de vacances.

b. Clinique [4] [12] [13]

La période d'incubation est de 14 jours en moyenne, avec des extrêmes entre 10 et 21 jours. Le début de l'éruption est précédé de 24 à 48h par des prodromes comportant une

fièvre à 38°C, des céphalées et des douleurs abdominales. Cette période peut être possiblement asymptomatique.

Le virus étant dermatrope, l'éruption cutanée, ou exanthème, est souvent le premier symptôme de la maladie, le plus typique. Elle est érythémato-vésiculeuse et prurigineuse. Elle peut débiter sur n'importe quel territoire, habituellement le tronc, la face ou le cuir chevelu. C'est d'abord une macule de 2 à 5 mm rosée qui peut saillir légèrement en papule. En quelques heures les éléments maculo-papuleux sont surmontés d'une vésicule ou d'une bulle de 3 à 4mm de diamètre. Ces vésicules appelées lésions actives contiennent un liquide clair qui permet la transmission du virus à un individu sain. Cet élément vésiculo-bulleux est superficiel, il est bordé d'une aréole rouge qui lorsqu'elle manque ou disparaît permet l'aspect classique de « goutte rosée posée sur une peau saine ». Cet exanthème est généralisé, accompagné d'un prurit intense et d'une fièvre modérée, dépassant rarement les 38,5°C. Les éléments sont souvent abondants mais peuvent être aussi en nombre restreint. On en compte généralement moins de 300, avec des extrêmes allant d'une dizaine à près de 2000 vésicules [9]. Leur évolution est caractéristique. Dès le deuxième jour le liquide se trouble, la vésicule s'affaisse, se déprime en son centre et il se forme une croûte brunâtre et prurigineuse. Vers le 6^{ème}/8^{ème} jour la croûte tombe et laisse place à une petite tache rosée qui disparaît sans laisser de cicatrice sauf en cas de lésion de grattage.

Dans son ensemble, l'éruption évolue en 2 ou 3 poussées successives, à 24-72h d'intervalle, d'où la coexistence d'éléments d'âges différents : macules, papules, vésicules et croûtes. Elle dure au total 10 à 12 jours. Parallèlement, l'atteinte des muqueuses oropharyngée, conjonctivale et génitale est habituelle. Un énanthème peut évoluer avec des vésicules qui se rompent et font place à de petites érosions superficielles entourées d'un halo rouge. La maladie se termine par la chute des croûtes qui laisse une dépigmentation transitoire de la peau et parfois des cicatrices, en particulier sur le front. La période de contagiosité est de 5 à 7 jours en commençant 2 jours avant l'éruption jusqu'à la fin des lésions actives.

c. Complications [4]

La complication infectieuse représente la complication la plus fréquente de la varicelle. Elle est due aux lésions de grattages des vésicules qui s'infectent. Les germes les plus souvent mis en cause sont les Staphylocoques et les Streptocoques. L'essentiel est représenté par des impétigos et des lésions bulleuses difficilement différenciables des lésions propres à la varicelle. D'autres cas de surinfections cutanées peuvent être plus préoccupants comme l'atteinte des tissus mous comprenant les dermoépidermites, les lymphangytes et les abcès sous cutanés, la varicelle gangréneuse pouvant évoluer vers la nécrose des tissus et les fasciites nécrosantes qui comporte un risque vital pour le sujet par l'initiation d'un choc septique.

Les complications neurologiques viennent au second rang avec la cérébellite à l'évolution bénigne et l'encéphalite, plus préoccupante chez les nourrissons chez qui elle constitue une cause significative de décès bien que plus fréquente chez l'adulte. Les pneumopathies représentent quant à elles une complication fréquente et grave de la varicelle chez l'adulte et la cause prédominante de mortalité chez le nourrisson de moins de 6 mois. Il faut cependant distinguer les pneumopathies par surinfection bactérienne chez l'adulte antérieurement sain et les pneumopathies interstitielles directement liées au virus de la varicelle chez le sujet immunodéprimé.

d. Traitement [4]

D'une manière générale, la varicelle est une maladie bénigne qui ne demande que des soins locaux associés à la prévention des surinfections cutanées. On conseille une ou deux douches quotidiennes avec un savon ou un pain dermatologique. L'utilisation d'antiseptique de type Chlorhexidine représente le facteur essentiel de prévention des surinfections. Il peut être utilisé sous forme de savon, suffisamment dilué et bien rincé pour éviter les sensibilisations cutanées ou sous forme de spray. L'utilisation de crème cicatrisante peut aider à la prévention des croûtes. En revanche il convient d'éviter l'utilisation de talc qui par l'accumulation de débris de poudre surinfectés représente un facteur de risque de

complication. Le traitement du prurit se fera à l'aide d'antihistaminique H1 en préférant ceux qui ont une action sédatrice de type hydroxyzine et dexchlorphéniramine. Il convient également de se couper les ongles courts pour éviter les lésions de grattage. Si un traitement antipyrétique doit être mis en place, préférer le paracétamol car l'aspirine est contre-indiquée en raison du risque de syndrome de Reye et l'ibuprofène déconseillé car suspecté de favoriser les surinfections bactériennes. Dans les formes compliquées du sujet immunocompétent, il faudra différencier les complications dues au virus de la varicelle lui-même, auquel cas on utilisera des antiviraux, l'aciclovir de préférence, et les complications d'origine bactérienne pour lesquelles on emploiera des antibiotiques soit par voie locale, orale ou générale. La chirurgie sera également utilisée pour traiter les possibles nécroses des tissus.

e. Varicelle et immunité [4] [14]

Lors de la primo infection par le VZV, le système immunitaire de l'hôte réagit par une double réponse humorale et cellulaire, en produisant des anticorps spécifiques anti-VZV et des cellules T anti-VZV. La production d'immunoglobulines (Ig) G, M et A est détectable dans le sérum 3 jours après le début de l'éruption et ces anticorps ont un effet neutralisant sur le virus, soit directement, soit par l'action du complément, et permettent la lyse des cellules infectées. Cependant, la seule immunité à médiation humorale ne peut suffire pour la guérison de la varicelle. L'immunité à médiation cellulaire apparaissant dans les 2 premières semaines suivant l'éruption cutanée, faisant intervenir des cellules T CD4 et CD8 effectrices et mémoires, est primordiale. Ces cellules sont capables de reconnaître comme épitopes les protéines IE62 et IE63 ainsi que les glycoprotéines de surface gB, gC, gE, gH et gI du virus. La prolifération des cellules T en réponse à l'antigène VZV s'accompagne de la production de multiples cytokines, notamment d'interleukines (IL) 2, d'interférons gamma (INF γ), de TNF α , IL10, IL12, IL4 et IL5, qui potentialisent l'expansion clonale de cellules T spécifiques. Elles permettent de contrôler la virémie et de limiter la réplication virale dans les différents sites par une action cytolytique contre les cibles infectées.

La production de lymphocytes T mémoires induit par la maladie initiale permet le maintien en état de latence du virus dans les cellules ganglionnaires nerveuses du trijumeau et des racines de la moelle dorsale, phénomène développé ultérieurement.

f. Vaccination

Un vaccin antivarielleux préparé à partir d'une souche atténuée vivante du virus VZV, la souche Oka, a été mis au point et testé cliniquement dans les années 1970 et 1980. Actuellement, plusieurs formulations homologuées de vaccin antivarielleux atténué vivant lyophilisées sont disponibles, sous une forme stable au réfrigérateur ou congelée. Il s'agit de vaccins monovalents, ou combinés au vaccin antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR) [15]. En France, seulement 2 vaccins monovalents sont disponibles, le Varivax[®] produit par Merck et commercialisé par Sanofi Pasteur MSD en Europe et le Varilrix[®] produit par le laboratoire GSK. L'AMM réserve la vaccination aux sujets sains de plus de 1 an, en 2 doses séparées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin et l'âge du sujet. Une extension d'AMM datant du 21/03/2013 permet l'administration du Varivax[®] chez le nourrisson de plus de 9 mois [16].

L'OMS n'impose pas de nombre minimal d'unité formant plage (UFP) par dose vaccinale, mais indique que ce nombre doit être spécifié par l'autorité de réglementation nationale qui homologue le vaccin. Les exigences à remplir pour l'homologation nationale doivent tenir compte de la concentration virale dans les vaccins prouvée comme sans risque et efficace dans les essais cliniques [15]. Le Varivax[®] a une teneur supérieure ou égale à 1350 UFP et le Varilrix[®] une teneur de $10^{3,7}$ UFP [17].

Dans les pays où elle a été introduite, la vaccination antivarielleuse a fait reculer la morbidité et la mortalité de la maladie non seulement dans la tranche vaccinée, mais aussi dans les tranches d'âge plus élevées et chez les nourrissons. La réduction de la circulation du virus pouvait faire craindre un décalage du pic d'incidence vers les sujets plus âgés, présentant un risque de formes graves plus élevé. Le décalage a bien été observé, mais l'incidence de la varicelle chez les enfants les plus âgés et les adultes est restée plus faible qu'avant l'introduction du vaccin. Des modélisations permettent d'évaluer la couverture vaccinale qui

doit être atteinte et maintenue dans différents pays, en fonction de l'épidémiologie locale de la varicelle, pour éviter une augmentation de la morbidité et de la mortalité consécutive à l'introduction de la vaccination. Celle-ci se produirait pour une couverture intermédiaire (30 à 70%), qui limiterait la circulation du virus sans la faire disparaître. C'est pourquoi l'OMS rappelle qu'avant d'introduire dans leur programme de vaccination celle de la varicelle, les pays doivent mettre en place une surveillance de la varicelle et s'assurer qu'ils disposent des ressources nécessaires pour atteindre et maintenir une couverture vaccinale à 80%, nécessaire pour ne pas entraîner de déplacement du pic de l'incidence de la varicelle vers des âges plus avancés [18].

Cependant, le Conseil supérieur de l'hygiène publique de France (CSHPF) ne recommande pas la vaccination généralisée contre la varicelle chez l'enfant de plus de 12 mois, en raison du risque de décalage de l'âge de la maladie en cas d'une couverture vaccinale insuffisante. En pratique, on vaccine des sujets sans antécédents de varicelle dans différentes situations : individus vivant au contact d'immunodéprimés, candidats à une greffe, jeunes adultes de 13 à 18 ans, le personnel de santé accueillant des sujets à risque de varicelle grave ainsi que les personnels d'accueil au contact de la petite enfance. Le CSHPF rappelle également l'importance d'un test de grossesse négatif chez les femmes en âge de procréer qui doivent se faire vacciner [19].

3. La résurgence : le zona

a. Physiopathologie [14]

Le zona correspond à la réactivation du virus varicelle zona chez des sujets ayant déjà contracté la varicelle. Cette réactivation fait suite à l'établissement d'une latence du VZV dans les ganglions sensoriels du système nerveux périphérique pendant de nombreuses années et, est dans la quasi-totalité des cas, unique. Ses manifestations typiques cutanées font souvent oublier qu'il s'agit avant tout d'une maladie infectieuse atteignant le système nerveux. L'immunité à médiation cellulaire anti-VZV est nécessaire et suffisante dans la prévention du zona. Son rôle essentiel est fortement suggéré par des observations cliniques : l'augmentation

marquée de l'incidence du zona associée à toutes les maladies ou thérapies immunosuppressives [20] ; la corrélation entre l'augmentation de l'incidence du zona chez des patients atteints de lymphomes ou après une transplantation de cellules souches avec le taux résiduel de cellules immunitaires anti-VZV et non pas avec celui des anticorps IgG anti-VZV [21] [22]; la corrélation entre la protection contre le zona et la stimulation de la production de l'immunité cellulaire anti-VZV suite à une vaccination par virus VZV inactivé, chez des patients avec transplantation de cellules souches [23].

Plus significatif encore, est l'augmentation de l'incidence du zona avec l'âge en relation avec la diminution de cette immunité cellulaire. En effet, chez les personnes âgées, la perte d'une immunité cellulaire fonctionnelle anti-VZV est corrélée avec une augmentation de l'incidence du zona [24], un fait développé dans les études épidémiologiques. Plus récemment, il a été démontré une relation entre l'intensité de la réponse immunitaire cellulaire anti-VZV lors de la première semaine suivant le rash cutané du zona et la sévérité de la maladie ainsi que le risque de développer des douleurs post-zostériennes [25]. Ces données confirment le rôle crucial que joue l'immunité cellulaire anti-VZV dans la protection contre l'apparition du zona et les comorbidités.

L'immunité cellulaire spécifique varie tout au long de notre vie (figure n°3). Le premier contact avec le virus lors de la varicelle nous confère une certaine immunité spécifique qui aura tendance à décroître au fur et à mesure du temps. Des théories maintenant admises sur la persistance et la robustesse de la mémoire cellulaire exposent que l'immunité peut être boostée par, des réinfections exogènes via des personnes atteintes de varicelle ou des réinfections endogènes par réactivation avortée du virus, sans signes cliniques. Malgré ces phénomènes le déclin de l'immunité au cours du temps place la personne dans une zone de danger où elle est susceptible de développer un zona. Les lymphocytes T qui maintiennent le virus sous sa forme latente diminuent donc en nombre et ne peuvent plus confiner celui-ci [26]. Le VZV se réactive et se multiplie dans le ganglion sensitif puis chemine le long du

neurone jusqu'à la peau ou les muqueuses. Il provoque des douleurs puis une éruption vésiculeuse caractéristique dans le territoire du nerf sensitif.

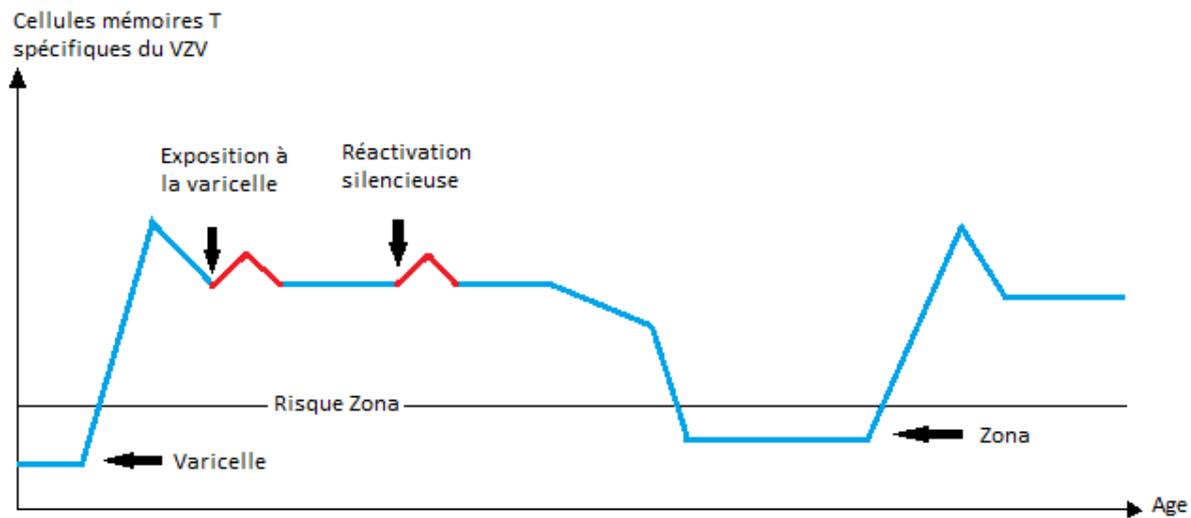


Figure 3 : Evolution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV en fonction du temps « d'après Aging, Immunity, and the Varicella–Zoster Virus, Arvin 2005 [27] »

Malgré ces découvertes, le mécanisme d'action de l'immunité cellulaire sur la latence n'est pas connu. Il pourrait y avoir interaction directe entre le neurone et les cellules T qui préviendrait la réactivation ou il pourrait y avoir une réponse rapide cellulaire à une réactivation qui limiterait l'infection naissante et ainsi cliniquement inapparente.

Outre les facteurs d'âge, de maladies ou de traitements immunosuppresseurs, il est acquis que des facteurs sociaux et environnementaux tels que le stress ou la fatigue peuvent être à l'origine d'une modification transitoire de l'immunité menant à un épisode de zona [27] [28].

b. Epidémiologie

En France, le zona est surveillé par le réseau Sentinelle depuis 2004. La définition de cas utilisée est la suivante : « Eruption aiguë érythémato-vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagnée éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé) » [8].

Pour l'année 2014, le réseau estime le taux d'incidence à 434 cas pour 100 000 habitants ce qui correspond à une incidence annuelle estimée de 278 837 cas. Depuis le début de la surveillance, le taux d'incidence est relativement stable, autour de 4 cas pour 1000 habitants. Les données particulièrement intéressantes à regarder correspondent à l'augmentation de l'incidence en fonction de l'âge. En effet si on constate une incidence relativement stable entre 10 et 49 ans autour de 190 cas pour 100 000 habitants, elle passe à 484 cas chez les 50-59ans, à 744 chez les 60-69 ans pour atteindre un maximum de 1282 cas pour 100 000 habitants chez les 70-79 ans [8] (Tableau n°1). On démontre là une caractéristique bien connue du zona, à savoir que la probabilité de développer un zona augmente avec l'âge. On estime que 60% des cas surviennent après 45ans. Si les chances de faire un zona sont de 20 à 30% dans la population générale, les personnes de plus de 80 ans en ont 50% [29] [30].

Classe d'âge (ans)	Incidence estimée	Taux d'incidence pour 100 000 habitants
< 9 ans	12 534	161
10 – 19 ans	14 711	189
20 – 29	14 993	197
30 – 39	15 105	190
40 – 49	16 447	187
50 – 59	40 433	484
60 – 69	54 752	744
70 – 79	57 963	1282
80 – 89	32 615	1071
≥ 90	7 037	1058

Tableau 1 : Estimations des incidences des cas de zona dans la population française en 2014 « d'après le bilan du réseau Sentinelle 2014 [8] »

Une récente revue de littérature a permis de mettre en évidence une incidence du zona similaire dans la plupart des pays d'Europe. Les 21 études analysées montrent une incidence variant de 2.0 à 4.6 pour 1000 habitants sans différences significatives entre les pays. Ces différentes études concordent également sur la faible incidence avant 40 ans,

<2/1000, puis à une augmentation régulière jusqu'à 50ans, suivi d'une augmentation plus forte de 7 à 8/1000 après 50ans, pour atteindre près de 10/1000 après 80ans. Ces études montrent également une incidence légèrement plus élevée chez la femme, écart qui a tendance à s'agrandir avec l'âge [31]. De même un graphique dans une revue d'études, de Myron J Levin, montre que l'incidence du zona évolue de façon similaire d'après les différentes études dans le monde. (Figure n°4)

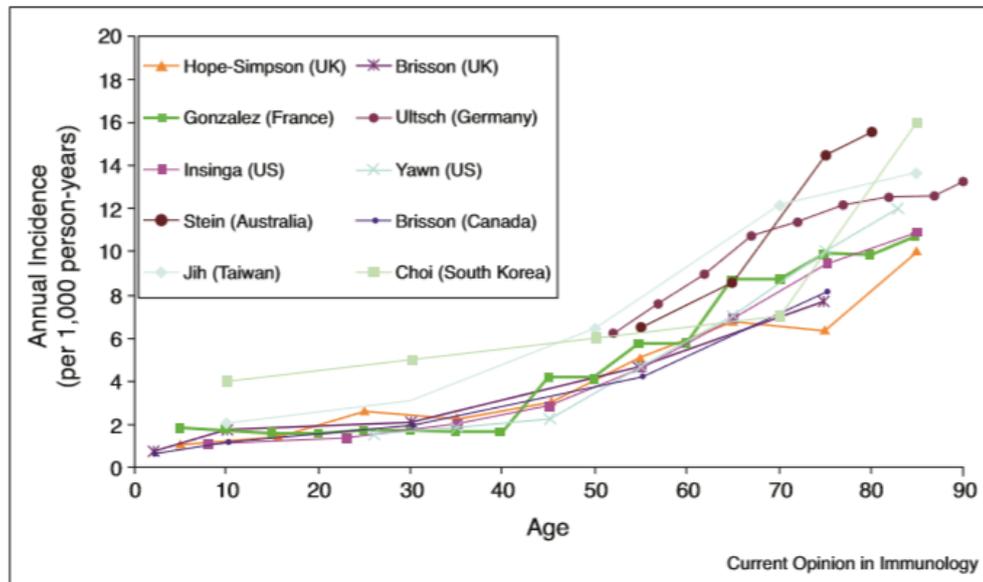


Figure 4 : Effet de l'âge sur l'incidence du zona dans différentes études « d'après Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons, Myron J Levin 2012 [33] »

Du fait du vieillissement de la population, il est attendu une augmentation du nombre de cas absolus de zona. Mais cette évolution peut être également due à une augmentation de l'incidence du zona chez la personne très âgée [32]. L'étude utilisant le système de santé des vétérans montre une augmentation de l'incidence de 3.1/1000 en 2000 à 5.2/1000 en 2007. Cette augmentation se retrouve de manière équivalente quel que soit le sexe, mais dans une population âgée de plus de 40ans. L'hypothèse la plus souvent avancée pour expliquer ce phénomène met en cause le vaccin contre la varicelle instauré dans plusieurs pays. En effet l'exposition répétée au virus de la varicelle aurait un effet boost sur l'immunité, et permettrait de se protéger contre les récurrences du zona [33]. Mais les données sur l'impact de la vaccination antivarielleuse sur l'incidence du zona restent contradictoires. Plusieurs pays ont constaté une augmentation de cette incidence alors qu'ils ont introduit la vaccination, mais il apparaît qu'elle a débuté bien avant, pour des raisons qui ne sont pas élucidées. Cette

augmentation est également observée dans des pays qui n'ont pas introduit la vaccination. Des modèles ont établi qu'on devrait assister à une augmentation de l'incidence du zona pendant la cinquantaine d'année suivant la vaccination, et que cette incidence devrait diminuer ensuite si des couvertures vaccinales adéquates sont maintenues. Cependant, ces modèles s'appuient sur des hypothèses encore non vérifiées [18].

c. Clinique [34] [35] [6]

La caractéristique clinique la plus évocatrice du zona est son éruption cutanée. Celle-ci est unilatérale, se limitant au dermatome concerné par la réactivation du virus bien que dans certains cas, plusieurs dermatomes adjacents puissent être atteints. Les éléments sont d'abord érythémateux, puis rose vif, enfin recouverts de vésicules groupées en bouquet, puis en bulles polycycliques confluentes. Les bulles se troublent, forment des croûtes au bout de 5 à 7 jours puis vont tomber vers le 10^{ème} jour en laissant place à d'éventuelles cicatrices blanchâtres. Sans traitement plusieurs poussées éruptives surviennent pendant 3 à 4 semaines. Il se peut que l'éruption cutanée soit plus atypique, en particulier chez les personnes âgées. Elle peut se limiter à une simple partie d'un dermatome, rester simplement maculo-papuleuse sans développer des vésicules ou bien à l'inverse être plus étendue avec de nombreuses vésicules pendant plusieurs jours, impliquant plusieurs dermatomes. Cette intensité du rash ne sera pas sans conséquence sur les suites de la pathologie.

Avant que le VZV atteigne la peau et ne déclenche les lésions cutanées, une majorité de patients, environ 75%, ressentiront des signes avant-coureurs, des prodromes. Certains seront non caractéristiques comme des maux de tête, une photophobie, des malaises ou une fièvre peu élevée alors que des douleurs dans le ou les dermatomes affectés seront plus évocatrices de la pathologie à venir. Ces douleurs de type électrique, auront la forme de fourmillements intenses, de démangeaisons, de brûlures, et d'élançement et apparaîtront entre 2 et 10 jours avant le début du rash. Chez certains patients, le VZV n'atteint pas la peau, définissant un tableau clinique de névralgie dans le dermatome concerné sans éruption cutanée. Cette forme est connue sous le nom de *zona sine herpette*. Elle peut être à l'origine de diagnostics différentiels selon le territoire touché.

d. Topographie des lésions

Après la primo infection, le VZV rentre en phase de latence dans les ganglions nerveux rachidiens et crâniens. Ceci implique que le zona et ses lésions peuvent apparaître sur n'importe quel territoire du corps en fonction du ganglion concerné. Cependant on note des sites statistiquement plus souvent atteints que d'autres. La réactivation a lieu le plus souvent dans les ganglions nerveux rachidiens avec une atteinte prépondérante des dermatomes thoraciques dans plus de 50% des cas pour lesquels le zona intercostal ou dorso-lombaire (Figure n°5) dont l'éruption est dite en demi-ceinture, est le plus fréquent. Les dermatomes cervicaux (Figure n°6) et lombaires sont touchés pour chacun dans 10 à 20% des cas alors que les dermatomes sacrés ne sont affectés que dans 2 à 8% des cas [36] [37]. La localisation aux ganglions nerveux crâniens est moins fréquente mais plus spectaculaire par l'atteinte du visage et du crâne, avec surtout l'atteinte du ganglion de Gasser, dont émerge le nerf trijumeau constitué de 3 branches terminales : les nerfs ophtalmique, maxillaire et mandibulaire. Le zona ophtalmique (Figure n°7), forme particulièrement grave par les complications qu'il peut entraîner, intéresse le nerf ophtalmique ou nerf de Willis et concernerait selon les études, environ 7 à 10% des cas de zona [38] [39], soit 21 000 à 30 000 cas par an en France. Il y a risque d'atteinte oculaire s'il existe une éruption nasale et de la cloison, connu sous le nom de « signe de Hutchinson », témoignant de l'atteinte du rameau nasal interne. La réactivation dans le territoire du ganglion géniculé dont émane le nerf facial et sa branche sensitive, le nerf de Wrisberg, est responsable du zona auriculaire et provoque une éruption vésiculeuse dans la zone de Ramsay-Hunt (syndrome de Ramsay-Hunt), intéressant le conduit auditif externe, la conque de l'oreille, la face externe de la membrane tympanique et le tragus, et peut être à l'origine d'une paralysie faciale. Le zona représente la seconde cause de paralysie faciale périphérique avec une fréquence de l'ordre de 4,5 à 8,9% [40]. Le zona trigéminofacial est un exemple d'atteinte multi-ganglionnaire par association des atteintes du nerf trijumeau et du nerf facial. Les prodromes classiques accompagnés de douleurs dans l'œil, sur le front, le dessus du crâne et/ou une otalgie peuvent faire suspecter l'arrivée d'un zona surtout chez une personne âgée.



Figure 5 : Zona intercostal léger (http://www.zostavax.ca/ressources_galerie.html)



Figure 6 : Zona léger de la nuque (http://www.zostavax.ca/ressources_galerie.html)



Figure 7 : Zona ophtalmique grave (http://www.zostavax.ca/ressources_galerie.html)

e. Complications

La complication la plus fréquente du zona et la plus handicapante, représentée par les douleurs post zostériennes sera développée plus largement après. En dehors de ces douleurs, les complications les plus préoccupantes trouvent leur origine dans la réactivation du virus dans les ganglions sensitifs crâniens. La paralysie faciale, manifestation la plus bruyante du zona auriculaire s'atténue généralement en quelques semaines mais peut persister dans quelques cas avec des séquelles importantes. L'évolution de cette paralysie zostérienne est plus sévère que la paralysie *a frigore*, le pourcentage de patients gardant des séquelles étant évalué selon les études entre 50 et 78% [41]. Mais en raison de la fragilité de la zone touchée, le zona ophtalmique est l'une des formes les plus délétères de réactivation du virus, provoquant différentes complications à court ou à long terme, impliquant les structures de l'œil et l'acuité visuelle. Outre les retentissements douloureux particulièrement intenses dans cette forme, on retrouve en l'absence de traitement antiviral chez 50 à 70% des patients, différentes complications : [42]

- La conjonctivite, l'une des plus fréquentes ;
- Les affections de la cornée (kératite) apparaissent chez environ 50% des patients et peuvent entraîner une atteinte significative de la vision ;
- L'inflammation de l'uvée (uvéite) peut mener dans certains cas à l'atrophie de l'iris, au développement d'un glaucome ou d'une cataracte ;
- L'atteinte inflammatoire du nerf optique (névrite optique), plus rare ;
- Des séquelles permanentes telles qu'une inflammation oculaire chronique ou une perte de vision partielle ou totale sont possibles.

L'incidence du zona ophtalmique est globalement de 30/100 000 mais elle est de 104/100 000 après 65 ans [43]. Qu'elles soient aiguës ou chroniques, précoces ou tardives et quel que soit l'âge du patient, ces complications oculaires nécessitent une prise en charge spécialisée car pouvant pour les plus graves aboutir à la perte fonctionnelle de l'œil.

D'autres complications d'ordre neurologique peuvent apparaître lors de la phase aiguë avec des fréquences beaucoup plus faibles comme des encéphalites, des myélites, des hémiparésies controlatérales retardées, des paralysies motrices dites « paralysies

zostériennes », souvent complètes et non régressives avec des formes particulièrement graves comme l'atteinte du nerf phrénique entraînant une paralysie diaphragmatique [44] ou encore des atteintes d'une paire crânienne pouvant être responsable de perte d'audition, de paralysie faciale, voire d'atteintes cérébrales qui peuvent survenir plusieurs mois après la réactivation [45].

La vasculopathie à VZV correspondant à une inflammation artérielle par le virus migrant des fibres nerveuses vers les artérioles proches est à l'origine d'atteintes vasculaires cérébrales variées, thromboses artérielles, dissection, anévrisme, hémorragie, qui peuvent provoquer des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Ce risque d'AVC serait augmenté par quatre en cas de zona ophtalmique [46].

Plus classiquement il peut y avoir des complications d'ordre cutané comme la surinfection bactérienne des lésions ou des changements de pigmentation. Enfin une dernière complication possible du zona peu fréquente est l'atteinte viscérale des poumons et du foie dont le taux de mortalité oscille entre 5 et 15% malgré les traitements antiviraux, la plupart des décès étant causés par une pneumonie [42].

f. Diagnostic

Dans la majorité des cas, le diagnostic clinique est suffisant pour affirmer un zona. Les seules situations pouvant mener à un diagnostic biologique seraient la présence d'une symptomatologie atypique, pouvant être confondue avec une infection herpétique. C'est la principale source d'erreur diagnostique [47]. Dans ces cas-là, la PCR sur des prélèvements locaux est l'examen de référence qui permet de détecter le génome viral à partir du fluide des vésicules, mais cela reste une technique coûteuse.

g. Contagiosité

Durant toute la phase d'éruption cutanée, le patient reste contagieux. Les vésicules bulleuses contiennent les virions qui pourront être transmis à des patients séronégatifs, et

déclencher des cas voire une épidémie de varicelle. En revanche il n'existe pas de contagiosité de type zona-zona. La phase croûteuse est, elle, non contaminante [35].

B. Zona et douleurs

1. Différents types de douleurs

Typiquement, la douleur est le premier symptôme du zona. Elle survient quelques jours avant le début de l'éruption cutanée lors de la phase prodromique et se situe en général de façon unilatérale au niveau du dermatome atteint. Elle est très variable selon les individus en terme de fréquence, d'intensité, de durée et de ressenti. La douleur accompagne de manière classique, bien que non constamment, la phase éruptive et elle pourra se prolonger, des semaines, des mois voire des années chez certains patients.

La classification classique de ces douleurs en fonction de la temporalité par rapport au début de la phase éruptive est contrebalancée par des critères d'ordre sémiologique. La nécessité de bien définir le type de douleur que présente le patient, vient du fait que la mise en place d'un traitement adéquat le plus tôt possible améliore généralement le pronostic. D'une manière générale les douleurs sont caractérisées en prodrome, douleurs aiguës et douleurs post-zostériennes. Cependant, il n'y a pas de consensus quant à la définition des douleurs post-zostériennes par rapport à la notion de temps. Certains les considèrent comme la suite immédiate des douleurs de la phase aiguë c'est-à-dire persistantes au-delà de un mois, mais la majorité des études et des auteurs les classent comme des douleurs persistantes au-delà de trois mois après le début de l'éruption cutanée. Ceci laisse une période de douleurs dites subaiguës entre le premier et le troisième mois [48]. (Figure n°8)



Figure 8 : La progression naturelle du zona et des douleurs post-zostériennes

a. Prodromes et douleurs aiguës

Les douleurs précédant l'éruption lors de la phase prodromique proviennent de l'infection et de l'inflammation du ganglion qui est concerné par la réactivation du VZV et sont présentes dans 70 à 80% des cas. Elles se caractérisent par des ressentis à type de brûlures, paresthésies ou douleurs banales pouvant être confondues avec de simples migraines, une névralgie du trijumeau, une appendicite ou autre affection douloureuse en fonction du territoire atteint [35] [49].

Les douleurs zostériennes aiguës sont, elles, définies comme des douleurs nociceptives, apparaissant dans les 30 jours à partir du début de l'éruption cutanée. [50] Aux composantes infectieuse et inflammatoire du ganglion se rajoute la composante inflammatoire du nerf et du territoire cutané stimulant excessivement les récepteurs périphériques de la douleur. La douleur est présente dans 95% des cas à la phase aiguë du zona et varie du simple picotement, piqûre ou démangeaison, à la sensation de brûlure, de décharges électriques ou de coup de poignard. Elle peut être permanente ou intermittente, fréquente ou sporadique.

Certaines formes de zona présentent des douleurs particulièrement intenses et handicapantes comme le zona ophtalmique. Elles sont ressenties sur l'ensemble du visage, sous forme de maux de tête intenses, de douleurs au front, aux cheveux et à la bouche.

b. Douleurs post-zostériennes

Les douleurs post zostériennes sont des douleurs de type neuropathique, localisées généralement dans la zone touchée par l'éruption cutanée, qui apparaissent ou persistent après une période de temps donnée. L'ensemble des symptômes résulte à la fois de lésions nerveuses périphériques et centrales causées par le virus VZV lors de sa réactivation. En effet, la phase aiguë s'accompagne d'inflammation et d'ischémie ainsi que d'hémorragies intraneurale et intra-ganglionnaires provoquant une excitation et une sensibilisation des nocicepteurs innervant la gaine nerveuse et ganglionnaire et occasionnant des douleurs intenses, profondes et diffuses. En outre, lorsque le virus se réplique dans les ganglions

sensoriels et dans les nerfs périphériques, il provoque des dommages directs sur les neurones et détruit les fibres nerveuses. Des lésions de la moelle sont également observées (fibrose et atrophie de la corne postérieure, démyélinisation, perte axonale, inflammation), alors que des altérations centrales du système sympathique (sensibilisation) pourrait également intervenir [49] [51].

Une hyperexcitabilité de neurones de la corne postérieure de la moelle épinière due à la transmission d'influx par les nocicepteurs des fibres de type C vers la moelle les rendrait spontanément et exagérément actifs, ce qui expliquerait l'allodynie ou l'hyperesthésie, douleurs dues à un stimulus normalement non perçu. La persistance de douleurs chroniques après le zona se produit comme si des nocicepteurs sensibilisés ne revenaient pas à leur état normal après l'activation. Un piégeage, au sein d'une fibrose cicatricielle, des axones en réparation après la lésion pourrait induire une activité neuronale anormale, avec un seuil de stimulation considérablement abaissé [49].

L'estimation de l'incidence des DPZ varie en fonction de la définition utilisée dans chaque étude. Lorsqu'elles sont définies comme des douleurs apparaissant ou persistant au-delà de 30 jours après le début du rash cutané, on observe des DPZ chez 14 à 19% des patients. Quand ce seuil est élevé à 90 jours, l'incidence est de 8 à 12% [52]. Dans une population de personnes de plus de 70ans on retrouve jusqu'à 28% de patients atteints de DPZ. On sait également que certaines formes de zona comme le zona ophtalmique sont génératrices de DPZ intenses et prolongées.

L'étude ARIZONA a inclus 1359 patients de plus de 50 ans suivis sur 12 mois entre juin 2007 et juin 2008. La prévalence des patients atteints de douleurs décroît pendant les 6 premiers mois et tend à se stabiliser par la suite aux mois 6, 9 et 12 avec respectivement 8.5%, 7.4% et 6%. La moitié des patients avec des douleurs au troisième mois ont toujours des douleurs au douzième. (Figure n°9)

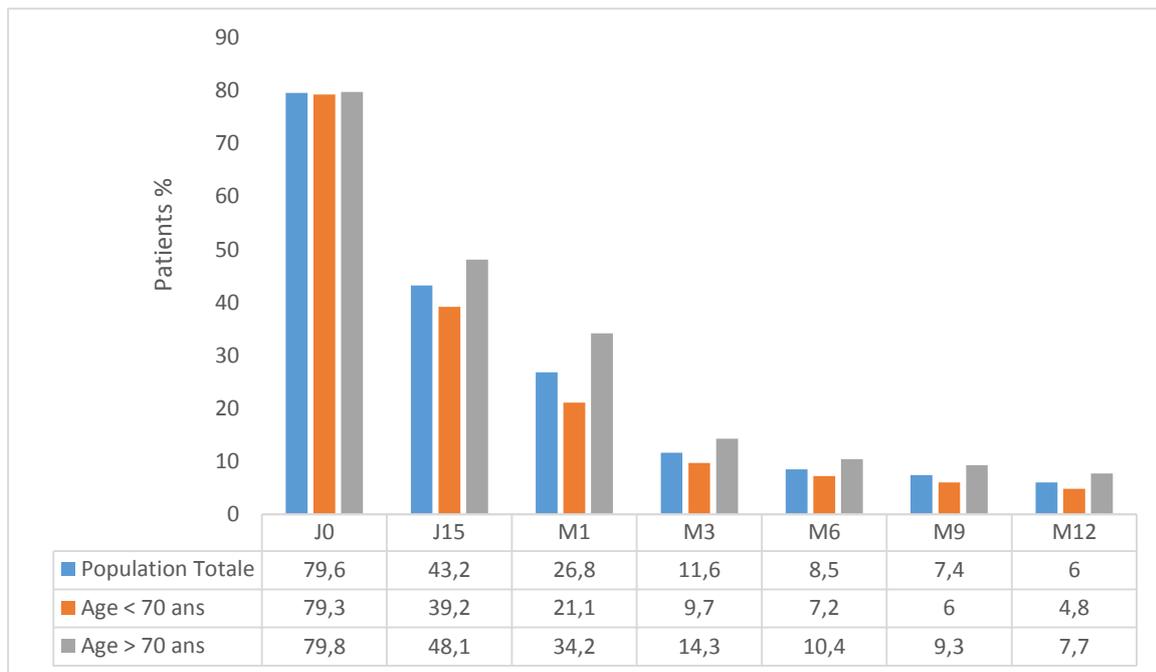


Figure 9 : Prévalence des douleurs associées au zona durant les 12 mois de suivi de l'étude ARIZONA [40]

c. Caractéristiques cliniques des douleurs post-zostériennes

Les DPZ étant la principale complication du zona, en particulier chez la personne âgée, il est important de bien saisir les aspects cliniques de ces douleurs pour prendre conscience de leurs potentiels impacts. De manière schématique, on distinguera trois types de DPZ : [49]

- Les douleurs spontanées constantes de type sensation de brûlure, d'étau ou d'arrachement,
- Les douleurs spontanées intermittentes représentées par des accès paroxystiques douloureux fulgurants à type de décharge électrique ou d'élanement,
- Les douleurs provoquées, de type allodynie, douleurs dues à des stimuli normalement indolores, ou hyperpathie qui est une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse de type piqûre, pincement, chaleur élevée...

Se mêlent aux douleurs, des troubles de la sensibilité des territoires touchés. Les paresthésies, des sensations anormales comme des picotements, des fourmillements, des sensations d'engourdissement ou les dysesthésies, de même type mais avec un caractère nettement plus désagréable peuvent être spontanées ou provoquées par le frottement ou le

simple contact. On peut également observer une hypoesthésie, déficit de la sensibilité, et plus rarement une anesthésie des zones concernées. Les données sensibles sont importantes pour différencier des situations très différentes. Soit celle des « nocicepteurs irritables » où le dermatome est hypersensible à tout contact avec une allodynie majeure, soit celle de l'hypo ou anesthésie, ou enfin la situation la plus fréquente combinant les deux précédentes, hypoesthésie avec une allodynie modérée.

La complexité de tous ces phénomènes marque une grande hétérogénéité des douleurs post-zostériennes et donc de leur prise en charge, surtout en ce qui concerne les traitements locaux. Selon la sensibilité des récepteurs tous ne pourront pas être mis en place ou efficaces.

2. Facteurs prédictifs des douleurs post-zostériennes

La recherche des facteurs prédictifs ou favorisant l'apparition des DPZ est devenue un sujet central tout le long de l'étude du zona, car les DPZ étant la complication la plus fréquente, une meilleure compréhension de ces facteurs de risques permettrait de mettre en place des moyens de prévention d'apparition de ces douleurs. Beaucoup d'études se sont penchées sur la question, mais les différences de définitions des DPZ et des faiblesses dans les méthodes statistiques n'ont pas réussi à mettre d'accord l'ensemble de ces études [52].

Malgré tout, trois facteurs de risque sont ressortis constamment de ces recherches. Il semblerait que le vieillissement, la sévérité de l'éruption cutanée et la sévérité des douleurs à la phase aiguë du zona soient les trois facteurs prédictifs essentiels de l'apparition de douleurs post-zostériennes. Une étude publiée en 2007 [53] et une autre en 2010 [52] ont confirmé ces résultats. Il est à noter que la majorité de ces études ont été faites chez une population âgée de plus de 50 ans, population la plus exposée au risque de survenu d'un zona. Un autre facteur prédictif apparaît dans beaucoup d'études, la présence et la sévérité des prodromes avant l'éruption cutanée. Une étude canadienne de 2010 suggère également que le statut fonctionnel, l'état de santé du sujet avant d'être atteint par le zona serait prédictif du développement de telles douleurs. Un nouvel élément pouvant servir de base pour de futures recherches.

Si l'on s'accorde à dire que l'augmentation de l'âge est associée avec un risque accru de développer des DPZ, il faut également noter que l'augmentation de l'âge est aussi associée à la survenue de DPZ d'intensité modérée à sévère [35].

3. Impact des douleurs

Si l'on sait que les douleurs sont un des points centraux de la problématique du zona, il est important de voir quels sont les impacts de ces douleurs sur les sujets atteints, et de pouvoir les mesurer avec des échelles objectives et validées pour en tirer des conclusions, mettre en place des stratégies appropriées et les évaluer.

a. Outils de mesure [54]

Les outils de mesure viennent de la nécessité d'effacer la divergence de perception de la gravité du zona et des DPZ entre le médecin et son patient. Dans une étude de 1994 les médecins avaient tendance à considérer le zona comme une pathologie bénigne alors que les patients considéraient leur pathologie comme une situation douloureuse et grave altérant leur qualité de vie de façon plus importante que ne le considérait leur médecin. La douleur était également cotée en moyenne 25% plus sévère par les patients que par les médecins [49]. Les outils de mesure sont donc indispensables pour aider à la prise en charge des patients et à la relation médecin-malade.

Le DN4 pour Douleurs Neuropathiques en 4 questions est une échelle simple qui permet à la fois de poser le diagnostic de douleur neuropathique et de suivre son évolution. Il tient compte des principales caractéristiques douloureuses et des données d'examen clinique. Son intérêt est de coter sur une échelle visuelle analogique (EVA) les principales composantes de la douleur, car il est très difficile d'évaluer sur un même chiffre des composantes aussi variables que la douleur de fond, les décharges spontanées et les phénomènes allodymiques [49].

Le NPSI pour Neuropathic Pain Symptom Inventory évalue la sévérité de 10 symptômes des douleurs neuropathiques sur une échelle de 0, pas de douleur, à 10, pire douleur imaginable, pour chacun des symptômes [55].

Zoster Brief pain Inventory (ZBPI) est une échelle dérivée du Brief pain Inventory (BPI) spécifiquement dédiée au zona. Cette échelle multidimensionnelle permet d'évaluer les dimensions de la douleur zostérienne et post-zostérienne telle que son intensité dans les dernières 24 heures, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, la vie relationnelle et la détresse psychologique. L'étude de l'impact des douleurs zostériennes ou post-zostériennes portera sur les items suivants : l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel à l'extérieur de la maison et domestique, la relation avec les autres, le sommeil et le goût de vivre. Le ZBPI va inclure dans son évaluation par rapport au BPI des items spécifiques au zona comme la gêne dans la zone de l'éruption cutanée, l'intensité du prurit et l'allodynie. Le ZBPI est reconnu pour être une échelle de mesure fiable et validée des douleurs zostériennes et post-zostériennes [56].

Le MacGill Pain Questionnaire ou Questionnaire de Saint Antoine dans sa forme française est également une échelle multidimensionnelle qui permet l'évaluation quantitative et qualitative de la composante sensorielle et affective de la douleur. Elle a été créée par Ronald Melzack en 1983 au Canada. Deux scores sortiront de ce questionnaire, le Pain Rating Index (PRI) correspondant à la somme des valeurs associées aux différents descriptifs des douleurs et le Present Pain Intensity (PPI) qui caractérise la douleur en, pas de douleur, moyenne, gênante, pénible, horrible et atroce associé également à une valeur numérique [57].

Le Zoster Impact Questionary (ZIQ) mesure l'interférence des douleurs avec les activités de la vie quotidienne. Le sujet entoure un nombre qui décrit au mieux, comment depuis la dernière visite, les douleurs ou l'inconfort liés au zona a interféré avec l'habileté ou le désir à effectuer une tâche quotidienne, non mesurée par le ZBPI. On y retrouve la capacité à s'habiller tout seul, se laver, se préparer, manger, voyager, faire des courses, sortir à l'extérieur, se concentrer, exécuter les tâches ménagères et pratiquer des activités de loisirs. Les réponses varient de 0, pas d'interférence à 10, interfère complètement.

SF-36 et SF-12 sont deux échelles d'auto-évaluation de la qualité de vie issue de la Medical Outcome Study qui était composée de 149 items. Le SF-36 n'en contient plus que 36 et la version raccourcie en présente 12. Le SF-36 est une échelle de qualité de vie générique qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale. Il évalue 8 dimensions de la santé. On obtient pour chacune un score allant de 0 à 100, les scores tendant vers 100 indiquant une meilleure qualité de vie. A partir de ces 8 échelles, il est possible de calculer deux scores synthétiques : un score de santé physique, le SF-36 Physique et un score de santé mentale, le SF-36 Mental [58] [59]. Le SF-12, version raccourcie à 12 items permet d'obtenir deux scores. Un score de qualité de vie mentale et sociale et un score de qualité de vie physique. Ces deux scores ont été construits de façon que la moyenne en population générale soit de 50 [60].

L'EuroQoL ou EQ5D est également une autoévaluation de la qualité de vie liée à l'état de santé qui est constituée de 5 questions et d'une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 permettant au sujet d'évaluer son état de santé actuel, 0 étant le pire état imaginable et 100 le meilleur état imaginable [61].

L'échelle HAD pour Hospital Anxiety and Depression est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété et sept autres à la dimension dépressive, permettant ainsi l'obtention de deux scores [62].

b. Impact des douleurs de la phase aigüe

Une étude observationnelle menée aux Etats-Unis sur 160 personnes de plus de 60ans a étudié l'impact des douleurs aigües du zona et l'inconfort de la maladie sur le statut fonctionnel et la qualité de vie [63]. Tous les items du ZBPI sont affectés négativement lorsque les douleurs et la gêne augmentent mais les interférences sont supérieures avec le moral, le sommeil et l'activité générale. Le ZIQ montre une difficulté, une diminution pour les activités de loisirs, les sorties de la maison, les déplacements et pour faire des courses. L'impact est moindre pour se préparer, se doucher ou manger. L'EuroQoL et le SF-12 mental et physique diminuent quand la douleur et la gêne augmentent.

Une analyse des données de cette étude a montré qu'aucune co-variable type sexe, race, statut marital, niveau d'éducation ou de revenus n'était significativement associée à une interférence avec les scores ZBPI, ZIQ ou avec la diminution de la qualité de vie liée à l'état de santé, sauf le fait d'être un homme qui impacte moins les activités quotidiennes mesurées par le ZIQ. Cette étude vient confirmer l'impact négatif des douleurs aiguës du zona sur le fonctionnement et la qualité de vie chez la personne âgée. Certaines avaient déjà affirmé l'atteinte des fonctions physiques, l'augmentation du stress et des symptômes dépressifs, la diminution du rôle et des fonctions sociales [64]. Celle-ci y inclut que la douleur et la gêne interfèrent avec des types spécifiques d'activités quotidiennes. Si les douleurs chroniques sont reconnues pour leurs effets néfastes sur les personnes âgées dans le zona par leur fréquence, leur intensité et leur persévérance, ces études prouvent également que les douleurs aiguës ont leur incidence, d'où l'importance de leur prise en charge rapide.

c. Impact des douleurs post-zostériennes

Comme toutes les douleurs neuropathiques, les DPZ épuisent par leur permanence, leur survenue au repos et particulièrement la nuit, leur résistance aux antalgiques usuels, leur caractère imprévisible et leur chronicité. Plusieurs études et observations cliniques ont montré que le zona et les DPZ pouvaient altérer grandement la perception de la qualité de vie liée à l'état de santé des patients. Selon les études et les questionnaires utilisés, on s'aperçoit que les différentes facettes de la vie quotidienne sont impactées. Chez les personnes âgées les DPZ ont montré leur effets négatifs sur la capacité à rester indépendant, à vivre seul et les douleurs chroniques au même titre que les douleurs aiguës liées au zona les activités quotidiennes, le bien être psychologique et les relations et interactions sociales [64] [65].

Une étude canadienne menée sur 261 patients suivis pendant 6 mois a montré que les DPZ sont génératrices d'anxiété et de dépression en modifiant l'humeur et la joie de vivre. Le sommeil est également affecté de par le caractère insomniant des douleurs neuropathiques, influant également sur le caractère psychologique de la pathologie. [66] Les douleurs ont un effet marqué sur la perception de la qualité de vie depuis le début de l'éruption et tout au long de leur évolution.

L'étude ARIZONA a étudié grâce aux questionnaires HAD, DN4, ZBPI, NPSI et SF-12 les impacts du zona et des DPZ sur leur quotidien [67]. On peut noter les résultats suivants :

- Chez les patients présentant des douleurs persistantes, on constate que ces douleurs affectent de manière importante la perception de leur qualité de vie. A tout instant, 2/3 estime l'impact comme « modérément sévère » à « très sévère » et 1/4 comme « sévère » ou « très sévère ».
- Le score ZBPI chez ces patients montre que les douleurs affectent négativement l'activité générale de la personne, son sommeil et son humeur durant les 12 mois de l'étude.
- La qualité de vie physique calculée par le score PCS du SF-12 est détériorée chez les patients aux douleurs persistantes pendant toute l'étude ainsi que la qualité de vie sociale et mentale calculée par le score MCS du SF-12.
- Les patients douloureux ont des scores d'anxiété et de dépression plus élevés au test HAD.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux des précédentes et viennent confirmer que le zona et les douleurs post-zostériennes peuvent profondément affecter la qualité de vie du patient dans toutes ses dimensions, physique, psychologique, émotionnelle et sociale, et ceci pendant des mois voire des années. La prise de conscience par les professionnels de santé de cette réalité globale de la maladie est primordiale, pour une prise en charge adéquate, qui devra se faire pour les cas les plus réfractaires dans des centres spécialisés de la douleur.

C. Stratégies thérapeutiques

1. Principes généraux

Les objectifs de la prise en charge d'un patient atteint de zona sont multiples et variables en fonction de la clinique, des différentes formes de la maladie, de l'âge et des caractéristiques du patient. D'une manière générale, il faudra soulager le patient à la phase aiguë, réduire la durée des symptômes et la contagiosité, prévenir les douleurs post-

zostériennes et les formes compliquées du zona notamment les complications oculaires du zona ophtalmique et traiter d'éventuelles complications infectieuses par antibiothérapie. Chez les personnes âgées, en dehors de toutes complications urgentes, la prise en charge des douleurs aiguës et la prévention des douleurs post-zostériennes sera le principal objectif du traitement compte tenu des incidences possibles sur le statut fonctionnel, l'humeur et la qualité de vie directement reliés à l'intensité de ces douleurs.

Tout patient atteint d'un zona relève d'un traitement symptomatique. Celui-ci sera constitué d'un bain ou d'une douche quotidienne ou biquotidienne avec un savon ou une base lavante sans antiseptique, d'antibiotiques actifs sur les streptocoques et/ou les staphylocoques par voie orale si il y a surinfection des lésions cutanées, et d'antalgiques pour le traitement des douleurs de la phase aiguë. Les traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux n'ont pas d'indication. Comme pour beaucoup de pathologies, un soutien social et mental, le maintien d'une activité physique et une bonne alimentation permettent de mieux faire face à l'épisode de zona. A l'inverse, les patients âgés vivant seuls, en déclin cognitif, ou affrontant d'autres événements négatifs n'auront pas la même adhésion au traitement, donc une moins bonne réponse et un mauvais pronostic.

2. Traitement de l'infection virale [68]

Bien qu'il s'agisse d'une infection virale, un traitement antiviral n'est pas systématiquement proposé à tous les patients atteints de zona. D'après les différentes AMM, seront prédisposés à en recevoir un : (Figure n°10)

- Les patients de plus de 50 ans dans les 72h au plus tard suivant le début de l'éruption pour prévenir la survenue des douleurs post-zostériennes ;
- Les patients de moins de 50 ans ayant des facteurs prédictifs de survenue de douleurs post-zostériennes pour prévenir la survenue de ces douleurs ;
- Les patients atteints de zona ophtalmique dans les 72h au plus tard suivant le début de l'éruption ;
- Les patients immunodéprimés.

a. Les antiviraux [17] [68] [69]

Il existe actuellement en France 3 antiviraux ayant une AMM pour traiter la phase aigüe du zona : l'aciclovir (Zovirax® 800mg), le valaciclovir (Zelitrex® 500mg) et le famciclovir (Oravir® 500mg). Ces 3 molécules sont des inhibiteurs de la réplication virale par inhibition de la synthèse de l'ADN viral. Elles sont disponibles sous forme orale à différents dosages et sous forme injectable IV pour l'aciclovir. Les effets indésirables sont rares et comparables, de type céphalées modérées et troubles digestifs. Il convient d'adapter la posologie à l'insuffisance rénale et de surveiller cette fonction par risque d'insuffisance rénale aigüe par cristallisation. Dans tous les cas il faut s'assurer d'une hydratation correcte. Ce risque est majoré avec l'aciclovir IV mais contrôlé par une administration lente d'une heure minimum. En outre, ces 3 molécules n'ont pas de contre-indications formelles mis à part des problèmes d'hypersensibilité et la grossesse et l'allaitement par manque de données.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des Herpès virus avec une activité in vitro sur les Herpès simplex (HSV) types 1 et 2 et sur le VZV. Après avoir été phosphorylé en aciclovir tri phosphate, il inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée par une enzyme virale spécifique, une thymidine kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus. La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di- et tri- phosphate est assurée à l'inverse par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée. Du fait de cette double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.

L'aciclovir par voie orale a pour seule indication la prévention des douleurs et des complications oculaires du zona ophtalmique chez le patient immunocompétent. Il est utilisé à la posologie de 800mg par prise, 5 fois par jour pendant 7 jours, en dehors de toute adaptation posologique.

L'aciclovir par voie intraveineuse sera utilisé pour le zona généralisé des patients immunodéprimés, pendant 7 à 10 jours, en injection lente de 1 heure minimum, à renouveler

toutes les 8h, à la dose de 10mg/kg chez l'adulte, en dehors de toute adaptation posologique. Dans ces cas-là, un isolement strict à l'hôpital fera partie de la prise en charge.

Le valaciclovir est le précurseur de l'aciclovir par métabolisation hépatique via une hydrolase. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que celle de l'aciclovir oral, ce qui aura pour conséquence de réduire le nombre de prises quotidiennes. Le valaciclovir est indiqué dans le zona chez le patient immunocompétent de plus de 50 ans, ou de moins de 50 ans avec des facteurs prédictifs de DPZ, pour la prévention des douleurs associées à la pathologie, ainsi que dans tous types de zona ophtalmique chez l'immunocompétent, en prévention des douleurs et complications oculaires. Il sera instauré à la posologie de 1g, 3 fois par jour pendant 7 jours.

Le famciclovir est la prodrogue administrable par voie orale du penciclovir. Dans les cellules infectées, le penciclovir est phosphorylé par une thymidine kinase virale en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en penciclovir triphosphate par les kinases cellulaires. Ce dérivé triphosphaté persiste dans les cellules infectées pendant plus de 12h et inhibe l'élongation de la chaîne d'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du déoxyguanosine triphosphate dans l'ADN viral en cours de formation, stoppant ainsi la réplication de celui-ci. Le famciclovir sera utilisé dans les mêmes indications que le valaciclovir chez le sujet immunocompétent à la dose de 500mg, 3 fois par jour pendant 7 jours, mais également dans la prévention des douleurs et complications oculaires du zona chez l'immunodéprimé auquel cas le traitement sera prolongé sur 10 jours à la même posologie.

Les formes résistantes à l'aciclovir relativement rares, essentiellement rencontrées chez les immunodéprimés, sont prises en charge à l'hôpital par l'utilisation hors AMM du foscarnet (Foscavir®) en intraveineuse lente, cet antiviral virustatique possédant un profil d'utilisation très particulier et de fréquents effets indésirables.

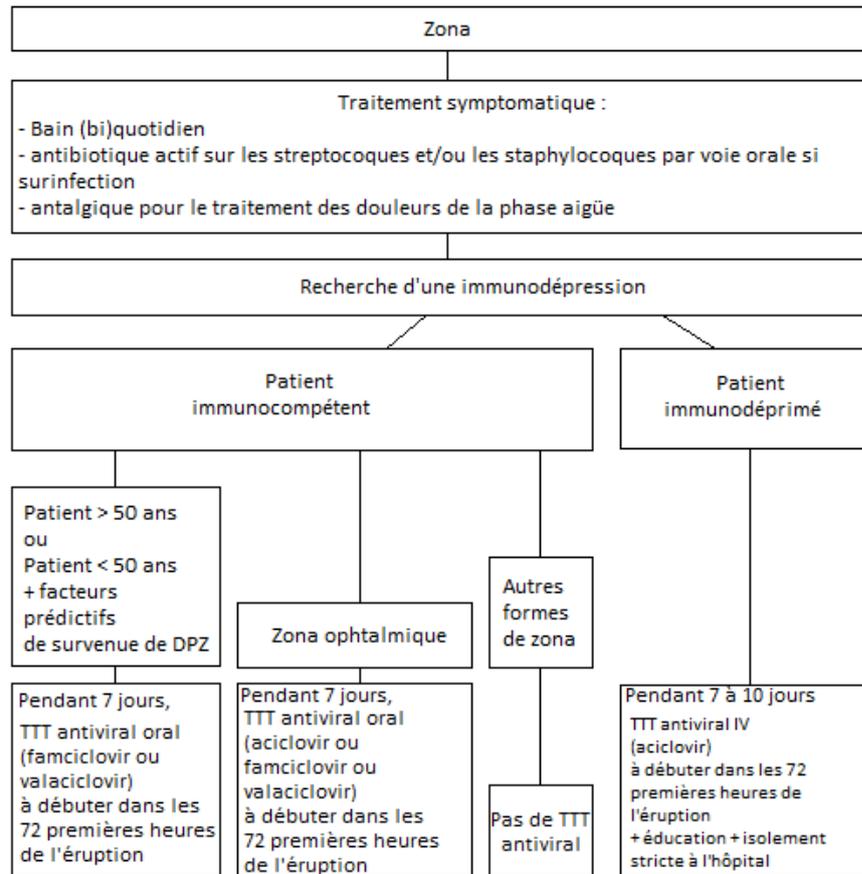


Figure 10 : Schéma de la prise en charge du zona « d'après Vidal recos »

b. Efficacité des antiviraux sur les différentes manifestations du zona

L'objectif du traitement antiviral est de freiner rapidement la réplication virale et l'inflammation qui en résulte pour limiter la destruction nerveuse et accélérer la cicatrisation. De ce fait, on peut espérer un contrôle de la douleur aiguë, la prévention d'éventuelles complications et dans la mesure du possible la prévention des douleurs post-zostériennes. Mais quelle que soit la forme clinique, si un traitement doit être mis en place le consensus est clair. Si on veut espérer un effet sur un de ces objectifs, le traitement doit débiter au maximum dans les 72 premières heures de l'éruption, au mieux dans les 48 heures. Les bénéfices à initier un traitement antiviral au-delà de la 72^{ème} heure n'ont pas clairement été étudiés, leur prescription reste conseillée notamment en cas d'apparition de nouvelles lésions ou dans les formes extensives [70]. En 2014 le bilan Sentinelles a recensé que sur 723 patients

suivis pour zona (37 valeurs manquantes), 65.3% avaient consulté dans les 3 jours suivant le début de la phase éruptive et 34.7% au-delà de ce délai. Sur 715 patients (45 valeurs manquantes), 77.2% ont bénéficié d'un traitement antiviral parmi lesquels 95.7% ont eu un traitement par voie générale associé ou non à un traitement local et 4.3% seulement un traitement local. 163 patients soit 22.8% de l'effectif n'ont bénéficié d'aucun traitement [8]. Cependant le bilan ne dit pas si ces patients étaient éligibles à la prescription dans le cadre des AMM.

Beaucoup d'études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des antiviraux sur les différentes manifestations du zona. Si la majorité s'accorde à dire que la mise en place d'un traitement dans les premières heures présente une bonne efficacité sur la durée de l'éruption, les complications locales, la douleur immédiate, l'excrétion virale et la qualité de vie à la phase aiguë, elles sont par contre plus discordantes en ce qui concerne les douleurs résiduelles [48]. Pourtant, en inhibant la réplication virale, les antiviraux réduisent les dommages neuronaux qui sont à l'origine des douleurs post zostériennes. Des méta-analyses et des études contrôlées menées dans les années 80-90 ont démontré que les thérapies antivirales diminuaient significativement la durée et l'incidence de ces douleurs prolongées. Malgré cela toutes ne sont pas arrivées aux mêmes conclusions [48].

Plus récemment, une étude menée en France chez des patients de plus de 50 ans a analysé le lien entre le traitement antiviral précoce et les douleurs zostériennes. Il s'agit de l'étude ARIZONA [39], longitudinale, prospective et observationnelle, menée entre novembre 2006 et septembre 2008. 1358 patients avec un zona aigu en phase éruptive ont été inclus et suivis pendant 12 mois pour évaluer l'intensité et l'évolution de leur douleur. 80% des patients étaient douloureux au jour de l'inclusion puis la prévalence des douleurs zostériennes étaient de 43,6%, 27%, 11,7%, 8,7%, 7,4% et 6% respectivement au 15^{ème} jour puis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois. Elles étaient au moins aussi fréquentes chez les patients traités précocement (<72heures après l'éruption) que chez ceux traités plus tardivement ou non traités, et plus fréquentes lors de diagnostic précoce (<24heures). Les auteurs en ont conclu qu'un traitement antiviral, même précoce, ne prévient pas toutes les douleurs zostériennes et post-zostériennes, probablement parce que les patients identifiés et traités rapidement sont ceux ayant des formes de zona sévères, donc à haut risque de douleurs [71]. Une méta-analyse de 2009 a également conclu qu'il n'y avait pas de preuves suffisantes venant d'études contrôlées

randomisées pour déterminer qu'un traitement antiviral prévient les DPZ [72]. Arvin a lui expliqué ce phénomène par le fait que le virus se réactive et provoque des dommages sur les neurones et les cellules satellites avant que le rash cutané ne survienne. Ces dégâts peuvent être ressentis par le patient comme des prodromes, période pendant laquelle il n'est pas traité. Ce qui explique que les dommages neurologiques sont déjà présents lorsque le rash cutané apparaît et que même un traitement antiviral précoce à ce moment-là ne peut empêcher totalement les douleurs futures [33].

Donc si la prescription d'antiviraux permet de diminuer l'intensité de la névralgie aigüe et de réduire la survenue des complications tardives, ces effets restent cependant modestes en particulier chez la personne âgée [47]. Il convient donc de réaliser une co-prescription d'antidouleurs.

3. Traitement des douleurs [73]

La prise en charge pharmacologique des douleurs liées au zona ne répond pas à un consensus clairement établi. Comme pour toute douleur, la thérapeutique sera individualisée, en particulier chez la personne âgée, souvent polyopathologique et polymédiquée, considérée avec prudence et toujours réévaluée.

a. Traitement de la douleur aigüe

D'une façon générale, le choix du traitement antalgique des douleurs aigües du zona repose sur les mêmes principes que la prise en charge de toute autre douleur nociceptive. Il faut en évaluer l'intensité grâce à des échelles de mesure, prendre en compte les comorbidités du patient et ses traitements en cours, pour pouvoir mettre en place la stratégie la plus efficace à la dose minimale. Comme l'intensité de ces névralgies aigües est considérée comme prédictive du risque de survenue des DPZ, cela incite à une prise en charge la plus immédiate et rapidement efficace.

Les antalgiques de palier II (paracétamol codéiné, tramadol) seront le plus souvent suffisants [68] bien que parfois l'utilisation de paracétamol ou d'AINS seuls puisse convenir dans les douleurs d'intensité légère à modérée. A l'inverse on peut avoir recours à l'utilisation d'opioïdes, antalgiques de palier III dans les douleurs modérées à sévères. Chez les sujets âgés fragiles, la prescription de ces anti-douleurs doit être faite avec précaution. L'utilisation d'AINS est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux, cardiovasculaire et rénaux, celle des opioïdes ou apparentés peut provoquer nausées, sensations vertigineuses, constipation et sédation.

Les études contrôlées randomisées évaluant spécifiquement les névralgies aiguës sont peu nombreuses et concernent surtout l'utilisation des agonistes des canaux calciques, gabapentine [74] et prégabaline [75]. Elles témoignent d'une réduction de 50% de celles-ci comparativement à un placebo. Cependant ces molécules ne sont considérées qu'en seconde ligne. Une étude basée sur l'administration d'une dose unique de 900mg de gabapentine montre une réduction des douleurs aiguës dans les 6h [74]. Mais cette dose est la plupart du temps inadaptée à des personnes âgées avec une diminution physiopathologique de la fonction rénale qui nécessite des adaptations de dose de la gabapentine. Cette classe de médicaments est par ailleurs vectrice de nombreux effets indésirables de type neuro-psychiques surtout en début de traitement. S'ils sont utilisés il faudra augmenter progressivement les doses en commençant par des prises le soir au moment du coucher, pour atteindre la posologie efficace répartie sur 3 prises dans la journée pour la gabapentine et sur 2 prises pour la prégabaline [35].

b. Traitement des douleurs post-zostériennes

Les douleurs post-zostériennes pouvant perdurer plusieurs mois voire plusieurs années chez certains patients sont de vrais défis pour les thérapeutes de par la complexité globale du problème. Malgré les traitements mis en place, chez certains patients, en particulier les personnes âgées, ces douleurs persistent, causant dépression, anxiété, repli social, déclin physique et cognitif.

Malgré un arsenal thérapeutique relativement important, la variabilité des réponses chez les patients, les contre-indications et les effets indésirables nombreux rendent la problématique compliquée. La prise en charge devra être progressive et individualisée. Un suivi régulier est nécessaire avec une réévaluation globale de la situation tant sur le plan médical que psychosocial.

En 2011, une revue systématique s'est intéressée aux traitements pharmacologiques des DPZ. Malgré l'identification de huit médicaments efficaces, les différences d'efficacité entre les molécules et des faiblesses dans les essais considérés n'ont pas permis aux auteurs de conclure sur une alternative de choix [76].

Les recommandations habituellement formulées proviennent d'études faites sur les douleurs neuropathiques en tout genre, les douleurs neurogènes dues au zona, à une polyneuropathie diabétique ou des douleurs neurogènes d'autres origines (névralgie du trijumeau, douleurs centrales ou autres). Les résultats sont alors extrapolés pour l'ensemble de ce type de douleurs. Bien que la méthode puisse être sujette à discussion, il est largement accepté que l'efficacité d'une molécule pour une indication est généralement efficace dans les autres [77].

On retrouve dans les traitements de premières lignes des médicaments par voie systémique et d'autres par voie locale. Par voie systémique des antidépresseurs et des antiépileptiques et par voie locale des patchs de lidocaïne, un anesthésique local. En cas de persistance des douleurs, l'utilisation de dérivés morphiniques est possible ainsi que d'autres méthodes non médicamenteuses.

1. Les antidépresseurs

Les premières études des années 80 ont placé en première ligne les antidépresseurs tricycliques comme traitement des DPZ. L'amitriptyline le plus souvent mais également la l'imipramine ont démontré leur efficacité dans plusieurs essais randomisés avec une réduction de la douleur dans 40 à 60% des cas, en particulier les douleurs à type de brûlure et dans le fond douloureux permanent. [49] Mais les nombreux effets indésirables anticholinergiques et cardiaques rendent leur prescription délicate en particulier chez les personnes âgées [78].

Les antidépresseurs plus récents, les IRSNa avec la duloxétine (Cymbalta®) et la venlafaxine (Effexor®) ont montré une certaine efficacité, bien que plus modeste que leurs précurseurs, dans le traitement des douleurs neurogènes [79]. Malgré quelques effets indésirables (troubles digestifs, sécheresse buccale, somnolence), ils présentent un meilleur profil de tolérance. Seule la duloxétine possède une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques, mais uniquement liées au diabète [69]. Une revue de littérature récente a conclu que malgré l'utilisation courante de la venlafaxine hors AMM dans les douleurs neuropathiques, il n'y a pas de preuve qui permette de changer les recommandations quant à son usage dans cette indication et confirme son efficacité. [79]

2. Les antiépileptiques

Les deux seuls antiépileptiques ayant réellement fait preuve de leur efficacité dans le traitement des douleurs neurogènes [80] [81] et des DPZ [82] sont la gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®). Ces deux molécules possèdent une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine périphérique dont les névralgies post-zostériennes [69]. D'autres comme la gabapentine, la phénytoïne, ou le valproate de sodium ont également été étudiés, mais si des petites études suggéraient une certaine efficacité, les grands essais contrôlés suggéraient plutôt aucun ou un bénéfice limité [76] [83]. Ces deux molécules possèdent tout de même des effets indésirables non négligeables chez certains patients et notamment les personnes âgées, de type somnolence, asthénie, sensations vertigineuses, troubles digestifs, sécheresse buccale, céphalées, œdèmes périphériques, prise de poids, troubles cognitifs... [69]. Elles nécessiteront une augmentation posologique progressive ainsi qu'une adaptation posologique en fonction des caractéristiques physiologiques du patient.

3. Les anesthésiques locaux [84]

Un emplâtre médicamenteux à base de lidocaïne possède une AMM spécifique pour le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes. Il s'agit du

Versatis®5% qui se présente sous la forme de compresses imprégnées de lidocaïne à 5%. Ces emplâtres s'appliquent sur une peau saine, lorsque les lésions sont totalement cicatrisées, une fois par jour pendant 12h. Il est possible d'appliquer jusqu'à 3 compresses maximum pour couvrir une zone douloureuse, ce qui peut limiter leur utilisation dans les douleurs très étendues. A l'inverse les compresses peuvent être découpées pour s'adapter à une zone plus restreinte, notamment en cas de zona ophtalmique. Ils agissent par un double mécanisme, une action pharmacologique de la lidocaïne par blocage des canaux sodiques voltage et fréquence dépendants, en périphérie du nerf lésé et non à son origine, et une action mécanique protectrice de la compresse en particulier sur les cas d'allodynie.

Selon l'étude Rowbotham et al de 2005, le Versatis®5% agit à partir de 30min (effet mécanique) et la diminution de la douleur est significativement différente entre la lidocaïne et le placebo 4h après l'application et se maintient ensuite 24h (effet pharmacologique). Très peu d'effets indésirables sont à rapporter, les plus fréquents d'intensité légère à modérée, observés chez environ 16% des patients, essentiellement à type de réactions locales au niveau du site d'application, érythème, rash et prurit. Moins de 5% d'entre eux ont entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude. En cas d'inefficacité du traitement au bout de 2 semaines, il convient de l'arrêter.

4. Autres traitements

En cas de persistance des douleurs d'autres alternatives sont possibles. La première, médicamenteuse consiste en l'utilisation de dérivés morphiniques. La morphine, l'oxycodone et la buprénorphine ont prouvé leur efficacité dans les DPZ mais en raison de leur effets indésirables sont utilisés en 2nde intention. [83] Ces molécules ont une action comparable voire légèrement supérieure à celle des antidépresseurs tricycliques [73]. La mise en place du traitement sera toujours la même avec une titration, l'utilisation de forme à libération prolongée pour contrôler la douleur sur le long terme et des formes à libération immédiate pour les pics douloureux. Il faudra prendre en compte des antécédents de comportements addictifs à d'autres substances et mettre en place des traitements adjuvants notamment laxatifs. Si à ce stade le patient est toujours douloureux, il devra être adressé dans un centre

spécialisé de la douleur pour bénéficier de traitements plus spécifiques, techniques, demandant certaines précautions d'emploi.

L'injection intrathécale de corticostéroïdes ou de lidocaïne et la neurostimulation transcutanée (NST) en dehors des zones d'allodynie peuvent être proposées ainsi que la neurolyse, particulièrement simple à réaliser et efficace pour les névralgies faciales après zona ophtalmique [48] [34]. L'utilisation de patch cutané à la capsaïcine 8% (Qutenza®), réservé à l'usage hospitalier offre une alternative intéressante bien que l'efficacité à long terme doive être encore étudiée [85]. Ces patchs appliqués sur la zone douloureuse provoquent un phénomène de désensibilisation des fibres nerveuses cutanées et donc un effet antalgique rémanent sur 3 mois. L'application répond à un protocole très particulier et génère constamment dans les premiers temps douleurs, érythème et prurit au site d'application. L'application se fera donc sous anesthésie locale et une prescription d'antalgiques est toujours associée dans les premiers jours [69]. Un essai contrôlé récent suggère que des injections sous-cutanées de toxine botulinique pourraient diminuer les DPZ [86].

Il est intéressant de noter que la prise en charge locale des douleurs va dépendre des données sensibles. La neurostimulation transcutanée ne pourra pas être mise en place lors d'un profil de « nocicepteur irritable » avec allodynie majeure, qui répondra mieux aux anesthésiques locaux ou aux patchs de capsaïcine. En revanche une hypo ou anesthésie ne permettra pas l'utilisation de ces topiques locaux et même parfois de la NST.

Ainsi le praticien peut choisir entre différents modes de traitements, différentes classes médicamenteuses en fonction du patient et de ses antécédents, du type de douleur et des effets indésirables des différents traitements.

2^{ème} partie : Zostavax® , vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes

La prise en charge du zona, jusqu'alors exclusivement curative a connu une évolution notable avec l'apparition d'un vaccin préventif.

A. Zostavax®, présentation scientifique, technique et réglementaire

1. Classification et pharmacologie

a. Classification

Le vaccin Zostavax® est un vaccin à virus vivant atténué issu de la même souche que le vaccin antivaricelleux Varivax®, la souche Oka du VZV. Il est actuellement le seul vaccin ayant l'AMM dans la prévention du zona, développé par le laboratoire Merck et diffusé en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD.

Comme tout vaccin vivant atténué, son principe résulte en l'injection de micro-organismes ayant perdu tout ou une partie de leur virulence, mais toujours capables de se multiplier et de déclencher une réponse immunitaire spécifique, sans pour autant déclencher les symptômes de la maladie [87].

Si le principe actif reste le même que pour la varicelle, il se différencie de ce dernier par sa puissance antigénique qui est au moins environ 14 fois supérieure, avec une activité minimale de 19400 Unités Formant Plage (UFP) [15] [29].

b. Principe et immunogénicité [33] [14]

Ayant démontré le rôle essentiel de l'immunité à médiation cellulaire pour maintenir le virus VZV en état de latence, l'approche évidente pour développer un vaccin contre le zona était de vouloir booster cette immunité pour la maintenir au-dessus du seuil requis pour conserver cet état de latence (Figure n°11). Cette hypothèse est soutenue par le fait que les personnes qui développent un zona ne seront touchées dans la quasi-totalité des cas qu'une seule fois, suggérant que la charge antigénique du VZV lors d'un zona est suffisante pour maintenir la latence par la suite. Plusieurs études ont montré que des injections de la souche Oka du VZV à différentes doses avaient augmenté le taux des cellules T CD4 et CD8 avec un profil de sécurité satisfaisant chez des personnes âgées, et que la demi-vie du boost de cette immunité à médiation cellulaire était d'au moins 5 ans. Mais un des problèmes potentiels était le développement d'un vaccin contre le zona au regard de l'immunosénescence progressant avec l'âge comme le prouve le déclin de la courbe de l'immunité à médiation cellulaire anti-VZV malgré les réexpositions environnementales au VZV. Ceci a été partiellement compensé par l'élaboration d'un vaccin 14 fois plus puissant que celui contre la varicelle.

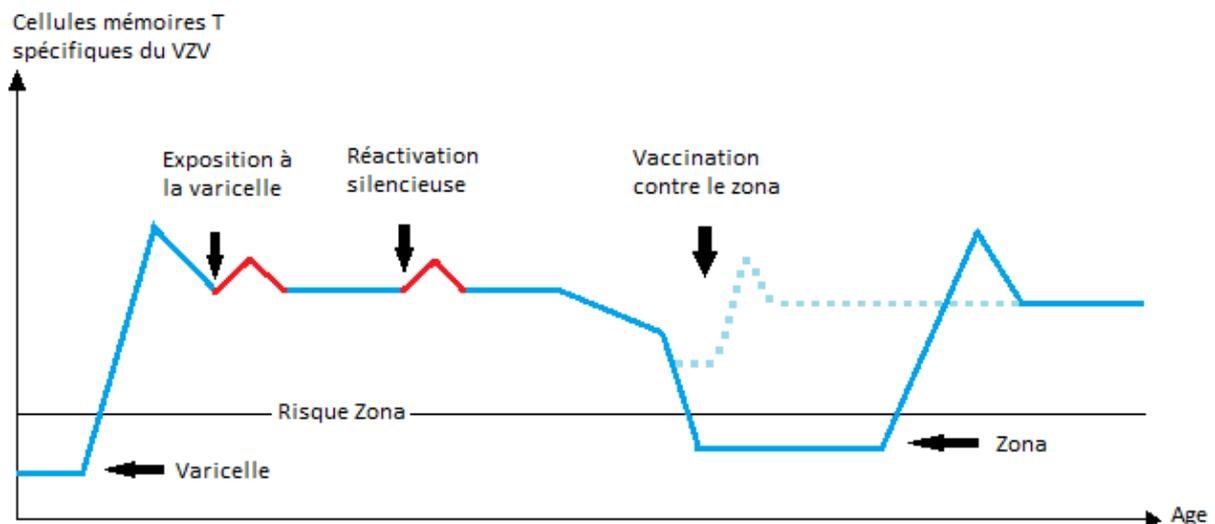


Figure 11 : Effet boost de la vaccination contre le zona sur l'immunité à médiation cellulaire spécifique anti-VZV « d'après *Ageing, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus*, Arvin 2005 [27] »

Le boost de l'immunité à médiation cellulaire anti-VZV est le marqueur d'efficacité de la vaccination. L'immunité humorale contrairement à l'immunité cellulaire est stable tout au long de la vie d'une personne infectée par le VZV. Malgré le fait que l'immunité humorale n'a

pas fait la preuve de son efficacité dans le maintien de la latence du virus, l'industrie et la FDA ont retenu cette mesure, simple à réaliser, comme un marqueur de protection, ce qui peut mener à des erreurs dans l'évaluation du vaccin. Elle peut être cependant un marqueur témoin d'une activation immunitaire lors de la vaccination.

L'étude pivot du Zostavax®, la *Shingles Prevention Study* (SPS) [29] développée ultérieurement, qui a été menée sur des individus de 60 ans et plus, a étudié les réponses immunitaires au vaccin dans un sous-groupe de l'étude sur 1 395 individus. Les mesures initiales du système immunitaire ont confirmé le déclin de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV avec l'augmentation de l'âge. Comme pour un cas de zona, il y a eu un pic de l'immunité cellulaire en 2 semaines après la vaccination et les mesures à 6 semaines post-vaccination montraient des valeurs doubles dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo. Ces valeurs ont ensuite fortement baissé pendant la 1^{ère} année de vaccination mais sont restées environ 50% plus élevées que les valeurs de base, de pré-vaccination, pendant 3 ans. L'intensité de ce boost immunitaire a été plus élevée chez les jeunes sujets de l'étude de 60 – 69 ans que chez les plus vieux de 70 ans et plus. Cependant l'administration d'une seconde dose chez les sujets les plus âgés à 6 semaines d'intervalle n'a pas significativement augmenté le pic de la réponse.

Lors de ces études d'immunogénicité, des augmentations, à la fois des taux d'anticorps anti-VZV mesurés par test immunoenzymatique (gpELISA) et de l'activité des cellules T mesurée par test immunoenzymatique lié à l'interféron gamma (IFN- gELISPOT) ont été observées. Dans une étude comparative, l'immunogénicité induite par ce vaccin dans sa version réfrigérée actuelle, est apparue similaire à l'immunogénicité induite par ce vaccin dans sa précédente formulation congelée [17].

Dans la Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST) [88] qui est l'étude d'efficacité et de tolérance de ce vaccin chez les 50 – 59 ans, les réponses immunitaires ont été évaluées dans un sous-groupe de 1136 individus ayant reçu le vaccin et 1133 le placebo. Cette dernière a également montré six semaines après la vaccination, des réponses immunitaires spécifiques au VZV plus élevées par une élévation du taux d'anticorps anti-VZV mesurée par test immunoenzymatique (gpELISA).

2. Caractéristiques techniques et réglementaires

a. Présentation, forme et aspect pratique [89]

Le vaccin Zostavax® peut se présenter sous 13 types de conditionnement qui possède chacun un numéro d'enregistrement d'AMM à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ils diffèrent selon le type de contenant du solvant, soit en flacon, soit en seringue pré-remplie, la taille de l'emballage, 1, 10 ou 20 flacons, et la seringue pré-remplie peut avoir une aiguille attachée ou être accompagnée de 1 ou 2 aiguilles séparées. Le dosage, la voie d'administration et le conditionnement de la poudre ne varient pas. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La forme disponible du vaccin en France est constituée d'une poudre dans un flacon et d'un solvant pour suspension injectable en seringue pré-remplie, accompagné de 2 aiguilles. Le virus vivant atténué provient de la souche Oka/Merck produit sur cellules diploïdes humaines MRC-5. Il comporte au minimum 19 400 UFP.

Le solvant correspond à 0,65 ml d'eau pour préparation injectable (EPI), un liquide clair et incolore, contenu dans une seringue pré-remplie de 1 ml. La poudre est compacte et cristalline, blanche à blanc cassé dans laquelle on retrouve les excipients suivants :

- Saccharose
- Gélatine hydrolysée
- Chlorure de sodium
- Phosphate de potassium dihydrogéné
- Chlorure de potassium
- L-Glutamate monosodique
- Phosphate de sodium anhydre
- Hydroxyde de sodium
- Urée

La durée de conservation de ce vaccin réfrigéré, non reconstitué, est de 18 mois à une température comprise entre 2°C et 8°C que ce soit lors du transport ou de la conservation. Il ne faut pas le congeler et il doit être conservé dans l'emballage à l'abri de la lumière.

Pour la reconstitution de la forme disponible en France, des aiguilles séparées doivent être utilisées pour la reconstitution et l'administration du vaccin. Pour ce faire, injecter la totalité du contenu de la seringue pré-remplie de solvant dans le flacon du vaccin lyophilisé, et agiter doucement afin de mélanger complètement. Le liquide obtenu est légèrement trouble à translucide, de blanc cassé à jaune pâle. Prélever la totalité du contenu du vaccin reconstitué en utilisant la même seringue mais en changeant l'aiguille, qui doit être enfoncée à l'extrémité de la seringue en tournant d'un quart de tour (90°) pour sécuriser l'attache, puis injecter le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant la stabilité a été démontrée pendant 30 min s'il est conservé à 20-25°C. Après ce délai, le RCP recommande de jeter le vaccin.

Les sujets doivent recevoir une dose de 0,65ml administrée par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne.

b. AMM, indications et données cliniques

1. Historique

Le Zostavax® a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée, le 19 mai 2006, dans la vaccination des sujets de 60 ans et plus, initialement sous forme congelée [90]. Dans le même temps la Food and Drug Administration (FDA), accorde l'autorisation pour le marché américain le 25 mai 2006 [91] et son usage est recommandé chez les adultes de plus de 60 ans par l'*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* en octobre 2006 [92]. Le Canada attendra août 2008 pour accorder son autorisation [93].

Depuis ce temps, on peut noter 4 principaux rectificatifs d'AMM : [90]

- Le 3 janvier 2007, la forme réfrigérée du vaccin apparaît sur le marché, ayant fait preuve d'autant d'efficacité que la forme congelée. On admet également comme possible l'injection concomitante bien que différenciée avec le vaccin antigrippal.

- Le 24 juillet 2007, le vaccin jouit d'une extension d'indication aux sujets de 50 ans et plus. La FDA appliquera cette extension le 24 mars 2011 [94].
- Le 28 juillet 2008, l'administration possible après un antécédent de zona apparaît dans l'AMM.
- Le 21 février 2012, l'administration devient possible en cas de traitement par corticostéroïdes à faible dose.

En France, en décembre 2006, malgré l'AMM européenne, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) considérait que la vaccination large par le vaccin Zostavax® ne pouvait être recommandée en raison :

- De l'absence de corrélation démontrée entre l'immunité obtenue et la protection clinique ;
- De la méconnaissance de la durée de protection conférée et donc du possible recul de l'âge de survenue du zona ou de la nécessité d'une dose de rappel ;
- Des modalités de conservation avant reconstitution (congélation à cette époque) ;
- De la disponibilité de traitements antiviraux dont l'utilisation précoce contribue à réduire les douleurs de la phase initiale de la maladie et la survenue des DPZ.

Cependant, le CSHPF avait indiqué qu'il reconsidérerait sa position dès que de nouvelles données sur l'efficacité à long terme et l'intérêt d'un rappel vaccinal seraient disponibles.

En 2013, avec l'apparition de nouvelles données d'efficacité et la disponibilité d'une forme pouvant se conserver au réfrigérateur, le Haut Conseil de la santé Publique (HCSP) a recommandé la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans.

Zostavax®, inscrit sur la liste I des médicaments est disponible en France, en officine de ville depuis le 15 juin 2015.

2. AMM actuelle et prise en charge

Depuis le 24 juillet 2007, Zostavax® est indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes et pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus. Si certains pays

comme les Etats-Unis en mars 2011 ont intégré cette extension d'AMM dans leur préconisation vaccinale, en France en revanche, on remarque que le HCSP ne recommande la vaccination que chez les adultes de 65 à 74 ans :

« 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. »

Ceci a pour conséquence que la Commission de la Transparence de la HAS concernant la prise en charge de Zostavax® suit ces recommandations de la HCSP émises en 2013. L'indication pour le remboursement est alors plus restreinte que celle octroyée par l'AMM. En France, la prise en charge de Zostavax® par l'Assurance maladie a été accordée au taux de 30% pour les personnes âgées de 65 à 74 ans révolus selon un schéma à une dose et, jusqu'au 28 février 2017, pour les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus (dans le cadre d'un rattrapage) [90]. Son prix est de 127,24€ TTC.

On peut également noter sur le plan réglementaire que l'AMM du Zostavax® est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR). Cet outil participe à la surveillance des médicaments notamment pour ceux récemment mis sur le marché. Il permet de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller les conditions réelles d'utilisation. Il implique, si besoin, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme une pharmacovigilance renforcée sur certains risques mis en évidence dans le PGR, des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation et des mesures de minimisation du risque. [95] Cependant, les dossiers d'AMM étant confidentiels, on ne peut accéder au PGR du Zostavax® et ses dispositions précises.

3. Données cliniques [89]

Comme tout médicament, Zostavax® possède des contre-indications, des précautions d'emplois et des interactions, découlant des caractéristiques fondamentales de ce vaccin ou

des études menées. Ces études seront ultérieurement décrites. Parmi les contre-indications, on retrouve :

- Les antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux résidus à l'état de traces, comme la néomycine utilisée lors du processus d'atténuation de la virulence du virus. L'allergie à la néomycine se traduit généralement par une dermatite de contact, cependant une dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication aux vaccins à virus vivants.
- Une immunodéficience primaire ou acquise due à des maladies comme : les leucémies aiguës et chroniques, les lymphomes, les autres affections de la moelle osseuse ou du système lymphatique, l'immunodéficience due au VIH/SIDA ; les déficits de l'immunité cellulaire.
- Les traitements immunosuppresseurs, y compris les fortes doses de corticostéroïdes ; cependant Zostavax® n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie locale ou en inhalation ou des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou chez des patients recevant des corticostéroïdes en traitement substitutif, comme par exemple pour une insuffisance surrénale.
- Une tuberculose active non traitée.
- La grossesse, qui doit également être évitée dans le mois suivant la vaccination. Aucune étude n'a été conduite chez la femme enceinte, cependant l'infection naturelle par le VZV est connue pour avoir des effets néfastes sur le fœtus. Comme Zostavax® n'est pas indiqué chez les individus âgés de moins de 50 ans, il n'est pas supposé être administré aux femmes enceintes. Concernant l'allaitement, on ne sait pas si le VZV est excrété dans le lait maternel, par conséquent comme certains virus le sont, une attention particulière est recommandée ainsi qu'une évaluation par le médecin.

Il est rappelé que la vaccination doit être différée en cas de fièvre et que Zostavax® n'est pas indiqué pour le traitement du zona ou des DPZ mais bien seulement dans leur prévention. La tolérance et les effets indésirables du vaccin seront développés dans une autre partie.

En termes de transmission, les études cliniques n'ont révélé aucun cas de transmission du virus vaccinal. Cependant, l'expérience des vaccins varicelleux a rapporté de rares cas de

transmission du virus vaccinal à des sujets « réceptifs », que les sujets vaccinés aient développé une éruption de type varicelle ou non. Ce risque est théorique pour le Zostavax® et doit être évalué par rapport au risque de développer un zona naturel et de transmettre potentiellement le VZV sauvage à un contact « réceptif ».

L'administration concomitante du Zostavax® avec d'autres vaccins n'a été étudiée que pour le vaccin anti grippal et le vaccin pneumococcique polyiosidique à 23 valences dans l'étude référence SPS. Pour le premier, l'étude clinique randomisée, contrôlée en double aveugle, portant sur 762 adultes de 50 ans et plus, montre que le Zostavax® peut être administré en même temps que le vaccin grippal inactivé, en 2 injections distinctes réalisées en des sites différents. Quatre semaines après la vaccination la réponse en anticorps aux deux vaccins était similaire, que les vaccins soient administrés ou non de façon concomitante [96]. Dans la seconde étude menée de la même manière, comportant un échantillon de 473 adultes de 60 ans et plus, les taux d'anticorps anti-VZV quatre semaines après la vaccination n'étaient pas similaires dans les 2 groupes ayant reçu l'injection concomitante ou non. Ils ont été multipliés par 1,9 dans le groupe recevant l'injection concomitante contre 3,1 dans le groupe recevant une injection non concomitante. Ce résultat amène à la recommandation qu'il ne faut pas administrer en même temps ces deux vaccins [97].

En outre, l'administration concomitante de Zostavax® avec des traitements antiviraux connus pour être efficaces contre le VZV n'a pas été évaluée.

B. Les différentes études ayant menées à l'AMM

1. Etude centrale : la Shingles Prevention Study (SPS) [29] [98] [99]

a. Présentation et méthode

La Shingles Prevention Study (SPS) est l'étude pivot qui a mené à la mise sur le marché du Zostavax®. La *Shingles Prevention Study, Department of Veterans Affairs Cooperative Study #403* a été désignée pour étudier l'hypothèse selon laquelle la vaccination par le vaccin VZV

vivant atténué d'Oka/Merck diminuait l'incidence et/ou la sévérité du zona et des douleurs post-zostériennes chez des adultes immunocompétents âgés de 60 ans ou plus.

La SPS était une étude multicentrique, randomisée versus placebo, en double aveugle, stratifiée sur l'âge, séparant un groupe âgé de 60 à 69 ans et les plus de 70 ans. Cette étude a été menée sur 22 sites à travers tous les Etats-Unis et a été approuvée par le *Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Human Rights Committee*, un comité d'éthique, et les conseils d'examens institutionnels locaux des 22 sites. Au total, 38 546 personnes ont été enrôlées dans cette étude entre Novembre 1998 et Septembre 2001. Pour pouvoir participer, les sujets devaient avoir eu la varicelle dans leur vie ou résider depuis au moins 30 ans aux Etats-Unis continentale, avoir 60 ans ou plus et fournir un consentement écrit. Les critères d'exclusion ont été les suivants : immunosuppression due à une maladie ou un traitement, un antécédent de zona ou de vaccination contre la varicelle, une hypersensibilité aux composés du vaccin testé ou du placebo, avoir reçu un produit dérivé du sang dans les 3 mois précédant ou l'avoir prévu pendant la durée de l'étude, avoir été vacciné par un vaccin vivant dans le mois précédant la randomisation ou par un vaccin inactivé dans les deux semaines avant, avoir un traitement antiviral en cours, ou n'importe quelle situation jugée interférant avec l'étude.

Sur les 38 546 participants, 20 747 avaient entre 60 et 69 ans et 17 799 plus de 70 ans. Dans le groupe des 60 - 69 ans, 10 378 personnes ont reçu le vaccin et 10 369 ont reçu le placebo. Dans le second groupe, 8 892 ont eu le vaccin contre 8 907 pour le placebo. Au total, sur les 38 546 participants, 19 270 ont reçu le vaccin et 19 276 ont eu le placebo. Dans le groupe vacciné, en occultant les décès, les désistements et les sujets perdus de vue, 18 359 personnes sont arrivées au bout de l'étude soit 95,3%. Dans le groupe témoin, 18 357 participants soit 95,2% ont fini l'étude. (Figure n°12)

Les sujets de l'étude ont reçu une injection sous cutanée de 0,5 ml du vaccin ou du placebo. 12 lots de vaccins ont été utilisés ayant une concentration virale allant de 18 700 à 60 000 UFP, avec une puissance médiane de 24 600 UFP et 90% des sujets vaccinés recevant 32 300 UFP ou moins.

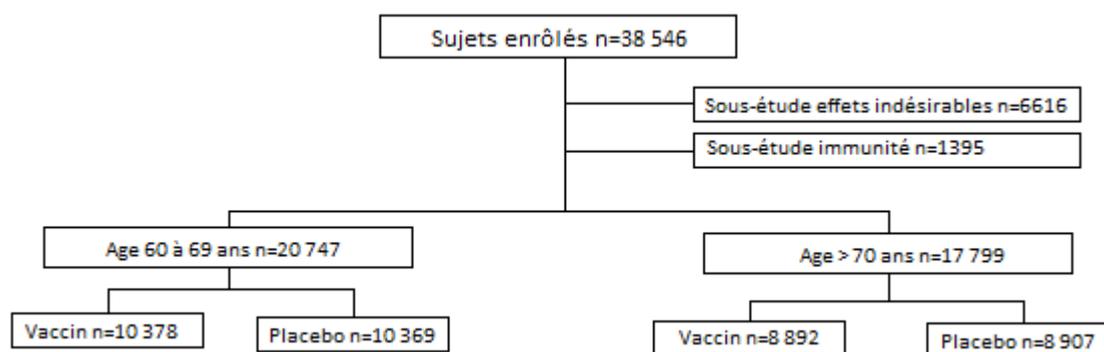


Figure 12 : Données d'inclusion de la Shingles Prevention Study [30]

Le diagnostic de zona dans le protocole de la SPS reposait sur un diagnostic clinique et une analyse d'échantillon en laboratoire, par PCR. Certains des 22 centres ont complété par une culture cellulaire qui n'était pas imposée par le protocole. Les participants ont été formés à reconnaître les signes et symptômes du zona et ont été invités à contacter leur centre référent au plus vite s'ils soupçonnaient l'apparition de la maladie. Chaque participant devait contacter un numéro spécifique tous les mois, un jour précis, pour répondre à un questionnaire standardisé automatique et si leurs réponses semblaient faire suspecter un diagnostic positif, ils étaient invités à contacter leur centre référent. Les personnes ne téléphonant pas à la date précise se voyaient joindre automatiquement par le système et s'ils ne donnaient pas suite, un rapport était transmis pour que quelqu'un les rappelle directement. Ce système automatisé mis en place et validé expressément pour la SPS a permis de se concentrer sur les patients les plus à risque d'être perdus de vue et d'atteindre ce score supérieur à 95% de suivi à la fin de l'étude.

Si l'incidence du zona et des douleurs post-zostériennes est facilement mesurable, la grosse problématique de l'étude était de définir une mesure quantitative de leur sévérité car la douleur et l'inconfort, principales comorbidités de la pathologie sont des symptômes subjectifs. C'est ainsi que l'équipe a créé et validé le Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI) précédemment vu, pour obtenir les données les plus objectives possible. Ce questionnaire qui recense la pire douleur ressentie dans les 24 dernières heures et sur le moment même a été administré pendant 182 jours à partir du début du rash cutané. La pire douleur dans les 24 dernières heures a été retenue comme mesure finale car c'était celle qui était le plus en corrélation avec le score moyen du ZBPI, et d'autres mesures validées de la douleur. Pour

chaque cas de zona, les données du ZBPI ont été utilisées pour calculer un score global de sévérité de la maladie (*HZ Severity-of-Illness Score*) défini comme l'aire sous la courbe de la pire douleur du ZBPI en fonction du temps, ici les 182 jours du questionnaire. Il a été montré que l'augmentation de ce score était reliée à une diminution de la qualité de vie liée à l'état de santé (Health-Related Quality of Life) et à une diminution du statut fonctionnel du patient.

L'étude a enfin déterminé le fardeau total de la maladie (*the burden of illness, BOI*) causé par le zona (*HZ BOI*), correspondant à la somme des scores de tous les membres de chaque groupe, ayant reçu le vaccin ou le placebo ce qui permet *in fine* d'apprécier l'effet du vaccin sur la sévérité de la maladie et de ses conséquences.

Pour ce qui est des douleurs post-zostériennes (DPZ) et de leur incidence, la définition retenue était celle de toute douleur ou inconfort associé au zona, coté à plus de 3 sur une échelle de 0 à 10, persistant ou apparaissant 90 jours après le début du rash. Les scores inférieurs à 3 n'étaient pas associés à une baisse significative de la qualité de vie ou de l'habileté à effectuer des tâches quotidiennes, et n'étaient pas considérés comme représentant cliniquement des DPZ.

Le protocole incluait que les sujets développant un zona, pourraient avoir accès à un traitement antiviral gratuit par famciclovir ainsi qu'à un traitement pour la douleur prescrit par les médecins de l'étude. Le taux d'utilisation des antiviraux dans les cas confirmés de zona a été similaire dans les deux groupes vaccin et placebo, 87,3% et 85,7% respectivement, et l'instauration s'est faite dans les 72h suivant l'éruption cutanée pour 64,1% du groupe vaccin et 65,9% du groupe placebo.

La fréquence d'utilisation des antidouleurs a été la même dans les deux groupes, mais la moyenne des utilisateurs ainsi que de la durée d'utilisation des opioïdes a été supérieure dans le groupe placebo. D'après les auteurs, les différences d'utilisation des antidouleurs ne font pas monter les estimations d'efficacité du vaccin dans le fardeau de la maladie et sur les DPZ.

b. Les résultats

1. Sur l'incidence du zona

Sur 1308 cas suspects, les analyses et les données cliniques ont confirmé 984 cas avérés de zona. Conformément au protocole, 24 cas ont été exclus car apparaissant dans les 30 jours suivant la vaccination et 3 exclus car étant leur deuxième épisode de zona. Au total 957 cas confirmés de zona ont été retenus avec 315 cas dans le groupe des sujets ayant reçu le vaccin et 642 cas dans le groupe placebo. Dans plus de 93% des cas, l'ADN du virus sauvage a été détecté par PCR et l'ADN du virus vaccinal n'a été détecté chez aucun sujet suspecté de zona.

Concernant l'incidence du zona calculée dans cette étude pour 1000 personnes-année, elle a été significativement réduite passant de 11,1 dans le groupe placebo à 5,4 dans le groupe vaccin. L'efficacité du vaccin sur l'incidence du zona marquée VE_{HZ} est de 51,3%. Il est intéressant de noter que le VE_{HZ} est significativement plus élevé dans le sous-groupe des 60 – 69 ans avec une valeur de 63,9% que chez les plus de 70 ans avec 37,6% d'efficacité. Ceci est à mettre en relation avec les résultats concernant l'immunogénicité du vaccin, avec un effet boost plus conséquent chez les 60 – 69 ans que chez les plus de 70 ans. Par contre il n'y a pas de différence en fonction du sexe. (Figure n°13) Le vaccin a donc réduit dans la population totale l'incidence du zona de 51,3%.

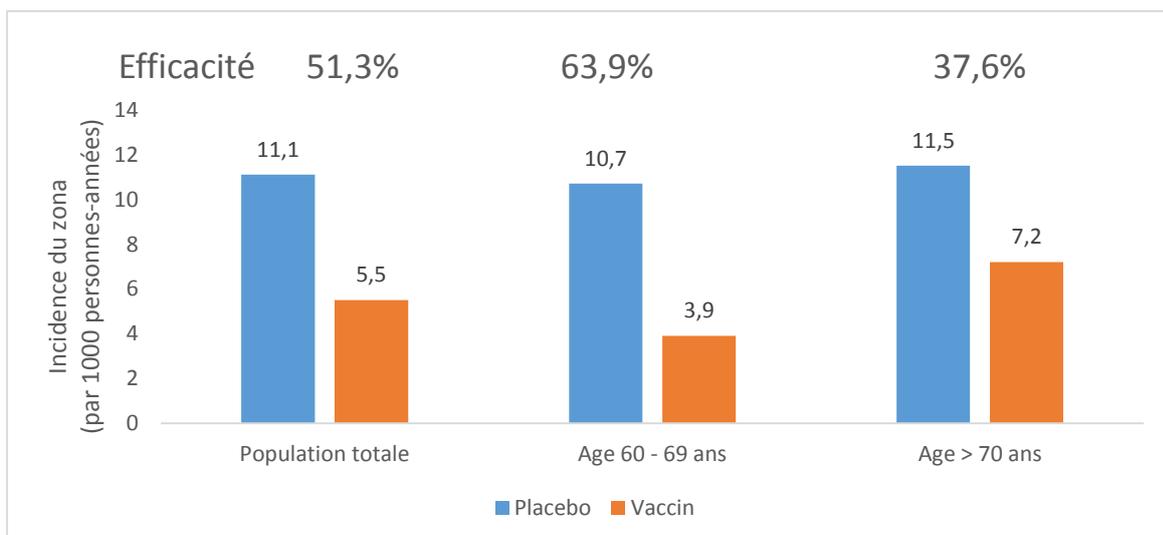


Figure 13 : Efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence du zona dans la SPS « d'après Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia, [100] »

2. Sur le fardeau de la maladie (BOI)

Le vaccin a significativement réduit le score du fardeau induit par le zona (*HZ BOI Score*) dans le groupe vacciné comparativement au groupe placebo. Globalement, l'efficacité du vaccin sur le fardeau associé au zona (VE_{BOI}) était de 61,1%. Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge et du sexe, bien que le VE_{BOI} était légèrement plus faible chez sujets les plus âgés. (Figure n°14) Du point de vue des scores de sévérité de la maladie (*HZ Severity-of-Illness Score*), la moyenne de ces scores était significativement plus basse dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo (141,2 vs 180,5) et les scores les plus élevés se retrouvent dans le groupe placebo. Pour exemple, un score supérieur à 600 qui correspond à plus de 60 jours avec « la pire douleur imaginable », a été observé chez 11 personnes ayant reçu le vaccin contre 40 receveurs du placebo ce qui représente une réduction de 79%. En termes de durée médiane des douleurs et de l'inconfort, elle était significativement plus courte dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo (21 jours contre 24 jours).

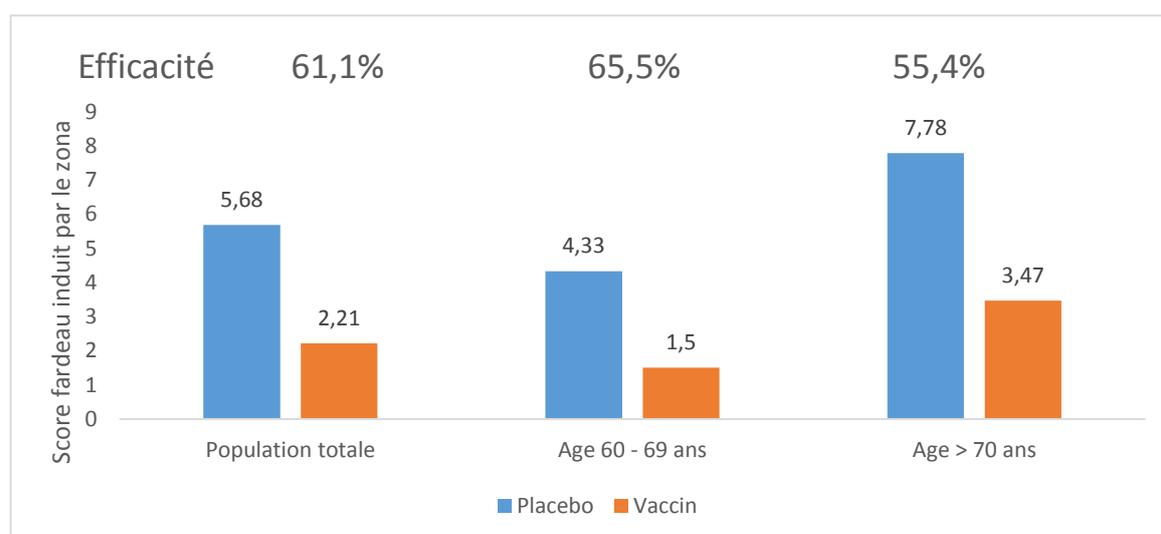


Figure 14 : Efficacité du vaccin contre le zona sur le fardeau induit par le zona dans la SPS « d'après *Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia, [100]* »

3. Sur l'incidence des DPZ

Dans l'étude il y a eu 107 cas de douleurs post-zostériennes parmi lesquels 27 dans le groupe ayant reçu le vaccin et 80 dans celui ayant reçu le placebo soit respectivement 0,46

cas contre 1,38 cas pour 1000 personnes-années. Globalement l'efficacité du vaccin sur les DPZ, VE_{DPZ} , était de 66,5%. Il n'y avait pas différence significative selon l'âge ou le sexe et il n'y avait même pas de diminution de la VE_{DPZ} chez les sujets les plus âgés (Figure n°15). Dans le groupe vacciné, le risque de développer des DPZ après un zona était de 8,6% (27cas de DPZ/135 de zona) contre 12,5% dans le groupe placebo (80/642). Cette diminution était plus importante pour les sujets âgés de plus de 70 ans, chez qui le risque de développer des DPZ suite à un zona a été réduit à 9,8% dans le groupe vacciné contre 18,5% dans le groupe placebo. Par ailleurs il est intéressant de remarquer que l'efficacité du vaccin sur les DPZ ne change pas de façon appréciable en fonction de la définition de ces douleurs en termes de temps d'apparition après l'éruption cutanée.

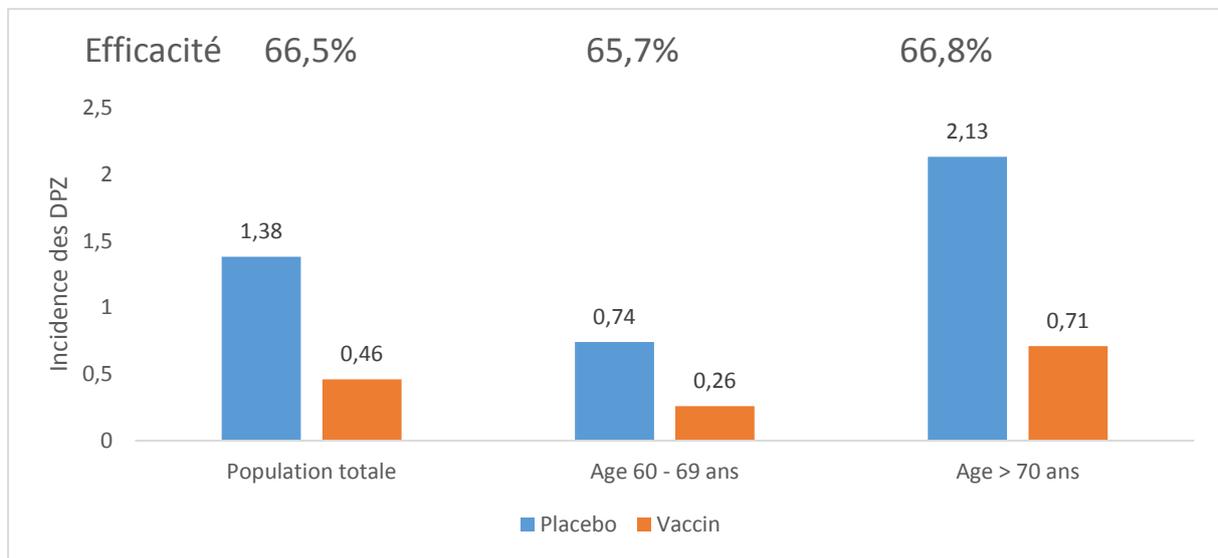


Figure 15 : Efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence des douleurs post-zostériennes dans la SPS « d'après Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia, [100] »

c. Conclusion et discussion

La SPS est la première étude de grande envergure qui a étudié l'efficacité de Zostavax® selon plusieurs critères. Car si d'habitude un vaccin est censé empêcher une maladie de se développer, ici l'efficacité sur l'incidence du zona n'était qu'un critère secondaire de l'étude. Le critère principal étudié qui devait garantir la réussite de l'étude était l'impact du vaccin sur le fardeau global de la maladie. Or il a été montré que de façon équivalente chez les 60 – 69 ans ou chez les 70 ans le Zostavax® réduit significativement les conséquences de la maladie de 61,1% et la survenue des douleurs post-zostériennes de 66,5%. De plus l'incidence des

formes persistantes et sévères de DPZ est diminuée de 73% dans la population vaccinée. Ceci est un point important car si le vaccin réduit de manière significative l'incidence du zona de 51,3% dans l'ensemble de la population étudiée, il y a une grande disparité entre les 60 – 69 ans ($VE_{HZ} = 63,9\%$) et les 70 ans et plus ($VE_{HZ} = 37,6\%$). Or environ 80% des cas sévères touchent les sujets de plus de 70 ans, qui verront donc les conséquences d'un zona déclenché malgré la vaccination être fortement réduites.

2. Etude de persistance : la STPS et la LTPS

Si la Shingles Prevention Study (SPS) a démontré l'efficacité du vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes (DPZ) lors de son étude, il est nécessaire de déterminer la persistance de la protection acquise et son efficacité dans le temps. Avec une surveillance médiane de 3,12 années pour une durée d'étude de 4,9 ans, la SPS a offert un recul sur l'efficacité du vaccin pour un délai post vaccinal de 0 à 4 ans. Mais les auteurs de l'étude n'en sont pas restés là, en surveillant un sous-groupe de l'étude mère pendant une période de temps plus importante.

a. La Short-Term Persistence Substudy (STPS) [100] [98]

Dans le but de fournir des données concernant la persistance de l'immunogénicité du vaccin dans le temps, les auteurs de l'étude SPS ont recruté un sous-groupe de la cohorte initiale. Parmi les 22 sites initiaux, les 12 ayant les plus forts taux d'enrôlement ont été choisis pour sélectionner les candidats éligibles à cette étude, soit un total de 23 426 sujets. Au final, 14 270 personnes ont été incluses. Parmi elles, 7 320 faisaient partie du groupe ayant reçu le vaccin dans la SPS contre 6 950 ayant reçu le placebo. Les méthodes d'évaluation de l'apparition d'un zona et le cas échéant de son impact sur le malade étaient les mêmes que lors de la SPS avec pour seul changement la fréquence des contacts téléphoniques, qui devenaient mensuels après la fin du premier mois et non plus hebdomadaires. Cette étude a été menée de décembre 2004 à mai 2007, étudiant ainsi un délai post vaccinal de 4 à 7 ans.

L'âge moyen lors de l'inclusion dans la STPS était de 73,3 ans. La moyenne du suivi dans le groupe placebo était de 0,98 +/- 0,30 année et de 1,36 +/- 0,29 année dans le groupe vaccin.

Pour ce qui est des résultats, il y a eu 84 cas de zona déclarés dans le groupe des sujets vaccinés et 95 cas dans le groupe placebo, ce qui porte respectivement l'incidence du zona à 8,4 cas/1000 personnes-années et 14,0 cas/1000 personnes-années, révélant une efficacité du vaccin sur l'incidence de zona VE_{HZ} de 39,6%. Concernant le fardeau de la maladie (BOI) et l'incidence des douleurs post-zostériennes, le VE_{BOI} est de 50,1% et le VE_{PHN} de 60,1%.

Dans la discussion finale de l'étude, les auteurs estiment que le vaccin réduit le fardeau de la maladie de 50%, l'incidence des DPZ de 60% et l'incidence du zona de près de 40% comparé au placebo pour la période post-vaccinale comprise entre 3,3 et 7,8 années. En comparaison avec l'étude SPS, le VE_{BOI} a diminué de 11,0%, le VE_{DPZ} de 6,4% et le VE_{HZ} de 11,7%. Pour un résultat global, les auteurs ont combiné les résultats des deux études SPS et STPS, donnant une diminution du fardeau de la maladie de presque 59%, une diminution de l'incidence des DPZ de 65% et une diminution de l'incidence du zona de plus de 48% en comparaison au placebo. Ces résultats suggèrent que malgré une diminution de sa puissance, l'efficacité globale du vaccin est maintenue et il est toujours bénéfique au-delà de la période de suivi de la SPS.

Une analyse de l'efficacité du vaccin sur les différents points a été faite année après année sur l'ensemble des deux études. Il en ressort que le VE_{BOI} et le VE_{HZ} sont statistiquement significatifs jusqu'à la fin de la 5^{ème} année post-vaccinale. Les estimations pour les années 6 et 7 suggèrent que le vaccin continue à être efficace sur ces deux points, mais les résultats ne sont plus significatifs sauf pour le VE_{BOI} de l'année 7. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de cas rencontrés dans les années tardives, qui diminue la capacité à détecter les réelles différences. De même, l'efficacité du vaccin sur l'incidence des DPZ semble persister mais à cause du faible nombre de cas de DPZ, le VE_{DPZ} n'est statistiquement pas significatif au-delà de 2 ans après la vaccination. D'une manière générale, l'analyse de l'efficacité du vaccin année après année montre une diminution de l'efficacité sur les 3 points étudiés, avec un déclin de la protection dès la fin de la première année, à des degrés différents. (Tableau n°2)

En conclusion, les auteurs affirment que le vaccin continue de réduire le fardeau du zona, l'incidence des DPZ et l'incidence de la maladie dans la population étudiée pour une

période post-vaccinale d’au moins 5 ans mais que les analyses d’une étude plus longue sont nécessaires.

Temps depuis la randomisation (années)	VE _{BOI} estimé (%)	VE _{DPZ} estimé (%)	VE _{HZ} estimé (%)
Année 1	79,2	83,4	62,0
Année 2	54,9	69,8	48,9
Année 3	44,4	38,3	46,8
Année 4	66,9	60,7	44,6
Année 5	74,9	73,8	43,1
Année 6	23,6	32,0	30,6
Année 7	72,5	60,0	52,8
SPS			
Année 0,0 – 4,9	61,1	66,5	51,3
STPS			
Années 3,3 – 7,8	50,1	60,1	39,6
SPS + STPS			
Années 0,0 – 7,8	58,6	64,9	48,7

Tableau 2 : Estimations d’efficacité par années de post-vaccination, dans la Shingles Prevention Study, la Short Term Persistence Substudy et la combinaison des deux « d’après Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the ShortTerm Persistence Substudy [101] »

b. La Long-Term Persistence Substudy (LTPS) [101] [98]

Après avoir démontré grâce à la SPS et à la STPS que l’efficacité du vaccin perdure jusqu’à 5 ans après la vaccination, les chercheurs ont voulu évaluer la persistance de cette efficacité au-delà de 5 ans et jusqu’à 11 ans en post-vaccination. Ils ont alors lancé la Long-Term Persistence Substudy en suivant une cohorte du groupe vaccin de la SPS.

Le ré-enrôlement des sujets a eu lieu de mars 2006 à juin 2007. Les premiers dossiers ont été clôturés en juillet 2010 et la surveillance d’apparition des cas de zona s’est achevée le 30 décembre 2010. Enfin l’étude s’est terminée en février 2011 avec une moyenne de suivi de

3,74 ans. La LTPS a suivi 6 867 participants âgés de 64 à 95 ans avec une moyenne de 74,5 ans. 88,0% ont fini l'étude soit 6 043 personnes. La principale différence avec la SPS et la STPS est que pour cette étude il n'y avait plus de groupe placebo comparatif. En effet à partir de octobre 2005, les participants des groupes placebo de la SPS et de la STPS se sont vu offrir le vaccin gratuitement une fois leurs dossiers clôturés et plus de 80% d'entre eux se sont fait vacciner. Ce qui ne laisse par conséquent aucun échantillon placebo valable. Pour pallier à ce problème, les chercheurs se sont servis des données des groupes placebo des études SPS et STPS pour élaborer des hypothèses statistiques de groupes contrôles et pour limiter les erreurs et les biais, une analyse de base et deux analyses de sensibilité ont été réalisées.

La LTPS a évalué comme précédemment l'efficacité du vaccin par la durée de protection contre le zona et les DPZ ainsi que la sévérité du zona et son impact via le fardeau de la maladie (BOI). Les résultats ont été déterminés pour l'ensemble de la population étudiée mais aussi pour deux sous-groupes correspondant à l'âge des individus lors de la randomisation dans l'étude SPS, soit 60-69 ans soit plus de 70 ans. Pour évaluer l'efficacité du vaccin une analyse année après année a également été menée dans cette étude. L'évaluation de l'efficacité du vaccin dans sa globalité rassemble les données des 3 études conduites. Pour les années 1 à 6 les résultats des études SPS et STPS ont été combinés, pour les années 7 et 8 ceux de la STPS et de la LTPS, et seules les données de la LTPS informent sur les années 9 à 11 après la vaccination.

L'analyse de base a déterminé une efficacité du vaccin sur le fardeau de la maladie VE_{BOI} correspondant à une réduction de 37,3%, légèrement plus élevée chez les 70 ans et plus avec 42,5% que chez les 60 – 69 ans avec 32,5%. Cette réduction diminue de l'année 5 (74,9%) à l'année 10 (33,3%) alors que pour la 11^{ème} année post-vaccination il n'y a plus de différence significative entre le groupe vaccin et le groupe placebo.

Concernant l'incidence du zona, la LTPS a déterminé une efficacité du vaccin de 21,1% avec une incidence globale de 10,3 cas/1000 personnes-années, similaire dans les deux tranches d'âge. L'année 7 post-vaccination montre une persistance d'efficacité à 46%, mais celle-ci décroît significativement de l'année 8 à 11 et les années 9 à 11 ne montrent plus de réduction significative de l'incidence du zona.

Pour finir, l'étude donne des résultats sur la réduction globale de l'incidence des DPZ de 35,4% avec une meilleure efficacité dans la catégorie des plus âgés (49,7%) que chez les 60 – 69 ans (17.1%). Cependant, un manque de puissance statistique ne permet pas de conclure sur cet élément d'efficacité.

3. Etude d'efficacité et de tolérance de Zostavax® chez les 50-59 ans : Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST) [88] [98]

a. Présentation de l'étude

L'incidence du zona augmentant à partir de 50 ans, il est intéressant de savoir si le Zostavax® est efficace dans la population des 50-59 ans. La *Shingle Prevention Study* et les études de persistance se sont attachées à le démontrer chez des sujets de plus de 60 ans. Ici le *Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST)* est une étude randomisée versus placebo, en double aveugle, réalisée sur 22 439 personnes âgées de 50 à 59 ans. Le groupe vaccin comptait 11 211 sujets et le groupe placebo 11 228. Les sujets devaient être en bonne santé et ceux avec un système immunitaire affaibli par une maladie ou un traitement étaient exclus. Les autres critères d'exclusion étaient similaires à ceux de la SPS. L'étude a été conduite sur 105 sites en Amérique du Nord et en Europe entre octobre 2007 et janvier 2010.

Le critère principal de cette étude est de déterminer l'efficacité du vaccin sur l'incidence du zona chez les 50 – 59 ans. En effet il est intéressant de noter que l'extension d'AMM du 24 juillet 2007 qui donne l'indication du vaccin chez les sujets âgés de 50 ans et plus, ne repose sur cette tranche d'âge particulière que sur des bases d'immunogénicité sans données cliniques d'efficacité. Le second objectif est de déterminer la sécurité d'emploi et la tolérance du vaccin, ce qui sera développé ultérieurement. En revanche cette étude n'a pas évalué l'effet du vaccin sur le fardeau de la maladie ou l'incidence des DPZ.

Tous les cas suspectés de zona ont été évalués par un comité d'évaluation clinique. La validation finale des cas de zona a été faite par une Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) [86%], ou, en l'absence de détection de virus a été déterminée par le comité

d'évaluation clinique [14%]. Les sujets étaient traités par une thérapie antivirale et antalgique selon les pratiques courantes.

L'analyse statistique des données d'efficacité se fait dans cette étude par une approche en « intention de traiter » (*intent-to-treat [ITT] approach*) qui inclut tous les sujets randomisés. En effet sur les 11 211 personnes randomisées dans le groupe vaccin, 11 184 ont été vaccinés et 25 ne l'ont pas été pour différentes raisons (non présentation, décision du médecin, violation de protocole...). De même dans le groupe placebo sur les 11 228 randomisés, 18 n'ont pas reçu leur dose. Ces sujets ont tout de même été inclus pour éviter un biais d'attrition (biais induit par l'exclusion de patient au cours de l'étude), mais seulement pour l'analyse d'efficacité et non pour celle de sécurité d'emploi. Une seconde analyse a été menée sous le nom de « intention de traiter modifiée » (*modified-intention-to-treat [MIIT]*) qui excluait les cas de zona déclaré dans les 30 jours post-vaccination.

b. Résultats

Au final, 21 105 sujets randomisés, soit 94% de l'ensemble, ont complété l'étude, avec un suivi moyen de 1,3 an. 129 cas de zona ont été confirmés, 30 dans le groupe vacciné et 99 dans le groupe placebo. Ceci démontre que le vaccin réduit significativement l'incidence du zona dans la population étudiée avec une efficacité VE_{HZ} de 69,8% dans l'analyse ITT et de 72,4% dans l'analyse MITT avec dans cette dernière une incidence de 1,84 cas/1000 personnes-années dans le groupe vaccin et de 6,67 cas/1000 personnes-années dans le groupe placebo. Pour faire une évaluation de l'efficacité dans le temps, les auteurs ont découpé l'ensemble de l'étude en 4 différentes périodes : 0-0,5 an ; >0,5-1 an ; >1-1,5 an ; >1.5 ans. En se basant sur ces données, l'efficacité est restée stable durant tout le suivi de l'étude. (Tableau n°3)

Population	Vaccin		Placebo		VE _{HZ}
	Cas de zona	Incidence (/1000 personnes-années)	Cas de zona	Incidence (/1000 personnes-années)	
ITT (étude entière)	30	1.99	99	6.60	69,8
ITT 0-0,5	9	1.62	39	7.04	76,9
ITT >0,5-1	13	2.40	36	6.66	64,0
ITT >1-1,5	7	2.00	20	5.72	65,2
ITT >1,5	1	1.75	4	7.08	75,3
MITT	26	1.84	94	6.67	72,4

Tableau 3 : Incidence du zona et efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence du zona dans la ZEST « d'après *Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years* [89] »

Ces résultats concordent avec ceux de la SPS au vu de l'efficacité du vaccin sur l'incidence du zona dans les jeunes catégories d'âge. Cependant l'interprétation à long terme est limitée par le faible temps de surveillance et il serait intéressant au sortir de cette étude de connaître la persistance de l'effet du vaccin lorsque l'on vaccine une population plus jeune.

4. Profil de tolérance et effets indésirables

Lors des différents essais cliniques, la tolérance générale de Zostavax® a été évaluée chez plus de 57 000 adultes vaccinés. [89] Les deux principales études ayant apporté le plus d'informations sont la SPS chez les plus de 60 ans et la ZEST chez les 50-59 ans.

a. Suivi dans la Shingles Prevention Study [29] [99]

L'ensemble des 38 546 sujets ayant reçu une dose de Zostavax® ou de placebo dans cette étude a été suivie pour la tolérance durant toute sa durée. Tous les effets indésirables se produisant dans les 42 jours après la vaccination étaient pris en compte. Après cette

période, seuls ceux d'intensité grave étaient enregistrés si le patient en faisait part aux équipes de suivi et si les médecins les considéraient en relation avec la vaccination.

Durant la totalité de l'étude, des effets indésirables graves, évalués comme possiblement liés au vaccin par les chercheurs, ont été rapportés chez 5 sujets de la cohorte. Deux personnes vaccinées par Zostavax® avec une exacerbation d'asthme préexistant chez une femme de 64 ans, 2 jours après la vaccination et un diagnostic de pseudo-polyarthrite rhizomélique chez un homme de 80 ans, 3 jours après la vaccination. Dans le groupe placebo, trois personnes, avec un choc anaphylactique chez un homme de 65 ans 90 min après l'injection, et 30 min après avoir mangé des cacahuètes, le diagnostic d'un syndrome de Goodpasture chez un homme de 78 ans, 52 jours post-vaccination et un diagnostic de pseudo-polyarthrite rhizomélique chez un homme de 69 ans 15 jours après.

Dans les 42 premiers jours de suivi, la proportion des personnes ayant au moins un effet indésirable sérieux était équivalente dans les deux groupes vaccin et placebo avec un taux de 1,4%.

Pour obtenir des données plus précises, un sous-groupe de la cohorte a été sélectionné pour participer à une sous-étude. Dans celle-ci, 3 345 sujets du groupe vaccin et 3 271 du groupe placebo devaient surveiller quotidiennement leur température et se sont vu remettre une fiche de suivi de vaccination pour noter tout événement indésirable, tout symptôme au site d'injection ou autre symptôme clinique qui apparaîtraient dans les 42 jours suivant la vaccination. Après cette période ils ont été suivis pour identifier toutes les hospitalisations.

Dans ce sous-groupe d'évaluation de la tolérance, l'incidence globale des réactions indésirables liées au vaccin au site d'injection a été significativement plus élevée chez les sujets vaccinés par Zostavax® que chez ceux ayant reçu un placebo, soit 48,3 % contre 16,6% respectivement. Parmi celles-ci, seulement des réactions bénignes à type d'érythème (35,8%), de douleur (34,5%) de gonflement (26,2%) et prurit (7,1%) pour les plus fréquentes. Une manifestation systémique considérée comme possiblement liée au vaccin est signalée dans 6,3 % des cas avec une prédominance de céphalées passagères [102].

L'étude conclut que le vaccin présente un taux très faible d'effets indésirables sérieux, avec des résultats similaires dans les deux groupes étudiés et des réactions locales au site d'injection qui sont d'intensité modérée. Elle pointe également le fait qu'il y a eu plus de cas

précoces de zona dans le groupe placebo que dans le groupe vaccin, 24 contre 7 respectivement dans les 42 premiers jours, et que la souche vaccinale n'a pas été mise en cause, ce qui indique que le vaccin ne cause pas ou n'induit pas le zona.

b. Suivi dans la Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST) [88]

Le suivi de la sécurité d'emploi, la tolérance et les effets indésirables du vaccin étaient le co-critère principal de cette étude qui suivait une cohorte âgée de 50 à 59 ans. Il a été complété par plus de 99% des sujets de chaque groupe. Chaque participant recevait le jour de la vaccination, une carte pour noter tous les effets indésirables rencontrés du jour 1 au jour 42 post-vaccination. Pour la seconde période du suivi du jour 43 au jour 182, les sujets étaient uniquement sollicités pour les effets indésirables graves.

Dans le groupe vacciné par Zostavax®, 72,8% des personnes ont rapporté un ou plusieurs effets indésirables comparés aux 41,5% dans le groupe placebo. Ceci est dû en grande partie aux différences des taux d'événements indésirables au site d'injection. En effet on s'aperçoit en décomposant les chiffres que 63,9% des sujets du groupe vaccin ont eu une réaction locale au site d'injection alors que seulement 14,4% en ont eu une dans le groupe placebo, la majorité étant d'intensité modérée. Les taux d'effets indésirables systémiques étaient similaires et seulement 6,7% dans le groupe vaccin et 4,7% dans le placebo semblaient susceptibles d'être liés à la vaccination.

Dans cette étude également, les céphalées semblent être l'événement indésirable systémique le plus fréquent mais serait lié au vaccin dans seulement 3% et 2% des cas dans le groupe Zostavax® et placebo respectivement.

La proportion d'événement grave est similaire dans les deux groupes, que cela soit pendant la période de 42 jours (0,6% vaccin et 0,5% placebo) ou celle de 182 jours (2,1% et 1,9%). Seulement un effet grave a été observé chez un sujet du groupe ayant reçu la souche vaccinale qui a déclenché une réaction anaphylactique 15 minutes après la vaccination.

L'étude conclut que dans l'ensemble le vaccin a été bien toléré dans cette tranche d'âge.

c. Conclusion

Nous venons de voir que les deux principales études, en termes de nombre de participants, ont conclu que le Zostavax® présente un bon profil de tolérance dans une population âgée de 50 ans et plus, avec peu d'effets indésirables graves, et des effets indésirables locaux au point d'injection d'intensité modérée. Différentes études plus modestes ont démontré un profil comparable de tolérance [89], que cela soit lors de l'administration concomitante avec le vaccin antigrippal, lors d'un antécédent de zona ou pour une dose de rappel. Plus récemment, une étude rétrospective observationnelle incluant 29 486 personnes vaccinées âgées de 60 ans ou plus sur 180 jours post-vaccination n'a soulevé aucune inquiétude concernant la sécurité du vaccin à court terme [103]. De même une étude multicentrique internationale de pharmacovigilance a confirmé la bonne tolérance du vaccin avec un profil de sécurité similaire au placebo jusqu'au 182^{ème} jour post-vaccination [104].

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique a défini le profil de sécurité d'emploi comme satisfaisant dans son rapport du 25 octobre 2013 rappelant que la pharmacovigilance ayant fait suite à la distribution de plus de 13,6 millions de doses vendues pendant six années et demi de commercialisation dans le monde n'a pas révélé de risque potentiel concernant l'innocuité avec un taux de notifications de l'ordre de 85 cas/100 000 doses vaccinales et de 5,2 cas graves/100 000.

C. Evaluation médico-économique de la vaccination contre le zona

Si l'évaluation purement médicale, pharmacologique et sécuritaire d'un nouveau médicament est toujours primordiale, il apparaît aujourd'hui indispensable d'aborder et de maîtriser le côté économique du lancement d'une nouvelle molécule. Connaître le coût pour la société, d'une maladie et de ses conséquences, est la base d'une analyse médico-économique qui permet d'évaluer la pertinence économique d'un nouveau traitement. En France, le Haut Conseil de la Santé Publique a émis ses recommandations en 2013 sur les bases de simulations de rapports coût/bénéfices en fonction de la vaccination dans différentes tranches d'âge.

1. Le coût du zona et des douleurs post-zostériennes

Il y a peu d'étude ayant déterminé la consommation de soin dans le cadre du zona et des douleurs post-zostériennes. A priori seule une étude publiée en 2010 et un rapport d'expert paru en 2014 se sont penchés sur la question.

a. Etude EPIZOD [105]

L'étude EPIZOD pour Etude Epidémiologique du Zona et des Douleurs post-zostériennes, a été menée au sein d'un échantillon représentatif de médecins généralistes, sur des patients âgés de 50 ans et plus, en tenant compte de leur répartition géographique en France métropolitaine. S'y est intégré le recours possible aux dermatologues, neurologues et services d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD). C'est une étude rétrospective déclarative réalisée à partir d'informations disponibles au sein de dossiers médicaux visant à évaluer l'incidence du zona et des douleurs post-zostériennes mais également des coûts associés.

Les cas étudiés répondaient à la définition suivante : tous les patients immunocompétents de 50 ans ou plus atteints d'un zona diagnostiqué entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2005. Les complications éventuelles ont été recueillies, en particulier le DPZ. Ainsi tout cas de DPZ étudié dans cette étude est issu d'un cas de zona diagnostiqué en 2005 ce qui permet à l'analyse d'avoir une valeur annuelle.

Si la définition du zona rappelée aux participants était classique, il faut noter que la DPZ était présentée comme « une douleur neuropathique persistant ou survenant 1 mois ou plus après l'éruption cutanée une fois celle-ci terminée. », définition présentée par l'étude comme la plus utilisée dans la population générale. Les auteurs expliquent ce choix, par la reconnaissance dans leur étude, de la nature neuropathique et donc essentiellement séquellaire de la douleur lorsque celle-ci arbore certaines caractéristiques, quel que soit le délai après la fin de l'épisode de zona proprement dit, alors que la DPZ classiquement considérée comme une douleur chronique n'est retenue qu'à partir du quatrième mois. Ceci peut impacter les résultats de l'incidence des DPZ en ayant une estimation supérieure par

rapport à d'autres études mais dans le cas de l'estimation économique, l'étude se veut délibérément exhaustive afin de déterminer le fardeau économique dans son ensemble. C'est pourquoi elle a tenu compte de tous les cas de douleurs exprimées, même modérées, et non exclusivement les douleurs modérées à sévères caractérisant la plupart du temps les douleurs neuropathiques.

L'analyse des coûts a été réalisée à partir d'un sous échantillon de participants tirés au sort, à partir des informations suivantes : nombre et type de consultations médicales, paramédicales et d'examens diagnostiques, nature des traitements pharmacologiques, nombre d'hospitalisations et de jours d'arrêts de travail liés au zona ou aux DPZ. Le calcul a été effectué en multipliant les consommations moyennes de soins par leur coût unitaire et par type de médecin. Le coût des médicaments et leur taux de remboursement ont été extraits de la base de données de la Sécurité Sociale et le coût associé aux hospitalisations a été estimé à partir du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI). Les coûts annuels de prise en charge ont ensuite été calculés sur la base du coût moyen de prise en charge et du nombre annuel de cas incidents de zona et de DPZ en France.

Deux estimations en sont finalement sorties, l'une selon la perspective de la Sécurité Sociale (coûts directs médicaux + arrêts de travail) et l'autre selon la perspective sociétale (coûts direct médicaux + coûts à la charge du patient + coûts indirects en termes de perte de productivité).

Au final, le coût moyen de prise en charge d'un patient souffrant d'un zona a été estimé à 182,92€ selon la perspective de la Sécurité Sociale et à 346,78€ selon la perspective sociétale, la majorité des coûts concernant les traitements et les arrêts de travail. Concernant les douleurs associées, le coût moyen de prise en charge d'une DPZ a été estimé à 339,84€ selon la perspective de la Sécurité Sociale et à 555,56€ selon la perspective sociétale, la majorité des coûts concernant les traitements et les hospitalisations. (Figure n°16)

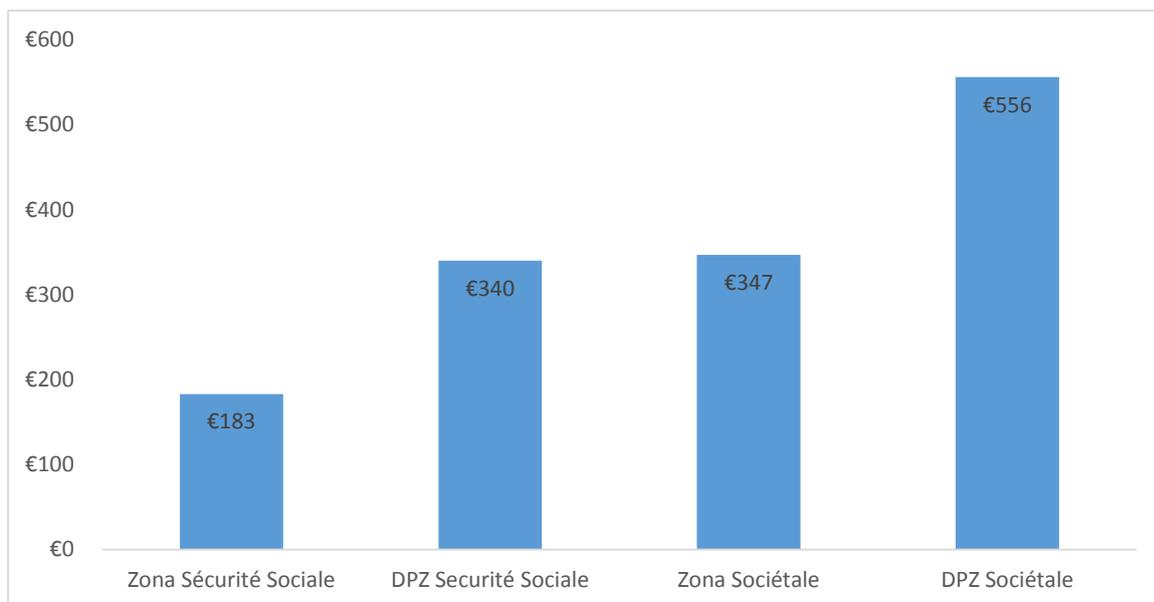


Figure 16 : coût moyen de prise en charge d'un cas de zona et d'un cas de DPZ selon les perspectives de la sécurité sociale et de la société « d'après l'étude EPIZOD, [106] »

Au total, sur la base de 182 500 cas incidents de zona diagnostiqués en France en 2005, dont environ 81 500 compliqués de DPZ, le coût annuel global de prise en charge a été estimé à 170 millions € dont 61 millions pris en charge par l'Assurance Maladie.

Malgré certaines limites dans cette étude en particulier basées sur le caractère rétrospectif et le relevé à posteriori des cas, l'étude EPIZOD semble être la première étude française évaluant le coût du zona et des DPZ permettant une première vue d'ensemble de la problématique.

b. Rapport d'expert [42]

Le même genre d'étude que la précédente a été réalisé par un groupe d'experts dans le cadre de l'évaluation du zona et de ses complications douloureuses, réalisée avec le soutien de Sanofi Pasteur MSD. Sur les mêmes principes, le groupe d'experts a évalué le coût de prise en charge global pour l'Assurance Maladie du zona et de ses complications en ville et à l'hôpital pour l'année 2012. Cette étude ne prend en compte que les coûts directs, incluant les soins primaires avec consultations et traitements, les coûts des soins spécialistes et les coûts hospitaliers. Les coûts indirects qui recouvrent les effets financiers de la perte de

productivité ou d'emploi, ainsi que les coûts nécessaires pour subvenir aux besoins des malades et compenser une perte d'autonomie (implications financières pour l'entourage et le personnel soignant) ne sont pas inclus. Le nombre de consultations provient d'un panel de médecins ambulatoires EPPM-IMS, une enquête permanente trimestrielle sur les médecins libéraux et leurs prescriptions. Sur 1 an, 370 000 consultations avec un diagnostic de zona ont été réalisées (différent de 370 000 diagnostics de zona) représentant un coût estimé à 7,8 millions €. Le coût annuel relatif aux traitements médicamenteux (thérapie antivirale et antidouleur) dans le milieu libéral s'élève à environ 25 millions € dans l'hypothèse minimale de traitement (7 jours) et à 38 millions € dans l'hypothèse maximale (10 jours), durées basées sur des données de la littérature et l'avis d'un expert. Cependant les épisodes de DPZ peuvent être largement supérieurs à 10 jours.

La valorisation des séjours hospitaliers publics et privés a été effectuée à partir des données du PMSI. Ont été pris en compte les seuls 2 739 séjours pour lesquels le zona ou ses complications ont constitué le diagnostic principal. Malgré un biais de sous-estimation, l'avantage est que les coûts identifiés se rapprochent le plus possible des coûts correspondant aux ressources réellement et exclusivement utilisées pour le zona et que cette hypothèse conservatrice est celle recommandée dans les lignes de conduite des évaluations économiques. Le coût moyen pour un séjour est légèrement supérieur à 4 500€ et le coût total pour l'année 2012 estimé à plus de 10 millions €.

Au final l'étude conclut à un coût estimé entre 50 et 55 millions € par année pour l'Assurance Maladie, qui correspond à une évaluation minimale compte tenu des incertitudes soulevées. (Tableau n°4)

	Coût annuel minimum (€)	Coût annuel maximum (€)
Consultations (2012)	7 800 000	
Médicaments (2012)	25 000 000	38 000 000
Hospitalisations (2012)	10 000 000	
Coût total (€)	42 800 000	55 800 000

Tableau 4 : Estimation du coût total annuel (assurance maladie) pour les consultations, traitements prescrits en médecine de ville et hospitalisations liés au zona en France « d'après Le zona et ses complications douloureuses [43] »

Pour comparaison, une étude a estimé le coût du zona à 67 millions de dollars au Canada, une autre à 41 millions d'euros en Italie pour l'année 2005 et une dernière à 566 millions de dollars aux Etats-Unis pour l'année 2007 [106].

2. Rentabilité de la vaccination contre le zona et les douleurs post-zostériennes par Zostavax® [107] [108]

De nombreuses études menées en Angleterre et au Pays de Galles, aux Etats-Unis, au Canada, aux Pays-Bas, en Suisse, en Belgique et en France ont permis d'analyser si la vaccination contre le zona était une stratégie rentable. Si l'on prend l'étude française, les auteurs ont adapté à la population française un modèle initialement développé pour l'Angleterre qui simule l'histoire naturelle du zona et des douleurs post-zostériennes (*Markov cohort model*). C'est ce même modèle qui a été utilisé dans la plupart des autres études du genre. Différents états de santé sont décrits, la pleine santé, le zona, les douleurs chroniques et le décès, la douleur étant elle-même sous-catégorisée en différents niveaux d'intensité. Comme à l'époque de l'étude le vaccin n'avait pas d'AMM française, les auteurs ont décidé d'étudier le rapport coût/efficacité de la vaccination dans la population des 70-79 ans, correspondant à la tranche d'âge des recommandations du Royaume Uni, premier pays européen à avoir mis en place un programme de vaccination, et dans une population de 65 ans et plus correspondant à la tranche d'âge en France pour laquelle le vaccin antigrippe est recommandé et dont l'administration peut être concomitante avec le Zostavax®. Deux perspectives de coût différentes ont été analysées, une perspective dite de tiers-payant, prenant en compte la partie des soins remboursée par le système de santé national, et la perspective du système de santé global, incluant les mutuelles complémentaires et le reste à charge du patient. Par ailleurs les coûts liés aux arrêts de travail n'ont pas été pris en considération, la population étudiée étant au-delà de l'âge de la retraite. Les résultats de coût/efficacité ont été estimés grâce à un indice, le ratio coût/efficacité incrémental ou ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) qui est le rapport entre la différence des coûts moyens et la différence des effets moyens résultant de deux options thérapeutiques [109], ici la vaccination ou la non vaccination. Les auteurs ont exprimé les coûts en euros et les effets en QALY gagnés.

L'indicateur QALY inventé dans les années 1970 et reconnu depuis les années 1990 comme un instrument standard international est une mesure des années de vie en parfaite santé qui ont été gagnées grâce à une intervention médicale. Il permet donc d'évaluer une durée et une qualité de vie. Le QALY est le produit arithmétique de l'espérance de vie combiné à une mesure de la qualité des années de vie restantes. La durée qu'une personne est susceptible de vivre dans un état de santé donné est pondérée par un coefficient d'utilité dérivé d'évaluations standard à partir de questionnaires d'évaluation de la qualité de vie liée à l'état de santé (EQ-5D...). Dans ce type de système d'évaluation, 1 correspond à une parfaite santé et 0 à la mort. Une intervention qui permet de jouir d'une parfaite santé pendant une année supplémentaire vaut 1 QALY. De même une intervention qui permet de gagner deux années de vie supplémentaires dans un état de santé de 0,5 vaut 1 QALY. Cet effet est relié au coût, c'est-à-dire au coût par QALY. Par exemple, si un nouveau traitement permet d'obtenir 0,5 QALY additionnel et que le coût de ce traitement par patient est de 5 000€, alors le coût sera de 10 000€/QALY [110].

Concernant les données utilisées pour la simulation, on retrouve :

- pour les paramètres démographiques et statistiques de la population générale, les données de l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED), et de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), instituts français.
- pour les données sur le zona, les données épidémiologiques provenant du réseau Sentinelle et la durée moyenne d'un épisode étant celle trouvée dans l'étude SPS, avec utilisation des données de l'étude française EPIZOD pour l'analyse de sensibilité ;
- pour les données sur les douleurs post zostériennes, leur durée moyenne dans la SPS et la définition de celles-ci provenant également de cette étude centrale mais appliquée aux données de l'étude française ARIZONA, avec utilisation des données d'EPIZOD pour l'analyse de sensibilité ;
- pour les données d'efficacité du vaccin, les données de l'étude SPS ;
- pour les données de persistance d'efficacité, des données connues sur la diminution d'efficacité du vaccin dans le temps, avec différents scénarios pour les analyses de sensibilité ;

- pour le coût du vaccin, un prix oscillant entre 100 et 150€ comparativement aux pays où le vaccin était déjà disponible, avec un taux de remboursement de 65% arbitrairement choisi ;
- pour le taux de couverture vaccinal, un taux arbitrairement choisi de 20%, qui n'a cependant pas d'impact sur le coût par QALY dans le modèle étudié ;
- pour la consommation de soins liée au zona et aux DPZ et son coût, les données de l'étude EPIZOD ;
- pour les coefficients d'utilité servant à définir les QALY appliqués au zona et aux DPZ, des données tirées de la population canadienne et du Royaume Uni.

Cette présentation quelque peu grossière de la plupart des paramètres utilisés, que l'on peut retrouver plus précisément dans l'étude, est là pour illustrer l'importance d'avoir des données les plus justes possibles en adéquation avec la population étudiée. Ici les études ARIZONA et EPIZOD ainsi que les données démographiques, épidémiologiques et statistiques sont françaises mais certains autres paramètres sont issus de populations ne représentant pas forcément les chiffres français. Toutes les études ont utilisé les données d'efficacité de l'étude SPS pour déterminer le rapport coût/utilité du vaccin. Au final, les estimations de coût/efficacité variaient considérablement en fonction des paramètres d'efficacité du vaccin, de l'incidence du zona et du nombre d'années de vie ajustées sur la qualité (*Quality Adjusted Life Year* ou QALY) et du système de santé considéré.

Toutes ces études ont donc examiné ce que la société était prête à payer pour une QALY, ce qu'ils appellent le *willingness-to-pay (WTP) threshold*, représentant un seuil à ne pas dépasser. Par exemple dans l'étude canadienne [111], le *WTP threshold* a été présumé de 50 000\$canadien/QALY. L'étude a montré un ICER dans la population de 60 ans et plus de 41 709\$canadien/QALY, amélioré à 35 357\$canadien/QALY dans une population plus ciblée entre 60 et 74 ans rendant la vaccination encore plus coût/efficace. Par contre l'ICER d'une vaccination uniquement de la population de plus de 75 ans a dépassé le seuil et ne s'est donc pas montrée coût/efficace [106].

Concernant les résultats de l'étude française, pour la vaccination de 20% des 70 – 79 ans le modèle prédisait une réduction du nombre de cas de zona de 24 416 et des DPZ de 15 453 pour 5 749 QALY additionnels sur la vie de la population française. De la perspective du tiers-payant, l'ICER serait de 9 513€/QALY gagné et de la perspective du système de santé global il

serait de 14 198€/QALY. Si la cible est étendue à la population âgée de plus de 65 ans, une couverture vaccinale de 20% préviendrait 49 538 cas de zona et 29 875 cas de DPZ pour 10 672 QALY additionnels. L'ICER du point de vue tiers-payant serait de 12 304€/QALY gagné et de 18 385€/QALY pour le système de santé global. D'autre part, les analyses de sensibilité déterminent un intervalle de valeurs pour l'ICER des 70 – 79 ans compris entre 5 508€ et 23 585€/QALY et pour celui des plus de 65 ans entre 7 244€ et 29 408€/QALY, confirmant d'après les auteurs le bon profil coût/efficacité de la vaccination contre le zona dans les deux groupes étudiés.

En résumé, malgré un modèle performant avec un grand nombre de données incluses, toutes les études souffrent des mêmes limitations :

- manque de données sur l'efficacité du vaccin à long terme : épuisement de la protection induite et diminution de l'efficacité vaccinale sur l'incidence du zona et des douleurs ;
- manque d'information sur les soins de santé en rapport avec la survenue d'un épisode et les coûts exacts induits pour la société : prix unitaire du vaccin, incidence de la gravité des zonas et des douleurs ;
- les difficultés à extrapoler les résultats obtenus à d'autres pays avec des systèmes de soins et des cadres budgétaires différents.

En outre, ces études intègrent le postulat qu'une dose unique du vaccin confère une protection à vie, or plusieurs études montrent que l'immunité induite par le vaccin décroît avec le temps et suggèrent qu'un rappel pourrait être nécessaire.

3^{ème} Partie : Quel avenir pour Zostavax® et la vaccination contre le zona et les douleurs post-zostériennes

A. Place et considération actuelle de Zostavax® en France

1. Résumé d'efficacité et discussion

Zostavax® est le premier vaccin indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes. Depuis 1998, plusieurs études ont été menées pour démontrer son efficacité (Tableau n°5). Les résultats de ces dernières ont abouti en 2006 à une AMM pour son indication chez les sujets âgés de 60 ans et plus, puis en 2007 à une extension de cette indication chez les sujets de 50 ans et plus.

Récemment en 2012, l'efficacité du vaccin a été évaluée à partir d'une revue systématique des essais contrôlés randomisés ou quasi randomisés comparant vaccin contre le zona à un placebo ou à la non vaccination chez des adultes âgés [112]. Huit essais incluant un total de 52 269 participants ont été identifiés. Les cas confirmés de zona ont été moins fréquents chez les patients vaccinés que chez ceux des groupes placebo avec un risque relatif (RR) de 0,49. Le nombre de sujets à vacciner pour éviter 1 cas était calculé à 50 et les analyses selon les groupes d'âge ont montré un plus grand avantage chez les participants de 60 ans à 69 ans (RR = 0,36) que chez les participants de 70 ans ou plus (RR = 0,63). En conclusion les auteurs considéraient que ce vaccin était efficace dans la prévention du zona.

Cependant, un premier constat peut être fait, selon lequel les données d'efficacité reposent en grande partie sur des critères subjectifs qui rendent leur interprétation et leur transposabilité difficiles. Le premier critère de jugement principal de la *Shingles Prevention Study* était composite prenant en compte l'incidence, la sévérité et la durée des douleurs associées au zona ainsi que l'inconfort lié à cette pathologie. Malgré l'élaboration d'échelles de mesure spécifiques essayant de rendre les résultats les plus objectifs possible, l'évaluation

d'une douleur et de son ressenti est toujours très dépendante d'un sujet donné. La douleur n'est pas ressentie de manière équivalente chez tous les individus et son impact sur la vie quotidienne prend également en compte des caractéristiques psychologiques de la personne. Par ailleurs, l'incidence du zona qui est, elle, une donnée objective d'efficacité, n'a été classée que comme critère secondaire alors qu'elle apparaît comme plus pertinente.

Les données montrent que l'efficacité protectrice de Zostavax® contre le zona diminue lorsque l'âge de la vaccination augmente. Les résultats de la ZEST donnent une efficacité chez les sujets âgés de 50 à 59 ans sur l'incidence du zona d'environ 70% alors que ceux de la SPS montrent une efficacité de 64% chez les 60 – 69 ans et de 37,6% chez les plus de 70 ans. Cette diminution d'efficacité semble être expliquée par l'immuno-sénescence des sujets âgés chez qui le boost immunitaire recherché par la vaccination ne produit pas le même effet que chez des patients plus jeunes. Le système immunitaire fonctionne moins bien chez les personnes âgées sur le plan quantitatif mais également qualitatif et l'immunogénicité déclenchée par l'injection d'une dose de Zostavax® est diminuée dans cette population.

Cependant l'étude SPS a pu démontrer qu'à défaut de prévenir le zona de manière équivalente dans toutes les tranches d'âge, le vaccin permet d'atténuer la virulence de la maladie quand elle se déclare avec des résultats sur l'incidence des DPZ et sur le fardeau de la maladie qui sont équivalents. Concernant l'efficacité du vaccin sur les conséquences de la maladie sur les activités de la vie quotidienne et sur l'état de santé lié à la maladie, une étude a utilisé les données de la SPS pour l'évaluer, en recueillant les résultats des tests ZBPI, ZIQ, l'EuroQol et SF-12 des sujets [113]. L'étude a montré que globalement, l'efficacité de Zostavax® sur l'interférence avec les activités quotidiennes et l'état de santé lié à la maladie provient essentiellement de la prévention du zona en lui-même [98].

Les études de suivi post-vaccination, la STPS et la LTPS ont permis d'obtenir un recul sur la vaccination et son efficacité sur le long terme jusqu'à 10 ans. On note une décroissance dans le temps avec une efficacité à 10 ans sur le score du fardeau de 37%, sur l'incidence des DPZ de 35% et sur l'incidence du zona de 21% [114]. Globalement, d'après ces études de persistance, il est estimé que le vaccin est efficace sur le fardeau que représente le zona jusqu'à 10 ans après la vaccination, sur l'incidence du zona pendant 7 ans et qu'il n'existe des données fiables concernant l'incidence des DPZ seulement pour les 3-4 premières années post-vaccination.

Ces résultats sont en relation avec une baisse relativement rapide de l'immunité induite par l'injection du vaccin dans le temps. L'immunité à médiation cellulaire, principale acteur du maintien en état de latence du virus, décline rapidement lors de la première année de vaccination et plus lentement par la suite. Ces constatations de la difficulté à induire une réponse immunitaire suffisamment protectrice chez les patients les plus âgés et une réponse durable dans le temps amènent les chercheurs à se questionner sur les moyens possibles pour améliorer le vaccin. Plusieurs pistes ont été évoquées dont certaines sont à l'étude : [115]

- Augmenter la dose de vaccin en augmentant le titre : des doses > 67 000 UFP ont été administrées en présentant un profil de tolérance sûr mais il n'y a pas d'augmentation significative de l'immunité à médiation cellulaire anti VZV. Cependant il n'a pas été étudié la persistance de cette réponse à une plus forte dose.
- Un schéma à deux injections : 2 doses séparées de 6 semaines (durée où apparaît le pic maximal de la réponse), augmente la réponse mais pas d'étude sur la persistance.
- Une dose de rappel : pour les sujets âgés dont la CMI-VZV diminue dont un rappel 5 ou 10 ans après la 1^{ère} dose pourrait la faire remonter.
- L'adjonction d'un adjuvant : permettrait d'augmenter l'immunogénicité mais peut augmenter la réactogénicité, peut déclencher une réaction immune ou interférer avec la réplication du virus vivant atténué.
- Une injection intradermique : en cours d'étude pour voir si la réponse est plus intense et plus persistante.

Durée depuis la randomisation	VE _{BOI} Estimation (%)	VE _{DPZ} Estimation (%)	VE _{HZ} Estimation (%)
SPS + STPS			
Année 1	79.2	83.4	62.0
Année 2	54.9	69.8	48.9
Année 3	44.4	38.3	46.8
Année 4	66.9	60.7	44.6
Année 5	74.9	73.8	43.1
Année 6	23.6	32.0	30.6
LTPS			
Année 7	47.7	26.3	46.0
Année 8	46.2	27.5	31.1
Année 9	27.6	60.5	6.8
Année 10	33.3	44.2	14.1
Année 11	7.9	11.5	-1.7
SPS (années 0,0-4,9)	61.1	66.5	51.3
STPS (année 3,3-7,8)	50.1	60.1	39.6
LTPS (année 4,7-11,6)	37.3	35.4	21.1

Tableau 5 : Résumé d'efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence du zona (VE_{HZ}), sur l'incidence des DPZ (VE_{DPZ}) et sur le fardeau de la maladie (VE_{BOI}) dans les études SPS, STPS et LTPS « d'après Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy [102] »

2. Détermination de la place du vaccin dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination de l'adulte par le HCSP

Afin de rendre un avis sur la place du vaccin Zostavax® dans la stratégie de vaccination de l'adulte, le Haut Conseil de la Santé Publique a réalisé une étude médico-économique en faisant une estimation du ratio coût/efficacité dans une population de sujets immunocompétents âgés de 60 ans et plus. De même que dans les études précédemment citées, l'étude pour le rapport de la HCSP a utilisé un modèle de Markov élaboré pour le Royaume-Uni, en modifiant les valeurs des paramètres pour s'adapter aux spécificités

françaises en tenant compte des données épidémiologiques du zona, sa prise en charge et les coûts associés. De plus les nouvelles données du vaccin disponibles lors de la réalisation de l'étude concernant la persistance d'efficacité ont été utilisées (étude LTPS).

Elle a comparé les résultats de deux stratégies, vaccination et pas de vaccination, en terme de :

- Nombre de cas de zona évités
- Nombre de DPZ évitées
- Coût total de la vaccination
- Coût d'une infection évitée
- Coût incrémental par QALY gagné (ICER)

Le début du suivi dans le modèle des personnes vaccinées et non vaccinées s'est fait à l'âge de 60 ans, 65 ans, 70 ans et 75 ans constituant ainsi quatre cohortes d'âge différentes. Les couvertures vaccinales, utilisées pour le calcul des nombres de cas évités et les coûts totaux de vaccination étaient de 50% pour les 60 et 65 ans et de 60% pour les 70 et 75 ans.

Au final l'étude a permis de montrer que la stratégie la plus coût/efficace est la vaccination des sujets âgés de 70 ans. Dans le modèle, la couverture vaccinale de 60% de cette population permettrait d'éviter 10 856 cas de zona et 2 366 cas de DPZ pour un coût total de 39 millions d'euros environ, soit un coût évité par infection de 4570€. L'ICER est quant à lui de 30 687€/QALY gagné. L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de l'étude LTPS montre que 100% des simulations sont sous le seuil des 50 000€/QALY gagné et 30% sont sous le seuil de 30 000€/QALY gagné. La vaccination à 65 ans ou 75 ans présente des résultats très proches. Les paramètres influençant le plus les résultats sont essentiellement la durée de protection vaccinale et dans une moindre mesure, le prix du vaccin et l'incidence du zona [114].

Le HCSP conclut qu'une stratégie de vaccination contre le zona et les complications associées chez des personnes immunocompétentes âgées de 65 ans et plus avec un rattrapage jusqu'à 75 ans apparaît justifiée d'un point de vue médico-économique.

3. Conclusion de la commission d'évaluation de la Haute Autorité de Santé (HAS) [90]

Au vu de l'ensemble des informations apportées par les différentes études sur le vaccin, de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique et des études concernant les alternatives existantes dans les cas de zona et de ses complications, une commission de la HAS a rendu un avis concernant le Zostavax® le 15 octobre 2014. Elle considère qu'en termes de santé publique, bien que le pronostic vital ne soit pas mis en jeu, le poids du zona et des douleurs post-zostériennes peut être considéré comme modéré du fait de son incidence dans la population générale augmentant rapidement avec l'âge et ses répercussions importantes sur la qualité de vie des patients et des conséquences économiques qu'elle engendre.

La commission ne considère pas la réduction de l'incidence du zona et des DPZ ni comme une priorité, ni comme un besoin de santé publique. La vaccination peut contribuer à réduire le poids de la maladie en complément de la prise en charge par les traitements antiviraux mais le vaccin contre le zona n'a pas d'effet protecteur sur les sujets non-vaccinés, ne le conférant pas d'intérêt collectif de santé publique.

La HAS pointe également du doigt les incertitudes et les limites liées à la vaccination :

- La diminution de la protection vaccinale avec l'âge et au cours du temps,
- La possibilité de retarder la survenue de zona à un âge plus avancé et les conséquences associées,
- La contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression,
- Des données insuffisantes sur l'efficacité vaccinale contre le zona ophtalmique.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de Zostavax® sur la santé publique dans les populations recommandées par le HCSP. La commission considère que le service médical rendu (SMR) par Zostavax® est modéré dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes dans ces populations. En l'absence d'alternative vaccinale, elle considère que Zostavax® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

La commission a finalement donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage

des collectivités dans l'indication, aux posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le HCSP avec un taux de remboursement proposé de 30%.

B. Un nouveau vaccin contre le zona en phase d'étude

1. Une approche différente

Le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) s'est lancé dans la conception de son propre vaccin contre le zona avec une approche différente du laboratoire Merck. Si ce dernier a sorti un vaccin vivant atténué en utilisant la souche Oka du VZV, GSK a décidé de fabriquer un vaccin inactivé, sous-unitaire, en associant une sous-unité du virus, la glycoprotéine E, à un adjuvant, le AS01_B.

Ce nouveau vaccin appelé HZ/su présente l'avantage comme tous les vaccins inactivés d'être exempt de tout risque infectieux [87] ce qui permettrait à terme une utilisation chez des sujets immunodéprimés, ce que ne permet pas le Zostavax[®]. Les vaccins composés de sous-unités vaccinales permettent une capacité de stimulation plus précise par les antigènes dominants du pathogène, avec moins d'effets secondaires, mais leur immunogénicité est souvent moins grande [87]. Plusieurs injections et la présence d'un adjuvant sont alors nécessaires pour obtenir une immunisation suffisante.

GSK a choisi la glycoprotéine E (gE) car elle est la protéine la plus abondamment présente dans l'enveloppe des virions et les membranes des cellules infectées par le VZV et elle est l'une des plus importantes cibles de la réponse immunitaire cellulaire et humorale [116]. L'*Adjuvant System 01_B* (AS01_B) est un système d'adjuvant liposomal qui contient 2 immunostimulants, le QS*21 et le MPL (Monophosphoryl lipid A) et a été créé pour améliorer les réponses immunitaires cellulaire et humorale au vaccin [116].

Cet adjuvant a été choisi après une étude comparative, de phase II, randomisée et en aveugle, qui s'est déroulée entre janvier et juillet 2010, en République Tchèque, Espagne et aux Etats-Unis. Celle-ci a comparé les réponses immunitaires provoquées par l'administration de la sous-unité glycoprotéique sans adjuvant, avec une faible dose d'adjuvant (AS01_E), avec

une haute dose d'adjuvant (AS01_B) ou avec du sérum physiologique, selon un schéma de deux injections aux mois 0 et 2 de l'étude. Les résultats ont démontré une réponse immunitaire significativement plus élevée lors de l'administration concomitante d'un adjuvant et significativement plus élevée lors de la co-administration de l'AS01B par rapport à l'AS01E, révélant une amélioration de la réponse dose-dépendante de l'adjuvant [117].

Cette approche différente de stimulation du système immunitaire par le laboratoire GSK lui permet de cibler 2 populations différentes à risque de zona et de ses complications, les personnes âgées de 50 ans et plus ainsi que les adultes immunodéprimés de plus de 18 ans.

2. Etudes d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance

Une première étude de phase I/II a évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin HZ/su avant de pouvoir évaluer son efficacité sur le zona et ses complications dans une cohorte plus importante. En tout, 155 sujets ont été enrôlés dans l'étude, 20 jeunes adultes entre 18 et 30 ans et 135 personnes âgées de 50 à 70 ans. Les objectifs ont été évalués pour l'injection de 2 doses à 2 mois d'intervalle du vaccin HZ/su ou d'une souche Oka de virus vivant atténué ou d'une injection concomitante des 2 vaccins en 2 sites différents. Ce dernier schéma d'injection a été réalisé pour évaluer la pertinence d'une co-injection des deux vaccins sur le plan de l'immunogénicité. La tolérance et l'immunogénicité ont été évaluées sur une période de 42 mois chez 20 des sujets les plus âgés ayant reçu le vaccin HZ/su seul et pendant 12 mois chez les autres [116].

Sur le plan de la tolérance, seuls des événements indésirables faibles ou modérés ont eu lieu. Aucun effet indésirable sérieux ou mortel n'a été rapporté dans cette étude. D'une manière générale, lors de l'injection du HZ/su seul, les réactions systémiques les plus fréquentes étaient fatigue, douleurs musculaires et maux de tête, et la douleur au point d'injection a été la principale réaction locale. Même si ces réactions ont été plus fréquentes avec le HZ/su seul qu'avec la souche Oka seule, le vaccin de GSK est bien toléré.

L'étude a enfin conclu que la réponse immunitaire humorale et le nombre de cellules T CD4+ anti VZV étaient plus élevés avec le HZ/su qu'avec la souche Oka, conférant au vaccin

de GSK un caractère plus immunogénique avec des réponses immunitaires qui restent élevées pendant 42 mois. Enfin, la co-injection des deux vaccins n'augmente pas de manière significative l'immunogénicité comparée à l'injection seule du HZ/su.

Malgré quelques limitations dans l'étude comme le faible nombre de sujets jeunes enrôlés ou le fait qu'aucune personne de plus de 70 ans n'a été incluse dans l'étude, représentant pourtant une tranche d'âge avec une forte incidence du zona, celle-ci a démontré le caractère sûr et immunogénique du vaccin permettant la mise en place d'une étude d'efficacité sur une cohorte plus importante.

Auparavant une étude a mis en avant le schéma de vaccination le plus pertinent du point de vue de l'immunogénicité en gardant un profil de tolérance acceptable, en comparant différents schémas :

- 1 dose de 100µg gE/AS01_B
- 2 doses à 2 mois d'intervalle de 25/50/100µg gE/AS01_B
- 2 doses de 100µg gE sans adjuvant

Il s'est avéré que la fréquence des cellules T CD4+ était de plus de trois fois supérieure dans le schéma à 2 doses de gE/AS01_B quelle que soit la dose de gE (25, 50 ou 100µg), par rapport aux autres schémas, mais cette fréquence était comparable quelle que soit la dose de gE. Le taux d'anticorps anti-gE était lui comparable après 2 doses de 50 ou 100µ gE/AS01_B et plus important que dans les autres groupes. Ceci montre que la dose de gE impacte l'immunité humorale mais n'impacte pas l'immunité cellulaire. Le profil de tolérance était quant à lui comparable et satisfaisant quel que soit le schéma.

La *Zoster Efficacy Study in Adults 50 Years of Age or Older (ZOE-50)* est l'étude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle qui a évalué l'efficacité du vaccin HZ/su de GSK sur le zona et ses complications tout en évaluant l'immunogénicité et la tolérance sur une large cohorte, sur une longue période. Cette étude a été menée dans 17 pays d'Amérique du Nord, Amérique Latine, Europe, Asie, et en Australie sur des adultes de 50 ans et plus, immunocompétents, sans antécédents de zona ou de vaccination contre le zona. Les sujets, qui ont été classés par tranches d'âge, 50 – 59 ans, 60 – 69 ans et plus de 70 ans, ont reçu 2 doses à 2 mois d'intervalle de 50µg gE/AS01_B en intramusculaire, dans le muscle deltoïde [118].

En tout, 15 411 participants ont reçu au moins une première injection, 7 698 une dose de HZ/su et 7 713 une dose de placebo, représentant la *Total Vaccine Cohort (TVC)* pour l'étude de tolérance et de réactogénicité sur un suivi moyen de 3,5 ans. La *modified Total Vaccine Cohort (mTVC)* représente elle, la cohorte excluant les personnes n'ayant pas reçu la deuxième dose ou ayant développé un zona dans le mois après la seconde dose. Elle regroupe 14 759 sujets, 7 344 dans le groupe HZ/su et 7 415 dans le groupe placebo, pour l'étude d'efficacité du vaccin avec un suivi moyen de 3,2 ans [118].

Durant l'étude, dans la cohorte mTVC, 216 cas de zona ont été confirmés, 6 dans le groupe HZ/su et 210 dans le groupe placebo ce qui correspond à une incidence respective de 0,3/1000 personnes-années et 9,1/1000 personnes-années. Ces résultats témoignent d'une efficacité globale du vaccin de 97,2% chez les adultes de 50 ans et plus. L'objectif sous-jacent d'évaluer l'efficacité dans les différentes tranches d'âge ne montre pas de différence significative, les valeurs d'efficacité variant de 96,6% à 97,9% [118]. (Tableau n°6)

Cohorte et Age des groupes	Hz/su	Placebo	Efficacité du vaccin (%)
	Nbre de cas de zona		
Population totale	6	210	97.2
50-59 ans	3	87	96.6
60-69 ans	2	75	97.4
70 ans et plus	1	48	97.9

Tableau 6 : Résultats d'efficacité du vaccin HZ/su sur l'incidence du zona « d'après *Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults*, [118] »

Une sous-cohorte de 8 926 personnes a été suivie pour l'étude des réactions post-injection dites de réactogénicité. D'une manière générale, le vaccin HZ/su a provoqué plus de réactions qu'elles soient locales ou systémiques. 81,5% des 4 460 sujets du sous-groupe HZ/su ont eu une réaction au site d'injection (contre 11,9% pour le placebo) dont la plus fréquente était la douleur, et 66,1% ont eu une réaction systémique (29,5% pour le placebo) de type douleurs musculaires, fatigue, maux de tête, frissons et fièvre. Ces observations sont concordantes avec celles des études de phase 1-2. 17% du sous-groupe HZ/su ont rapporté des effets indésirables de grade 3, empêchant une activité quotidienne normale, contre 3,2%

dans le sous-groupe placebo. Enfin il est à noter que la proportion des participants ayant eu des effets indésirables sérieux, des décès ou des potentielles maladies auto-immunes dues à la stimulation du système immunitaire, était similaire dans les deux groupes de la cohorte TVC.

3. Perspectives

Les auteurs de l'étude ZOE concluent en soulignant le fait que si le HZ/su présente une efficacité sur l'incidence du zona supérieure à celle de Zostavax®, elle est surtout identique quelle que soit la tranche d'âge étudiée ce qui n'est pas le cas du vaccin de Merck qui accuse une baisse d'efficacité chez les plus de 70 ans à 37,6%.

D'autres études doivent cependant être menées ou continuées à l'instar de ZOE-50 qui lors de la publication de l'article était toujours en cours. Une étude, ZOE-70, est également menée pour étudier plus précisément l'efficacité du vaccin sur l'incidence du zona chez les personnes de 70 ans et plus, mais également son efficacité sur l'apparition des douleurs post-zostériennes, les douleurs associées, les autres complications du zona, et la qualité de vie associée à la maladie. Les résultats d'études sur la persistance de l'efficacité à 10 ans à partir des cohortes de ZOE-50 et ZOE-70 sont attendus. L'étude d'une dose additionnelle (en 1 ou 2 injections) 5 et 10 après la seconde injection de la première dose est également planifiée.

Le deuxième avantage théorique de ce vaccin est la possible utilisation dans une population de sujets immunodéprimés chez qui l'immunogénicité et la sécurité d'emploi ont été étudiées et validées dans deux études différentes [119] [120]. Reste à déterminer l'efficacité contre la survenue du zona dans ces populations.

CONCLUSION

Depuis quelques années les études sur le VZV et le zona se sont multipliées, entraînées par l'émergence d'un nouveau vaccin en prévention de cette pathologie, qui vient bousculer les recommandations de 1998 de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sur la prise en charge des infections à VZV. Si celles-ci n'ont pas encore changé, on peut penser que des modifications y soient apportées d'ici peu. Devant les difficultés à traiter efficacement le zona et/ou à en prévenir les complications, la prévention par la vaccination apparaît être le futur de la prise en charge de cette pathologie même si le bilan du Zostavax® est mitigé.

Dans un contexte de vieillissement de la population, avec une incidence plus élevée chez les personnes âgées, le zona risque de connaître une forte augmentation de survenue. Or, on connaît aujourd'hui les impacts que peuvent avoir le zona et ses complications chez des sujets âgés, sur leur vie sociale, sur leur indépendance, sur leur santé physique et mentale. Malgré quelques controverses concernant l'efficacité du Zostavax®, sur l'incidence du zona et sa persistance, en terme de santé publique, chez la personne de plus de 60 ans, ce vaccin semble diminuer les comorbidités et le fardeau lié à cette maladie et semble avoir un impact pharmaco-économique positif.

Mais une ombre plane avec la préparation du nouveau vaccin sous-unitaire de GSK qui a montré une efficacité de 97% dans ses études cliniques sur l'incidence du zona. Il n'a pas encore fait la preuve de son efficacité sur le long terme et sur les comorbidités mais on peut déjà imaginer que les médecins et les patients seront plus sensibles à une thérapeutique empêchant la maladie de se produire plutôt qu'à une atténuation partielle des conséquences de celle-ci. Reste également à démontrer son intérêt pharmaco-économique. De plus ce vaccin inactivé de GSK pourrait répondre à l'indication chez des personnes immunodéprimées qui ont une grande susceptibilité à la réactivation du VZV et chez qui les formes sont potentiellement graves. En réponse, Merck est en train de mettre au point son propre vaccin, le V212 contenant la même souche que le Zostavax® mais inactivé par la chaleur, qui est en cours d'étude.

Mais à ce jour, malgré les interrogations qui planent autour de Zostavax[®], il est le seul vaccin disponible contre le zona et les douleurs post-zostériennes, ayant fait la preuve de son efficacité, de sa sécurité et de sa bonne tolérance, et doit être hautement considéré pour la prévention dans la population ciblée par les recommandations françaises.

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Estimations des incidences des cas de zona dans la population française en 2014	25
Tableau 2 : Estimations d'efficacité par années de post-vaccination, dans la Shingles Prevention Study, la Short Term Persistence Substudy et la combinaison des deux	70
Tableau 3 : Incidence du zona et efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence du zona dans la ZEST	74
Tableau 4 : Estimation du coût total annuel (assurance maladie) pour les consultations, traitements prescrits en médecine de ville et hospitalisations liés au zona en France...	81
Tableau 5 : Résumé d'efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence du zona (VE_{HZ}), sur l'incidence des DPZ (VE_{DPZ}) et sur le fardeau de la maladie (VE_{BOI}) dans les études SPS, STPS et LTPS.....	89
Tableau 6 : Résultats d'efficacité du vaccin Hz/su sur l'incidence du zona	95

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique et en microscopie électronique d'une particule virale complète du VZV.....	13
Figure 2 : Le cycle infectieux du VZV.....	14
Figure 3 : Evolution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV en fonction du temps	24
Figure 4 : Effet de l'âge sur l'incidence du zona dans différentes études	26
Figure 5 : Zona intercostal léger (http://www.zostavax.ca/ressources_galerie.html).....	29
Figure 6 : Zona léger de la nuque (http://www.zostavax.ca/ressources_galerie.html).....	29
Figure 7 : Zona ophtalmique grave (http://www.zostavax.ca/ressources_galerie.html)	29
Figure 8 : La progression naturelle du zona et des douleurs post-zostériennes	32
Figure 9 : Prévalence des douleurs associées au zona durant les 12 mois de suivi de l'étude ARIZONA	35
Figure 10 : Schéma de la prise en charge du zona	45
Figure 11 : Effet boost de la vaccination contre le zona sur l'immunité à médiation cellulaire spécifique anti-VZV	54
Figure 12 : Données d'inclusion de la Shingles Prevention Study	63
Figure 13 : Efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence du zona dans la SPS	65
Figure 14 : Efficacité du vaccin contre le zona sur le fardeau induit par le zona dans la SPS..	66
Figure 15 : Efficacité du vaccin contre le zona sur l'incidence des douleurs post-zostériennes dans la SPS	67
Figure 16 : coût moyen de prise en charge d'un cas de zona et d'un cas de DPZ selon les perspectives de la sécurité sociale et de la société.....	80

RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. Piette, P. Defechereux-Thibaut de Maisières, L. Baudoux-Tebache, C. Sadzot-Delvaux, B. Rentier «La régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona» *Médecine/Sciences*, pp. 556-65, 1998.
- [2] B. Rentier, C. Sadzot-Delvaux «Le virus de la varicelle et du zona dans le système nerveux : retraite silencieuse ou guérilla permanente ?» *Virologie n°4*, pp. 207-216, 2000.
- [3] Zerboni et al, «Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis» *Nat Rev Microbiol*, pp. 197-210, March 2014. doi:10.1038/nrmicro3215
- [4] D. Floret., «Varicelle de l'enfant» chez *EMC Pédiatrie/Maladies infectieuses*, Paris, Elsevier SAS, 2006, 4-310-B-20.
- [5] Agence de la Santé Publique du. Canada. www.santepublique.gc.ca. Virus varicelle zona fiche technique santé-sécurité : agents pathogènes [Accès le 16 02 2016].
- [6] J. Bonnetblanc, «Item 84 - Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : varicelle et zona» chez *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, Elsevier Masson, 2008.
- [7] J. I. Cohen, «VZV : molecular basis of persistence (latency and reactivation)» chez *Human Herpesviruses : Biology, Therapy, and immunoprophylaxis*, Cambridge University Press, 2007, Chapter 38.
- [8] Réseau Sentinelles, INSERM, UPMC, «<http://www.sentiweb.fr>» 2014. [Accès le 27 10 2015].
- [9] R. AH., «Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin» *N Engl J Med*, 267, pp. 369-76, 1962. DOI: 10.1056/NEJM196208232670801
- [10] Arvin AM, «Varicella -Zoster virus» *Clin Microbial Rev*, n°19, pp. 361-81, 1996.
- [11] Comité Consultatif National de l'Immunité. (CCNI), «Guide canadien d'immunisation, partie 4, vaccin contre la varicelle» 2013.
- [12] Pr J. Gaudelus (Hôpital Jean Verdier, «fmp-usmba,» <http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVfmiroir/campus-numeriques/campus-pediatrie/cycle2/poly/2100faq.html#faq7>. [Accès le 28 10 2015].
- [13] F. Evrard, «La varicelle» *Cahier de la puericultrice n°249*, pp. 31-34, Août-Septembre 2011.
- [14] A. Weinberg, M.J. Levin, «VZV T cell-mediated immunity» chez *Varicella-Zoster Virus : Current Topics in Microbiology and immunology*, Springer Verlag, 2010, pp. 341-358.

- [15] Organisation Mondiale de la Santé. (OMS), «Vaccin contre la varicelle et le zona : note de synthèse de l'OMS, juin 2014» *Relevé épidémiologique hebdomadaire n°25*, pp. 265-288, 20 06 2014.
- [16] «thériaque» monographie varivax, [En ligne]. Available: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=20927>. [Accès le 02 11 2015].
- [17] «Thériaque» <http://www.theriaque.org>. [Accès le 10 11 2015].
- [18] H. Tolou, «Mes vaccins.net» 09 07 2014. <https://www.mesvaccins.net/web/news/5629-nouvelles-recommandations-vaccinales-de-l-organisation-mondiale-de-la-sante-contre-la-varicelle-et-le-zona>. [Accès le 23 02 2016].
- [19] InVS, «Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre la varicelle. Séance du 19 mars 2004» *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, pp. 127-29, 2004.
- [20] Buchbinder SP et al, «Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection» *J Infect Dis* 166(5), pp. 1153-1156, 1992.
- [21] Arvin AM et al, «Selective impairment of lymphocyte reactivity to varicella-zoster virus antigen among untreated patients with lymphoma» *J Infect Dis* 137(5), pp. 531-540, 1978.
- [22] Onozawa M et al « Relationship between preexisting anti-varicella-zoster virus (VZV) antibody and clinical VZV reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients» *J Clin Microbiol* 44(12), pp. 41-43, 2006.
- [23] Hata A et al, «Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants» *N Engl J Med* 347(1), pp. 26-34, 2002.
- [24] Hope-Simpson RE, « The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis» *Proc R Soc Med* 58, pp. 9-20, 1965.
- [25] Weinberg A et al, «Varicella-Zoster Virus-Specific Immune Responses to Herpes Zoster in Elderly Participants in a Trial of a Clinically Effective Zoster Vaccine» *J Infect Dis* 200 (7), pp. 1068-1077, 2009.
- [26] Hayward AR, Herberger M., « Lymphocyte responses to varicella zoster virus in the elderly» *J Clin Immunol*, 7, pp. 174-178, 1987.
- [27] S.K. Mehta et al, «Multiple latent viruses reactivate in astronauts during Space Shuttle missions» *Brain, Behavior, and Immunity*, 41, pp. 210-217, 2014.
- [28] Peter N. Uchakin et al, «Fatigue in Medical Residents Leads to Reactivation of Herpes Virus Latency» *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2011.

- [29] M.N. Oxman et al, «A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults» *N Engl J Med*, vol. 352, 22, pp. 71-84, 2005.
- [30] Frazer IH, Levin MJ, «Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer» *Curr Opin Virol.*, 1(4), pp. 268-279, 2011.
- [31] Pinchinat et al, «Similar herpes zoster incidence across Europe : results from a systematic literature review» *BMC Infectious Diseases*, 2013.
- [32] Rimland D, Moanna A, «Increasing Incidence of Herpes Zoster among Veterans» *Clin Infect Dis.*, 50(7), 2010.
- [33] A. Ann, «Aging, Immunity, and the Varicella–Zoster Virus» *N Engl J Med*, 2 Juin 2005.
- [34] Pr. Bernard de Wazieres, «Le zona : diagnostic, évolution, modalités de prise en charge et vaccination» *Repères en Gériatrie*, vol. 15, 124, 2013.
- [35] K. Schmader, «Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults» *Clin Geriatr Med*, 23, pp. 615-632, 2007.
- [36] R. H. D. Kenneth E. Schmader, «Natural history and treatment of herpes zoster» *The Journal of Pain*, 9(1 Suppl 1), pp. 3-9, 2008.
- [37] Léger JM, Viala K, «Brucellose, leptospirose, Herpes virus, virus varicelle-zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), mononucléose infectieuse (Epstein-Barr virus), diphtérie» chez *Neuropathies périphériques, polyneuropathies et mononeuropathies multiples*, vol. 1, 2005, pp. 203-211.
- [38] Bourcier et al, «Zona ophtalmique» *EMC-Ophthalmologie*, 1, pp. 79-88, 2004.
- [39] Bouhassira D et al, «Patient perspective on herpes zoster and its complications : an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice» *Pain*, 153, pp. 342-349, 2012.
- [40] S. Mathis, R Gil, J.P Neau «Le zona et ses complications neurologiques» *Rev Neurol (Paris)*, 162, pp. 879-887, 2006.
- [41] Thomassin JM, Braccini F, Paris J, Zandotti CH, Marciano S, Bisschop G «Le zona auriculaire» <http://www.braccini.net/document/PDF/ZONA%20EMC.pdf>. [Accès le 10 11 2015].
- [42] Pr G Berrut, Pr A. Serrie, Pr N. Attal, Dr J.L Gallais, Pr J.P Stahl, Pr C. Le Pen, *Le zona et ses complications douloureuses, constats et rapports d'experts*, Paris: John Libbey Eurotext, 2014.
- [43] Durga S et al, «Incidence of herpes zoster ophtalmicus:results from the Pacific Ocular Inflammation Study» *Ophthalmology*, 120(3), pp. 451-456, 2013.

- [44] Stowasser M, Cameron J, Olivier WA «Diaphragmatic paralysis following cervical herpes zoster» *Med J Aust*, 153, pp. 555-556, 1990.
- [45] Johnson RW, Whitton TL, «Management of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia,» *Expert Opin Pharmacother*, 5, pp. 551-559, 2004.
- [46] Kang JH, Ho JD, Chen YH, «Increased risk of stroke after a herpes zoster attack. A population-based follow-up study» *Stroke*, pp. 3443-8, 2009.
- [47] Gnann JW Jr, Whitley RJ «Herpes Zoster» *N Engl J Med*, 347, pp. 340-346, 2002.
- [48] Dworkin et al, «Recommendations for the Management of Herpes Zoster» *Clinical Infectious Diseases*, 44 (Suppl 1), pp. S1-26, 2007.
- [49] Collectif, Le zona de Z à A, MED-LINE EDITIONS, 2008.
- [50] Dworkin RH, Portenoy RK, «Proposed classification of herpes zoster pain» *Lancet*, 343, pp. 1648, 1994.
- [51] Young Hoon Jeon, «Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment» *Korean J Pain*, vol. 28, n°3, pp. 177-184, 2015.
- [52] Drolet et al, «Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster : a prospective study» *The Journal of Pain*, vol. 3, n°3, pp. 1-11, 2010.
- [53] Opstelten et al, «Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster : prospective prognostic study» *Pain*, 132 (Suppl 1), pp. 52-59, 2007.
- [54] «Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur» <http://www.sfetd-douleur.org>. [Accès le 12 2015].
- [55] Bouhassira D. et al, «Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory,» *Pain*, 108, pp. 248-257, 2004.
- [56] Coplan PM et al, «Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory» *Pain*, 5, pp. 344-356, 2004.
- [57] Melzack R, «The McGill Pain Questionnaire» chez *Pain Measurement and Assessment*, New York, Raven Press, 1983, pp. 41-47.
- [58] «Le questionnaire SF 36» chez *Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*, Paris, Estem, 2001.
- [59] Leplège A, Mesbah M, Marquis P, «Preliminary analysis of the psychometric properties of the French version of an international questionnaire measuring the quality of life: the MOS SF-36 (version 1.1)» *Rev Epidemiol Sante Publique*, 43(4), pp. 371-379, 1995.

- [60] Gandek B, Ware JE, Aaronson NK et al «Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries : results from the IQOLA Project International Quality of Life Assessment» *J Clin Epidemiol*, 51(11), pp. 71-78, 1998.
- [61] Brazier J1, Jones N, Kind P, «Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire» *Qual life Res*, 2(3), pp. 169-180, 1993.
- [62] Zigmond AS, Snaith RP, «The Hospital Anxiety and Depression Scale» *Acta Psychiatr Scand*, pp. 361-370, 1983.
- [63] Schmader et al, «The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults» *Clin J Pain*, vol. 23, n°6, pp. 490-496, Juillet/Août 2007.
- [64] Katz J, Cooper EM, Walther RR, «Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life» *Clin Infect Dis*, 39(3), pp. 342-348, 2004.
- [65] Weinke T, Edte A, Schmitt S, Lukas K, «Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life : a patient-reported outcomes survey» *Z Gesundh Wiss*, 18(4), pp. 367-374, 2010.
- [66] Drolet M, Brisson M, Schmader KE et al, «The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health related quality of life : a prospective study» *Can Med Assoc J*, 182(16), pp. 1731-6, 2010.
- [67] Bouhassira D et al., «Patient perspective on herpes zoster and its complications : an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice» *Pain*, 153(2), pp. 342-349, 2012.
- [68] «Vidal recos» <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1473>. [Accès le 09 11 2015].
- [69] D. Vital Durand, C. Le Jeunne, Dorosz, Maloine, 2015.
- [70] Lang PO, Belmin J, Michel JP, «Herpes adults in old adults» *Press Med*, 38, pp. 571-583, 2009.
- [71] C. Rabaud et al, «Un traitement antiviral précoce ne prévient pas toutes les douleurs associées au zona» *Médecine et maladies infectieuses*, 43, pp. 461-466, 2013.
- [72] Li Q, Chen N, Yang J et al, «Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia» *Cochrane database Syst Rev*, 2009.
- [73] P-O Lang, N. Ferahta, «Recommandations pour le traitement et la prévention du zona et des douleurs associées chez la personne âgée» *Rev Med Interne*, 2015.
- [74] Berry JD, Petersen KL, «A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster» *Neurology*, 65, pp. 444-447, 2005.
- [75] Jensen-Dahm C et al, «Effect of a single dose of pregabalin on herpes zoster pain» *Trials*, 12 : 55, 2011.

- [76] Edelsberg JS, Lord C, Oster G, «Systematic Review and meta-analysis of efficacy, safety and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia» *Ann Pharmacother*, 45, pp. 1483-90, 2011.
- [77] Hansson PT, Dickenson AH, «Pharmacological treatment of peripheral neuropathic conditions based on shared commonalities despite multiples etiologies» *Pain*, 113, pp. 251-254, 2005.
- [78] Schmid T, Pautex S, Lang PO, «Douleurs zostériennes et post-zostériennes chez la personne âgée : analyse des évidences pour une prise en charge adaptée» *Rev Med Suisse*, pp. 1374-8, 2012.
- [79] Saarto T, Wiffen PJ, «Antidepressants for neuropathic pain» *Cochrane database Syst Rev*, 4, 2007.
- [80] Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al «Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults» *Cochrane Database Syst Rev*, (3), 2011.
- [81] Moore RA, et al «Pregabalin for acute and chronic pain in adults,» *Cochrane Database Syst Rev*, (3), 2009.
- [82] Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Tark M, et al «Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentine for the treatment of postherpetic neuralgia» *Clin J Pain*, 25, pp. 185-192, 2009.
- [83] Attal N et al, «EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain» *Eur J Neurol*, pp. 1113-88, 2010.
- [84] L. Grunenthal, *30 questions/réponses pratiques pour répondre aux questions des patients traités par Versatis*.
- [85] Derry S et al «Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults» *Cochrane Database Syst Rev*, 2009.
- [86] Xiao L et al, «Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia» *Clin Drug Investig*, 11, pp. 1827-33, 2010.
- [87] INPES, «Guide des vaccinations» Edition 2012.
- [88] Schmader et al, «Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years» *Clinical Infectious Diseases*, 54(7), pp. 922-928, 2012.
- [89] «Resume des Caractéristiques du Produit du Zostavax» <http://www.ema.europa.eu>. [Accès le 24 11 2015].
- [90] Commission de la Transparence de la HAS, «Avis du 15 octobre 2014 sur le Zostavax».

- [91] Food and Drug Administration (FDA), «May 25, 2006 Approval Letter - Zostavax» <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm132873.htm>.
- [92] Harpaz R et al, «Prevention of Herpes Zoster : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)» *MMWR Recomm Rep*, 2008.
- [93] Agence de la Santé Publique du Canada. www.santepublique.gc.ca.
- [94] Food and Drug Administration (FDA), «March 24, 2011 Approval Letter - Zostavax» <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm248608.htm>.
- [95] ANSM, «Surveillance des médicaments» <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/%28offset%29/0>. [Accès le 15 12 2015].
- [96] Kerzner B, Murray AV, Cheng E et coll, «Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older» *J Am Geriatr Soc*, 55(10), pp. 1499-1507, 2007.
- [97] MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M et coll., «Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults \geq 60 years old» 2008.
- [98] Cook SJ, Flaherty DK, «Review of the persistence of herpes zoster vaccine efficacy in clinical trials» *Clin Ther*, 37(11), pp. 2388-2397, 2015.
- [99] Oxman et al, «Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia» *The Journal of Infectious Diseases*, 197 (Suppl2), pp. S228-S236, 2008.
- [100] Schmader et al, «Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the ShortTerm Persistence Substudy» *Clinical Infectious Diseases*, 55(10), pp. 1320-1328, 2012.
- [101] Morrison VA et al, «Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy» *Clinical Infectious Diseases*, 60(6), pp. 900-909, 2015.
- [102] Haut Conseil de la Santé Publique, «Vaccination des adultes contre le zona. Place du vaccin Zostavax» 2013.
- [103] Baxter R, Tran TN, Hansen J, Emery M, Fireman B, Bartlett J, Lewis N, Saddier P, «Safety of Zostavax—a cohort study in a managed care organization» *Vaccine*, 30(47), pp. 6636-41, 2012.
- [104] Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, Stek JE, Sausser TA, Xu J, Wang WW, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J., « Safety and tolerability of zoster vaccine in adults \geq 60 years old» *Hum Vaccin*, 7(11), pp. 1130-6, 2011.

- [105] G. Mick et al, «Evaluation de l'incidence du zona, de la proportion des douleurs post-zostériennes, et des coûts associés dans la population française de 50 ans ou plus» *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 58, pp. 393-401, 2010.
- [106] Szucs TD, Pfeil AM., «A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination» *Pharmacoeconomics*, 31(2), pp. 125-136, 2013.
- [107] Ferahta N et al, «Les vaccins contre le zona : efficacité, sécurité, et rapport coût/bénéfices» *Presse Med.* , 2015.
- [108] Bresse X, Annemans L, Préaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A, «Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis» *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 13(3), pp. 393-406, 2013.
- [109] Collège des économistes de l. santé, «Actualisation partielle du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé» 2010.
- [110] <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/qaly.pdf>. [Accès le 12 02 2016].
- [111] Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM., «Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada» *Pharmacoeconomics*, 27(12), pp. 991-1004, 2009.
- [112] Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG., « Vaccines for preventing herpes zoster in older adults» *Cochrane Systematic Review*, 2012.
- [113] Schmader et al, «Effect of a Zoster Vaccine on Herpes Zoster-Related Interference with Functional Status and Health-Related Quality-of-Life Measures in Older Adults» *J Am Geriatr Soc*, 58, pp. 1634-1641, 2010.
- [114] P. Loulergue, O. Launay, «Vaccination contre le zona» *Journal des Anti-Infectieux*, 17, pp. 115-119, 2015.
- [115] Myron J. Levin, «Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons» *Current Opinion in Immunology*, 24, pp. 494-500, 2012.
- [116] Leroux-Roels et al, «A Phase 1/2 Clinical Trial Evaluating Safety and Immunogenicity of a Varicella Zoster Glycoprotein E Subunit Vaccine Candidate in Young and Older Adults» *The Journal of Infectious Diseases*, 206, pp. 1280-90, 2012.
- [117] Roman Chlibek et al, «Safety and Immunogenicity of an AS01adjuvanted Varicella-zoster Virus Subunit Candidate Vaccine Against Herpes Zoster in Adults≥50 Years of Age» *The Journal of Infectious Diseases*, 208, pp. 1953-61, 2013.
- [118] Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham et al, «Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults» *N Engl J Med* , 372, pp. 2087-96, 2015.

- [119] Edward A. Stadtmauer et al, «A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients» *Blood*, 124(19), pp. 2921-2929, 2014.
- [120] Elchonon M. Berkowitz et al, «Safety and Immunogenicity of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in HIV-Infected Adults: A Phase 1/2a Randomized, Placebo-Controlled Study» *The Journal of Infectious Diseases*, 211, pp. 1279-87, 2015.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

TITRE

Zostavax[®], vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes : intérêt en santé publique

RESUME

Depuis mai 2006, la prise en charge du zona a connu une évolution avec la mise sur le marché d'un vaccin préventif contre le zona et les douleurs post-zostériennes, le Zostavax[®]. Cette maladie à l'incidence élevée chez les personnes âgées risque de connaître une élévation de son nombre de cas avec le vieillissement global de la population. Le vaccin a fait la preuve de son efficacité sur l'incidence du zona mais surtout sur la diminution du fardeau lié à cette maladie et sur sa principale complication, les douleurs post-zostériennes, mais a également démontré son intérêt pharmaco-économique. Malgré des résultats sur la persistance de son efficacité qui sont controversés et la possible arrivée d'un vaccin d'un autre laboratoire, le Zostavax[®] est aujourd'hui la seule alternative préventive dans la prise en charge du zona.

MOTS CLES

Zostavax[®], Zona, Douleurs post-zostériennes, Vaccin