



HAL
open science

Le vaccin contre le zona : rôle et conseils du pharmacien

Camille Oddou

► **To cite this version:**

Camille Oddou. Le vaccin contre le zona : rôle et conseils du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03374949

HAL Id: dumas-03374949

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03374949>

Submitted on 12 Oct 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 28 MAI 2021

PAR

MME CAMILLE MARIE CHRISTIANE ODDOU

Né(e) le 1^{er} AOUT 1982 à LYON (69)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE VACCIN CONTRE LE ZONA :
ROLE ET CONSEILS DU PHARMACIEN

JURY :

Président : Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Professeur Philippe PICCERELLE

Docteur Nadia CHAKIB

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Au Dr Philippe PICCERELLE, Professeur de la Faculté de Pharmacie de Marseille, pour avoir accepté de m'épauler au pied levé dans la réalisation de ma thèse. Merci d'avoir réussi à me trouver des petits créneaux dans ton emploi du temps chargé afin que je puisse aller jusqu'au bout de cet ouvrage.

Au Dr Frédérique GRIMALDI, Professeur de la Faculté de Pharmacie de Marseille pour avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour nos échanges et vos encouragements lorsque j'ai décidé de revenir en filière officine par le biais de votre DU Stratégie Management et Stratégie à l'officine.

Au Docteur Nadia CHAKIB, la coquine, qui m'accompagne depuis le début de mes études. Depuis notre rencontre à la corpo, en deuxième année, nous avons enchainé les projets, les défis, les soirées, les forums, les week-ends, les rigolades... qui ont scellés notre amitié.

A ma famille, pour leur amour et leur soutien, de m'avoir permis de choisir mon chemin et soutenu dans mes choix quand ceux-ci les effrayaient. Je leur adresse tout mon amour.

Au Docteur Thierry Augier, le premier dans cette faculté à m'avoir accompagné dans mon « retour » en officine. Sa bonne humeur, son soutien et ses encouragements ont été précieux pour moi.

A l'équipe de la Pharmacie des Prêcheurs qui m'ont permis de remettre le pied à l'étrier derrière un comptoir de pharmacie et qui sont rapidement devenus des amis. Votre aide et votre soutien pour réapprendre ce métier a beaucoup compté pour moi.

A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie Grand littoral au côté de qui je continue à apprendre tous les jours sur ce beau métier.

A Laure et Arsène, comme une deuxième sœur, depuis longtemps à mes côtés, dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu es toujours bienveillante avec moi. Cela fait presque trente ans que nous rigolons ensemble et j'ai hâte des trente prochaines années.

A Laura, la plus belle rencontre de mon année associative nationale. Pour nos longues discussions à essayer de refaire le monde (je ne suis pas sûre qu'on ait encore réussi), ton humour pinçant et ta vision de la vie. Merci de continuer à partager mon sapin.

A Alexandra, Ma Roulette, pour ton soutien et ton écoute à chaque fois que j'en ai eu besoin, mais aussi pour nos fous rires et nos soirées endiablées. Merci pour ta personnalité inspirante.

A Vincent, mon gentil Pepito, pour cette amitié improbable qui nous lie depuis des années et que je compte bien entretenir pour qu'elle dure davantage. Nous aurons encore bien des occasions de discuter devant un café ou une corona.

A la Pré-WES Team, Vincent, Julie, Nadia, Marine, Vincent R., Elodie, Sylvain, Adrien et vos +1 ! Pour nos rencontres toujours dans la continuité de nos belles années d'études, des week-ends toujours dans la même finesse et la même intelligence. Vous retrouver est toujours un plaisir.

A Manon, pour toutes ces heures passées à discuter, devant un thé ou un rosé selon la saison.

A toute l'équipe de l'Association des Étudiants en Pharmacie de Provence, dit La Corpo, les vieux, les moins vieux, les jeunes. Merci pour ces années de folie dans une cave qui ont tout de même été les moments les plus formateurs de mes études.

A Héroïse, pour ces deux belles années passées ensemble, déjà, et pour la suite à venir. Être à tes cotés est la plus merveilleuse chose qu'il me soit arrivée. Tu es mon inspiration pour avancer dans la vie, celle qui me donne envie de relever tous les défis. Et comme disait St Exupéry, « Aimer ce n'est pas se regarder l'un l'autre, c'est regarder ensemble dans la même direction » ... et je crois que c'est ce que nous faisons, avec tous nos projets à venir. Je serais toujours là pour toi mon amour.

A tous ceux que j'oublie mais qui ont comptés et qui continuent.

Merci à tous

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	11
Table des figures	16
Liste des abréviations	17
Introduction	18
1 Le zona	19
1.1 Le varicelle-zona virus (VZV) :	19
1.2 Histoire naturelle de la pathologie :	20
1.2.1 Physiopathologie	20
1.2.1.1 Primo-infection : La varicelle.....	20
1.2.1.2 Phase de latence.....	21
1.2.1.3 La réactivation	22
1.2.1.4 L'immunosénescence.....	24
1.2.1.5 Évolution clinique de l'éruption zostérienne	24
1.2.1.6 Localisations et formes topographiques du zona	26
1.2.2 Épidémiologie	27
1.2.3 Diagnostic.....	28
1.3 Complications.....	29
1.3.1 Les douleurs aiguës	29
1.3.2 Les douleurs chroniques : Névralgies Post-Zostériennes.....	29
1.3.3 Autres complications du zona	30
1.4 Populations particulières	32
1.4.1 Zona et immunodépression	32
1.4.2 Zona et patient diabétique	32

1.4.3	Le zona en gériatrie	34
2	Les thérapeutiques du zona et des douleurs post-zostériennes.....	35
2.1	Schéma thérapeutique de la prise en charge.....	35
2.2	Prise en charge de l'infection virale	38
2.2.1	Aciclovir	39
2.2.1.1	Structure	39
2.2.1.2	Mécanisme d'action	40
2.2.1.3	Pharmacocinétique	42
2.2.1.4	Indications et posologies	42
2.2.1.5	Contre-indications	43
2.2.1.6	Effets indésirables	44
2.2.2	Valaciclovir	44
2.2.2.1	Structure	44
2.2.2.2	Mécanisme d'action	45
2.2.2.3	Pharmacocinétique	46
2.2.2.4	Indications et posologies	47
2.2.2.5	Contre-indications	47
2.2.2.6	Effets indésirables	48
2.2.3	Famciclovir.....	48
2.2.3.1	Structure	48
2.2.3.2	Mécanisme d'action	49
2.2.3.3	Pharmacocinétique	50
2.2.3.4	Indications	51
2.2.3.5	Contre-indications	51
2.2.3.6	Effets indésirables	52
2.2.4	FOSCARNET®	52

2.3	Traitement symptomatique des douleurs aiguës	53
2.3.1	Le paracétamol	53
2.3.2	L'ibuprofène	53
2.3.3	L'acide acétylsalicylique	54
2.3.4	Le tramadol.....	54
2.4	Prise en charge des douleurs post-zostériennes chroniques :	55
2.4.1	Les antidépresseurs tricycliques	56
2.4.2	Les antiépileptiques	56
2.4.2.1	La gabapentine	57
2.4.2.2	La prégabaline	57
2.4.3	Le VERSATIS®	58
3	La vaccination anti-zostérienne	59
3.1	Généralités sur la vaccination :	59
3.2	Vaccin anti-zostérien : ZOSTAVAX®	59
3.2.1	Développement du ZOSTAVAX®	59
3.2.2	Valeur de la vaccination par le ZOSTAVAX®	60
3.2.3	Les données d'efficacité	61
3.2.3.1	Etude "ZOSTAVAX® Efficacy and Safety Trial"	61
3.2.3.2	Etude Pivot "Shingles Prevention Study"	61
3.2.3.2.1	Méthodologie et population étudiée	61
3.2.3.2.2	Critère d'efficacité principal	63
3.2.3.2.3	Résultats d'efficacité.....	65
3.2.4	Données de tolérance.....	68
3.2.4.1	L'étude SPS	68
3.2.4.2	L'étude P020	69
3.2.4.3	Étude P021	70

3.2.4.4	Tolérance dans la vraie vie	71
3.2.5	Données sur la durée de protection contre le zona et les NPZ	71
3.2.5.1	La Short-term Persistence Substudy (STPS):.....	72
3.2.5.2	La Long-term Persistence substudy (LTPS):	72
3.3	Le vaccin ZOSTAVAX® :.....	73
3.3.1	Indication et posologie	73
3.3.2	Contre-indications	74
3.3.3	Effets indésirables	74
3.4	Nouvelles thérapies préventives :.....	74
3.4.1	Efficacité	75
3.4.2	Indication.....	75
3.4.3	Posologie et administration	75
3.4.4	Contre-indications	76
3.4.5	Précautions d'emploi	76
3.4.6	Effets indésirables	77
4	Délivrance du vaccin et conseils associés	78
4.1	Conduite à tenir face à un patient présentant un zona :.....	78
4.1.1	Conseils hygiéno-diététiques :.....	78
4.1.2	Patient se présentant avec des symptômes de zona :.....	79
4.1.3	Patient se présentant avec une ordonnance :	79
4.1.4	Patient avec une ordonnance de ZOSTAVAX® :.....	80
4.2	Neurostimulation électrique transcutanée (TENS).....	80
4.3	Phytothérapie.....	82
4.3.1	Le poivre de Cayenne (<i>Capsicum frutescens</i>).....	82
4.3.2	<i>Aloe vera</i>	83
4.3.3	L'échinacée	83

4.3.4	Le cyprès	84
4.4	Aromathérapie	84
4.4.1	Premier réflexe	85
4.4.2	Action à long terme	85
4.4.3	Propriétés des huiles utilisées	86
4.4.3.1	Le Niaouli (<i>Melaleuca quinquenervia</i>)	86
4.4.3.2	La Menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>)	86
4.4.3.3	Le Tea Tree, Arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	87
4.4.3.4	L'Eucalyptus Citronné (<i>Corymbia citriodora</i>)	87
4.4.3.5	Le Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	87
4.5	Homéopathie	88
4.5.1	Début des symptômes	88
4.5.2	Pendant l'éruption	88
4.5.3	Après l'éruption	88
4.5.4	Cas particulier du zona ophtalmique	89
4.6	Oligothérapie	89
	Conclusion	91
	Bibliographie	93

Table des figures

Figure 1 Les différents éléments constituant un virus	19
Figure 2 Les principaux dermatomes	23
Figure 3 Schéma de la prise en charge thérapeutique du zona.....	36
Figure 4 Molécule d'aciclovir.....	40
Figure 5 Triphosphorylation de l'aciclovir	41
Figure 6 Molécule de valaciclovir.....	45
Figure 7 Métabolisation du valaciclovir en aciclovir et valine	46
Figure 8 Molécule de famciclovir	49
Figure 9 Transformation du famciclovir en penciclovir	50
Figure 10 Molécule de FOSCARNET®	52
Figure 11 Schéma de randomisation de l'étude SPS	62
Figure 12 Schéma du score du poids de la maladie	63
Figure 13 Efficacité sur l'impact de la maladie	65
Figure 14 Efficacité sur l'incidence des NPZ*	66
Figure 15 Incidence sur le zona.....	67
Figure 16 Diagramme des données de tolérance.....	68

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CMV Cytomégalovirus

DPZ : Douleur Post-Zostérienne

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV: Herpes Simplex Virus

MSD: MerckSharp&Dohme

NPZ : Névralgie Post-Zostérienne

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TENS : Neurostimulation Électrique Transcutanée

VZV : Vaccin Varicelle Zona

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

Introduction

Le zona est une réactivation du Virus Varicelle-Zona chez le sujet ayant déjà présenté un épisode de varicelle. Le VZV est strictement humain. Parmi les quelques 120 herpèsvirus connus, seuls 8, dont le VZV et le virus de l'herpès simplex de type 1 ou 2 (HSV1, 2) infectent l'homme.

Le zona est une pathologie qui peut être très invalidante et atténuer la qualité de vie. En effet si pendant la phase éruptive du zona, une altération générale s'observe, il peut y avoir des douleurs post-zostériennes qui persistent longtemps après. Avec une incidence 2 à 3 fois plus élevée chez les plus de 65 ans (vs les moins de 20 ans), l'administration d'un vaccin contre le zona est un enjeu important dans cette tranche d'âge.

Dans un premier temps de notre analyse, nous nous intéresserons à la pathologie du zona afin d'en comprendre tous les tenants et les aboutissants (la physiopathologie, les complications, les populations particulières...). Ensuite nous verrons les différentes thérapeutiques permettant de traiter le zona pendant la phase éruptives et la phase des douleurs post-zostériennes. La partie suivante, traitera du vaccin contre le zona, principalement le ZOSTAVAX®, vaccin anti-zostérien commercialisé depuis 2015 par le laboratoire MerckSharp&Dome. Cette partie permettra de comprendre les enjeux de la vaccination chez les populations concernées. Enfin nous nous pencherons sur le rôle du pharmacien lors de la délivrance du vaccin ainsi que les conseils associés pour les patients atteints.

1 Le zona

1.1 Le varicelle-zona virus (VZV) :

La varicelle-zona virus est un virus strictement humain, dermo-neurotrope.

Le VZV appartient à la famille des *Herpesviridae*, il est dans la sous-famille des *Alphaherpesviridae*.

C'est un virus à Acide Désoxyribonucléique (ADN), enveloppé, qui possède une capsidie icosaédrique qui entoure son génome. Ce génome est un ADN bicaténaire linéaire en un seul segment.

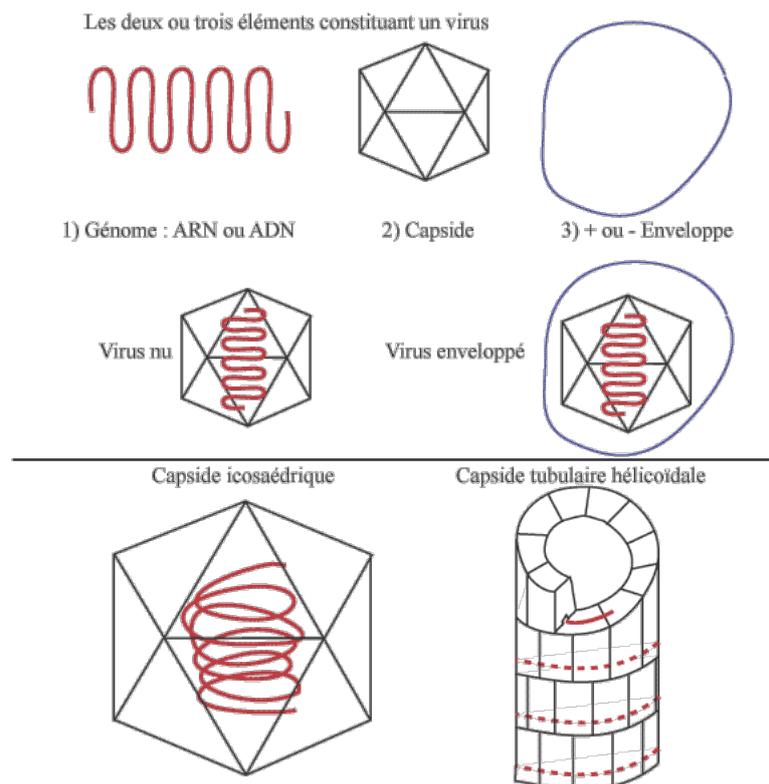


Figure 1 Les différents éléments constituant un virus

Il contient un tégument, enveloppe fine sous l'enveloppe. Cette enveloppe est très fragile, d'où sa transmission interhumaine directe, qui nécessite un contact étroit, intime.

La réplication de son ADN dans la cellule hôte ne peut être faite que par les enzymes cellulaires. Ce sont ces derniers qui sont la cible des principaux antiviraux¹²³.

1.2 Histoire naturelle de la pathologie :

1.2.1 Physiopathologie

1.2.1.1 Primo-infection : La varicelle

La varicelle est la primo-infection par le virus varicelle-zona (VZV). Le virus pénètre dans le tractus respiratoire après contamination aérienne ou par contact, puis se dissémine par le sang (virémie). Le virus atteint ensuite ses organes cibles : la peau et les muqueuses. Sa réplication dans les cellules des couches superficielles de la peau et des muqueuses est responsable de la formation des vésicules intra-épidermiques typiques de l'éruption varicelleuse.

L'éruption survient après la durée d'incubation silencieuse qui dure 14 jours en moyenne, une première virémie est indétectable 4 à 6 jours après l'infection, ce qui correspond à la migration du virus vers le foie et la rate après s'être multiplié dans l'appareil respiratoire.

La deuxième virémie survient entre le 12ème et le 14ème jour après l'infection, elle est plus intense et correspond à la dissémination du virus dans tout l'organisme. Elle coïncide avec l'apparition de l'éruption cutanée typique avec des vésicules.

La varicelle est une pathologie très contagieuse. Elle débute 1 à 2 jours avant le début de l'éruption, au moment de la deuxième virémie, et dure jusqu'à 5 à 7 jours après le début de l'éruption.

Les vésicules vont ensuite s'assécher, se résorber et laisser place à des croûtes. C'est à ce moment-là que commence le développement d'une immunité anti-VZV.

La contagion est finie lorsque toutes les lésions cutanées sont à la phase croûteuse.

La phase d'invasion qui suit l'incubation se caractérise par un fébricule à 38°C, et une altération de l'état général.

La phase d'état, est caractérisée par l'éruption cutanée. L'éruption type se manifeste sous forme de maculo-papules inconstantes qui évoluent en vésicules disséminées et très prurigineuses ? Il y a ensuite une érosion et pseudo-ombilication de ces vésicules puis formation de croûtes brunâtres au 4ème jour de l'éruption, avec une évolution vers la cicatrisation au 10ème jour.

L'éruption évolue en plusieurs poussées successives, qui touchent le cuir chevelu, la face, le thorax et un éventuel énanthème buccal avec des lésions érosives, mais qui épargnent les paumes des mains et les plantes des pieds.

En plus de la fièvre modérée, on retrouve une micropolyadénopathie surtout cervicale, et rarement une légère splénomégalie.

La varicelle a une évolution spontanément favorable en 10 à 15 jours chez le sujet immunocompétent.

En cas de déficit immunitaire, le virus VZV peut être responsable de forme grave atteignant le poumon, le foie et le système nerveux central.

1.2.1.2 Phase de latence

La phase de latence fait suite à la guérison d'une primo-infection sous forme de varicelle. Durant cette période le virus reste quiescent et persiste dans les ganglions sensitifs de certains nerfs rachidiens et crâniens.

Il gagne les ganglions sensitifs pendant la phase de primo-infection, en passant par les axones afférents, et y reste après disparition de la virémie. Pendant cette phase, le génome viral reste présent dans la cellule neuronale mais l'expression des gènes se limite à quelques protéines virales non structurales (précoces et très précoces), ce qui n'aboutit donc pas à une production de virions, donc pas de virémie et aucune manifestation clinique.

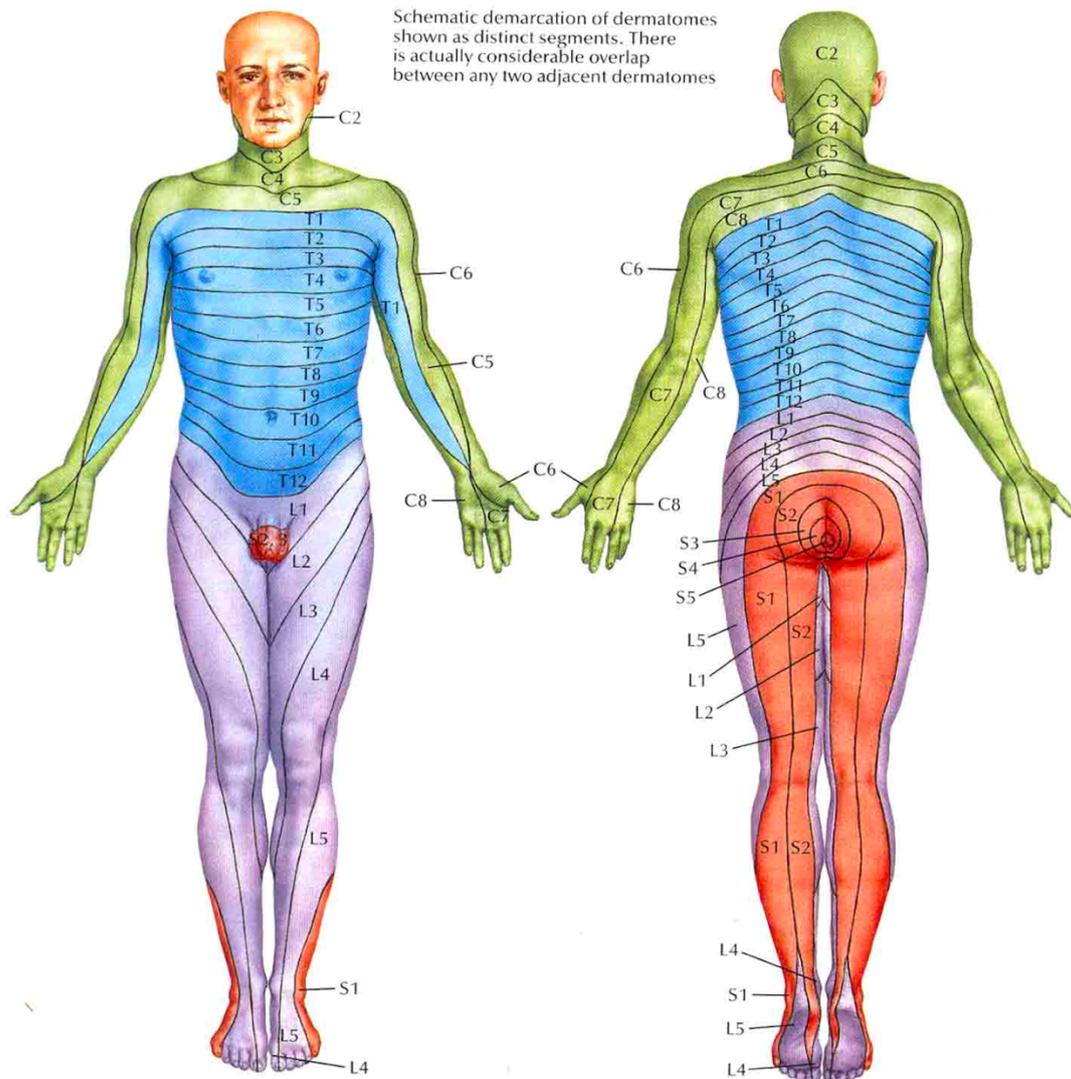
1.2.1.3 La réactivation

Le zona est la maladie virale due à la réactivation du virus VZV resté latent dans les ganglions sensitifs. En règle générale, la réactivation symptomatique n'a lieu qu'une seule fois dans la vie d'une personne.

Elle survient à l'occasion d'une baisse de l'immunité due à l'âge (l'immunosénescence), le stress, le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), un cancer, la présence de plusieurs pathologies graves chez un individu ou à des médicaments diminuant la fonction immunitaire comme les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs ou la radiothérapie.

Lors de la réactivation, le virus se multiplie dans le ganglion sensitif rachidien où il était demeuré quiescent. Puis par l'intermédiaire du flux axonal antérograde, il provoque une éruption vésiculaire caractéristique en cheminant et suivant les fibres nerveuses jusqu'à la peau, les muqueuses ou la moelle épinière selon le territoire atteint par le ganglion nerveux atteint, on parle de dermatome.

Un dermatome est une bande de territoire cutané innervée par les fibres sensibles provenant de la même racine rachidienne postérieure.



Levels of principal dermatomes

- C5 Clavicles
- C5, 6, 7 Lateral parts of upper limbs
- C8, T1 Medial sides of upper limbs
- C6 Thumb
- C6, 7, 8 Hand
- C8 Ring and little fingers
- T4 Level of nipples

- T10 Level of umbilicus
- T12 Inguinal or groin regions
- L1, 2, 3, 4 Anterior and inner surfaces of lower limbs
- L4, 5, S1 Foot
- L4 Medial side of great toe
- S1, 2, L5 Posterior and outer surfaces of lower limbs
- S1 Lateral margin of foot and little toe
- S2, 3, 4 Perineum

Figure 2 Les principaux dermatomes⁴

Pendant son cheminement, la multiplication virale lyse la gaine de myéline le long du nerf concerné, ce qui provoque des douleurs aiguës et chroniques selon le degré de lésion et le dermatome atteint. On peut ainsi dire que le zona est une poliomyélite postérieure aiguë.

La physiopathologie de cette réactivation fait intervenir deux mécanismes : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale. L'immunité à médiation cellulaire qui est responsable en partie du maintien du virus en latence dans le ganglion ; l'immunité humorale, qui en association à l'immunité cellulaire, permettent de contenir la multiplication du virus réactivé dans le ganglion atteint et du ganglion à la peau sur un seul dermatome.

1.2.1.4 L'immunosénescence

Il s'agit de l'ensemble des modifications immunitaires qui accompagnent l'avancée en âge après l'âge adulte. Elle est, le plus souvent, responsable de la réactivation du VZV.

Avec l'âge, la réponse immunitaire non spécifique (innée) voit plus ses capacités fonctionnelles diminuées que l'effectif de ces cellules (polynucléaires, macrophages et cellules dendritiques) qui est peu modifié.

Du côté de la réponse immunitaire spécifique, on observe une baisse des lymphocytes T naïfs, donc toute réponse immunitaire "primaire" contre un nouvel antigène risque donc d'être plus faible.

Et une élévation des lymphocytes T mémoires, en général 40% de cellules T mémoires à 20 ans contre 60% à 65 ans et 90% vers 90 ans.

C'est pourquoi, un rappel vaccinal sera efficace à condition que la primo vaccination ait été bien faite.

1.2.1.5 Évolution clinique de l'éruption zostérienne

Le zona est l'expression clinique de la réactivation du VZV, qui évolue en plusieurs phases cliniques.

La phase prodromique : l'éruption est précédée de brûlures, de démangeaisons ou de picotements au niveau de la zone atteinte.

La douleur est donc le premier symptôme et correspondent aux phénomènes inflammatoires et hémorragiques dues à l'atteinte des ganglions et des racines nerveuses du nerf sensitif correspondant.

Les douleurs sont de type neuropathiques (paresthésies, brûlures) et peuvent être vives de type " coup de poignard" ou "décharge électrique".

Dans un cinquième des cas, cette phase s'accompagne de signes généraux type céphalées, photophobie, asthénie, malaises et plus rarement une légère fébricule.

La phase aiguë : La phase d'état associe une éruption cutanée, un fébricule et toujours les paresthésies et troubles sensitifs de la phase prodromique.

L'éruption caractéristique survient au niveau du dermatome concerné par la réactivation, dans le territoire cutané correspondant à la racine atteinte.

On observe d'abord un placard rouge, lésions maculeuses érythémateuses, sur lequel s'installe en 24 heures des vésicules à liquide clair, groupées en bouquet, qui confluent quelquefois en bulles polycycliques.

Au 5ème jour après l'éruption les vésicules deviennent érosives, le liquide clair se trouble, s'évacue puis les lésions sèchent.

Au 7ème jour, les lésions deviennent croûteuses puis se dépigmentent, devenant blanchâtres vers le 10ème jour et laissant place à une cicatrice dépigmentée.

L'éruption est monométramérique, la distribution des lésions est unilatérale, et reste limitée au territoire de la racine nerveuse concernée. Néanmoins, l'éruption peut déborder sur un ou plusieurs territoires contigus, sans dépasser la ligne médiane.

L'évolution de la phase aiguë se fait habituellement sur 2 à 3 semaines, avec des poussées successives mais qui restent toujours limitées au même dermatome, il en résulte des lésions d'âges différents, mélangeant ainsi vésicules, pustules et croûtelles sur des placards érythémateux.

Les douleurs quant à elles peuvent persister plusieurs mois voire années, elles sont plutôt intenses, on parle de douleurs post-zostériennes.

1.2.1.6 Localisations et formes topographiques du zona

Le zona peut avoir différentes localisations possibles, la plupart des dermatomes peuvent être concernés.

Selon le ganglion sensitif où a eu lieu la réactivation, la symptomatologie clinique varie beaucoup.

Les différentes formes cliniques selon les localisations sont :

La localisation la plus fréquente est thoracique, *zona intercostal*, elle représente 50 à 60% des cas, en hémi-ceinture dépassant exceptionnellement la ligne centrale.

Le *zona lombaire-sacré*, dans 20% des cas, majoritairement lombaire, moins fréquemment sacré.

Le *zona cervical*, représente 11 à 17% des cas, peut être cervico-occipitale (nuque, cuir chevelu, pavillon de l'oreille), cervico-sus-claviculaire ou cervico-brachiale.

Le *zona lombo-abdominal*, concerne la région inguinale, l'abdomen, et les organes génitaux externes.

Le *zona des membres*.

Le *zona facial* ou *zona crânien*, représente 12 à 21%, plusieurs atteintes possibles,

Quand les signes cutanés par atteinte du ganglion géniculé associé au nerf de Wrisberg, siègent dans la zone du conduit auditif externe, le tympan et la conque du pavillon de l'oreille, on parle de *zona du ganglion géniculé*.

Ce nerf est uniquement sensitif, mais se situe à proximité du nerf V2 moteur, il est donc possible d'observer aussi une paralysie faciale périphérique douloureuse associée à une éruption des deux tiers antérieurs de l'hémi-langue homolatérale, ainsi que, parfois, de troubles cochléo-vestibulaires.

Un *zona bucco-pharyngé*, quand on est en présence d'ulcérations pseudo-membraneuses avec vésicules unilatérales.

Le *zona ophthalmique*, le plus fréquent des zonas crâniens, représente 5 à 10% des cas. Il est plus fréquent chez les sujets âgés et correspond à une réactivation du virus au niveau de la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Le virus étant resté latent dans le ganglion de Gasser.

C'est la forme la plus grave des zonas crâniens, avec la moitié des patients qui présentent des complications directes de type conjonctivites, kératites, uvéites, névrite optique, ou nécrose rétinienne. Il engendre donc un risque de cécité définitive et de perte anatomique de l'œil.

Les complications autres qu'une cécité, peuvent entraîner aussi une altération de la vision pendant plusieurs années après l'éruption, ainsi qu'une paralysie oculomotrice qui est généralement régressive.

La symptomatologie peut varier selon la branche terminale atteinte : la branche lacrymale, la branche naso-ciliaire ou la branche frontale.

1.2.2 Épidémiologie

La prévalence du Zona sur toute une vie est de 25%.

Il atteint 20% de la population française, et sa prévalence peut aller jusqu'à 50% chez des sujets au-delà de 80 ans.

L'incidence rapportée en 2016 par le réseau Sentinelles en France, est de 227 910 cas de zona, soit de 447/100000 habitants.

L'incidence annuelle est donc de 2 à 4 cas /1000 sujets par an, et elle est très faible chez les moins de 20 ans, et plutôt élevée à partir de 65 ans.

Les taux d'incidence confirment que le risque de développement d'un zona se majore avec l'âge.

Le risque de récurrence est faible, aux alentours de 2%.

On n'observe pas de variation significative de l'incidence du zona au cours des années.

Les facteurs de risque qui favorisent la réactivation virale et donc le zona sont :

- Principalement l'âge, le risque augmente d'un ratio de 1,2 tous les 5 ans après l'âge de 65 ans, pour atteindre donc les 50% après 80 ans.

- Le *sexe* et l'*origine ethnique*, il semblerait que l'incidence est plus élevée chez les femmes, et que les sujets ayant une peau noire sont protégés.
- Les *antécédents familiaux*, ainsi que des *événements de vie négatifs*, comme un événement stressant survenant dans les six mois précédents un zona, double le risque par rapport à une population témoin n'ayant pas vécu de stress.
- Tout ce qui peut être *immunosuppresseur* (VIH, cancer, greffes, radiothérapie, Chimiothérapie...).

Néanmoins, 95% des cas de zona déclarés par le réseau Sentinelles surviennent chez des sujets immunocompétents.

1.2.3 Diagnostic

Le diagnostic est principalement clinique !

Habituellement aucun examen paraclinique n'est nécessaire, l'anamnèse et l'examen clinique suffisent au diagnostic.

L'anamnèse recherche un antécédent personnel, ancien ou non, de varicelle. Une éruption caractéristique monométamérique. Ainsi qu'une chronologie typique, avec les douleurs de la phase prodromique puis les placards érythémateux puis les vésicules en bouquet.

Un examen complémentaire n'est nécessaire qu'en cas d'éruption atypique, ou d'incertitude diagnostique.

Dans ces cas, un diagnostic virologique est réalisé avec prélèvement du liquide clair des vésicules, et recherche par réaction ou amplification en chaîne par polymérase (PCR) du virus. D'autres examens s'intéressent à la détection du VZV par PCR dans la salive et le plasma, mais ils restent plus coûteux.

Les diagnostics différentiels sont plus courants pendant la phase prodromique, car les douleurs selon les localisations peuvent faire penser à d'autres pathologies.

Dans la localisation intercostale, la douleur peut imiter une douleur cardiaque typique du syndrome coronarien aigu, ou gastrique type ulcère, ou urologique type colique néphrétique, ou abdominale type appendicite ou cholécystite aiguë.

En cas d'atteinte du cuir chevelu, il faut aussi écarter une maladie de Horton.

Lors de la phase d'état, l'éruption peut être confondue avec d'autres pathologies vésiculeuses, comme l'impétigo ou l'eczéma qui est peu vésiculeux, mais surtout l'herpès.

1.3 Complications

Les principales complications et les plus fréquentes dans le zona sont les douleurs, qui sont présentes aux différents moments de la maladie. On distingue les douleurs aiguës présentes lors de la poussée, et les douleurs chroniques qui durent après, sous formes de névralgies souvent, ce sont les douleurs post-zostériennes.

1.3.1 Les douleurs aiguës

Tout d'abord, il y'a les douleurs lors des prodromes, qui apparaissent dans les 5 jours précédant l'éruption cutanée. Puis les douleurs accompagnant l'éruption.

Ces douleurs sont présentes dans 60 à 90% des cas, elles sont moins fréquentes chez le sujet jeune. Elles sont décrites comme aiguës, en coup de poignard, de type brûlures et/ou démangeaisons, lancinantes. Elles sont fulgurantes, d'allure inflammatoire et peuvent être intermittentes ou constantes. Elles disparaissent généralement lorsque la croûte tombe, en évoluant vers la guérison ou plus fréquemment vers la chronicité en se transformant en douleurs neuropathiques ; ce sont les névralgies post-zostériennes (NPZ).

1.3.2 Les douleurs chroniques : Névralgies Post-Zostériennes.

Les douleurs post-zostériennes (DPZ) sont des douleurs neuropathiques, liées à l'atteinte d'un territoire nerveux.

Elles sont définies le plus souvent en tant que, douleurs qui apparaissent ou persistent au-delà du 3ème mois après le début de l'éruption.

Elles se manifestent sous forme de brûlures, décharges électriques, élancement ou piqûres.

On parle d'allodynie, qui est une douleur intense et parfois prolongée déclenchée par des stimuli mécaniques ou thermiques qui sont normalement indolores. Le simple contact avec un vêtement ou un effleurement avec la main suffit à déclencher ces douleurs ; ce qui conduit le patient à éviter tout contact avec la zone douloureuse.

Leur prévalence est estimée selon une étude parue sur le BMJ Publishing Group en 2013⁵, entre 5 et 30%, mais ce pourcentage dépasse les 30% chez les sujets de plus de 70 ans.

Les principaux facteurs de risque d'apparitions de DPZ sont⁶⁷⁸ :

- *L'âge*, facteur de risque majeur, globalement les sujets de plus de 50 ans ont quinze fois plus de risque de développer une névralgie post-zostérienne que les sujets de moins de 50 ans.
- *La localisation*, une localisation ophtalmique et crânienne en général, augmente le risque de développer des DPZ.
- *La sévérité de la phase aiguë*, une phase aiguë hyperalgique avec brûlures et allodynie, et une éruption sévère avec un grand nombre de lésions, augmentent le risque de développer des DPZ.
- *Les facteurs psychosociaux*, les facteurs de stress et les événements négatifs de la vie augmentent le risque de DPZ.

Les DPZ disparaissent généralement au bout de 6 mois, mais peuvent persister et devenir définitives.

Elles sont donc très invalidantes et insomniantes pour le patient, elles sont donc responsables d'une altération de la qualité de vie. Responsables de complications anxio-dépressives, avec asthénie, amaigrissement, insomnies, ainsi qu'un isolement social et professionnel.

1.3.3 Autres complications du zona

Les complications sont d'autant plus fréquentes chez le sujet immunodéprimé, le nouveau-né et le sujet âgé, et sont extrêmement rares chez l'adulte immunocompétent.

- Les surinfections bactériennes cutanées

Elles sont fréquentes, dues à des lésions de grattage, se manifestent par des impétigos, abcès ou phlegmons.

- Les complications neurologiques

Elles sont rares mais d'une importante gravité. On peut avoir des méningo-encéphalites, des myélites, des parésies et des atteintes motrices dans le territoire du zona qui donnent des paralysies retardées. Ainsi ont été aussi décrits des cas de paralysies de l'hémi-diaphragme secondaires à une atteinte du nerf phrénique.

- Les complications ophtalmiques

En l'absence de traitement il est possible d'observer le plus fréquemment une conjonctivite, une kératite, une uvéite ou plus rarement une névrite.

Elles sont associées aux douleurs intenses liées au zona ophtalmique.

Une perte anatomique plus ou moins partielle de l'œil, ou une cécité réversible au bout de quelques mois, voire définitive peut parfois s'installer dans les formes les plus sévères.

- Les complications vasculaires

Il y a un risque de vasculopathie et d'accidents vasculaires cérébraux liés au VZV. Par un mécanisme de migration du virus le long des artérioles, entraînant des complications vasculaires cérébrales, anévrismales, hémorragiques ou thrombotiques.

- Complications viscérales : pneumonies, hépatites...

1.4 Populations particulières

1.4.1 Zona et immunodépression

D'une part, l'existence d'une pathologie auto-immune ou qui affecte l'immunité d'une façon ou d'une autre, et plus généralement d'une immunosuppression, augmente le ratio de risque de développer un zona de 1,8 et augmente les risques de complications.

D'autre part, lors d'une immunodépression le risque de dissémination du virus est majeure. On peut donc observer une forme bilatérale ou étagée sur plusieurs métamères à la fois.

On observe également plus de formes viscérales, avec dissémination hépatique, pulmonaire ou myélo-encéphalique.

Les immunodépressions sont majoritairement retrouvées dans les cas d'hémopathies malignes (leucémies, lymphomes et leurs traitements), les pathologies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires intestinales...), les malades greffés et/ou sous traitements immunosuppresseurs, les patients VIH au stade SIDA, ainsi que des pathologies qui affaiblissent le système immunitaire telle que le diabète, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'insuffisance rénale.

1.4.2 Zona et patient diabétique

Les patients diabétiques sont particulièrement exposés aux risques infectieux et notamment au zona, qui peut de plus favoriser le déséquilibre du diabète.

Plusieurs études se sont penchées sur l'évolution du risque de zona chez le patient diabétique, ainsi que la variation de ce risque en fonction du type de diabète 1 ou 2.

D'une part, l'étude américaine rétrospective AP Guignard de 2014⁹, a évalué la relation entre le risque de développement d'un zona et le diabète de type 1 ou 2.

L'étude a été réalisée sur quatre cohortes, une de patients diabétiques de type 1, une de diabétiques de type 2 et deux de sujets non diabétiques. En excluant les patients

immunodéprimés, ayant une pathologie rénale ou hépatique, syndromes métaboliques et antécédents de zona avant le diagnostic du diabète de type 1 ou 2. Les sujets ont été classés en plusieurs groupes avec des médianes d'âge croissantes.

L'étude a conclu à une association entre le diabète de type 2 et l'augmentation du risque de développer un zona, qui est plus marquée chez les sujets de plus de 65 ans.

Par ailleurs, pas d'association significative du risque de zona chez les diabétiques de type 1.

D'autres études mettent en évidence cette association entre diabète de type 2 et risque de développer un zona.

D'autre part, une étude rétrospective à partir d'une base de données, sur 5 ans entre 2009 et 2014, concernant des sujets diabétiques et non diabétiques, a eu pour but d'évaluer l'impact du diabète sur le risque et la sévérité du zona développé, mais aussi l'impact du zona sur les complications et la décompensation d'un diabète.

Les auteurs ont conclu que, le diabète augmente de 20% le risque de développer un zona, ce pourcentage augmente avec l'âge et est plus élevé chez les femmes, ainsi que chez les patients avec des comorbidités comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'insuffisance cardiaque.

De même, le zona contribue à la décompensation du diabète chez les sujets diabétiques de l'étude, et majore leur consommation de soins, médicaments et hospitalisations (majoration de la durée et du coût du séjour), et est associé à une augmentation de leur période de convalescence.

L'association des complications zostériennes et des complications du diabète constitue un handicap significatif pour les patients.

La présence d'un diabète se traduit par des douleurs plus sévères et plus impactantes associées au zona.

Les neuropathies diabétiques génèrent des troubles de la sensibilité, auxquelles s'ajoutent les douleurs post-zostériennes, qui peuvent durer des mois voire des années, ce qui peut être très handicapant dans le quotidien du patient diabétique.

Le zona ophtalmique constitue une menace supplémentaire pour le pronostic visuel des patients diabétiques, dont 40% présentent une rétinopathie diabétique¹⁰.

La survenue d'un zona, par sa prise en charge complexe, la rend plus difficile et menace l'équilibre thérapeutique du diabète et ses propres complications, que ce soit lors de la mise en place du traitement de la phase aiguë ou de la phase chronique lors des douleurs post-zostériennes.

1.4.3 Le zona en gériatrie

L'âge est un facteur de risque important dans la survenue du zona et des douleurs post-zostériennes, dans le cadre de l'étude Arizona on a conclu que les douleurs post zostériennes persistaient plus longtemps chez les patients de plus de 70 ans¹¹.

La survenue d'un zona chez la personne âgée, qui est déjà plus vulnérable face aux douleurs post zostériennes, provoque une dégradation plus marquée de l'état général et de la qualité de vie.

Plusieurs paramètres sont à surveiller lors de la survenue d'un zona chez la personne âgée :

- La dégradation de la qualité de vie
- Le risque plus élevé d'événements iatrogènes chez un sujet qui est déjà polymédiqué, avec un risque d'interactions médicamenteuses entre les traitements de prise en charge du zona et les traitements des comorbidités
- Le risque de confusions voire chutes liés aux médicaments à effets centraux utilisés dans la prise en charge des douleurs zostériennes aiguës et chroniques.

Ce risque iatrogène rend la prise en charge des douleurs post-zostériennes plus difficile chez le sujet âgé. Seuls 50% des patients sont soulagés correctement de leurs douleurs, ce qui impacte physiquement psychologiquement et socialement la qualité de vie de ces sujets âgés, et les conduit encore plus vers une perte d'autonomie.

Ainsi l'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement de la population augmentent la morbidité et les soins liés au zona et ses complications chez cette population.

2 Les thérapeutiques du zona et des douleurs post-zostériennes

2.1 Schéma thérapeutique de la prise en charge¹²

Au-delà de la prise en charge particulière (Ophtalmique, Dermato, ORL, Stomato...) selon la localisation du zona, une prise en charge globale et rapide est nécessaire. Elle a pour but d'une part, de baisser la virémie et de contrôler l'infection virale, et d'autre part de traiter les symptômes et soulager le patient que ce soit pendant la poussée aiguë ou les douleurs chroniques.

Les objectifs thérapeutiques d'une prise en charge lors d'un zona sont :

- D'accélérer la cicatrisation des lésions cutanées
- De contrôler la douleur associée à la névrite aiguë et aux névralgies post zostériennes
- Et de réduire l'incidence des complications¹³

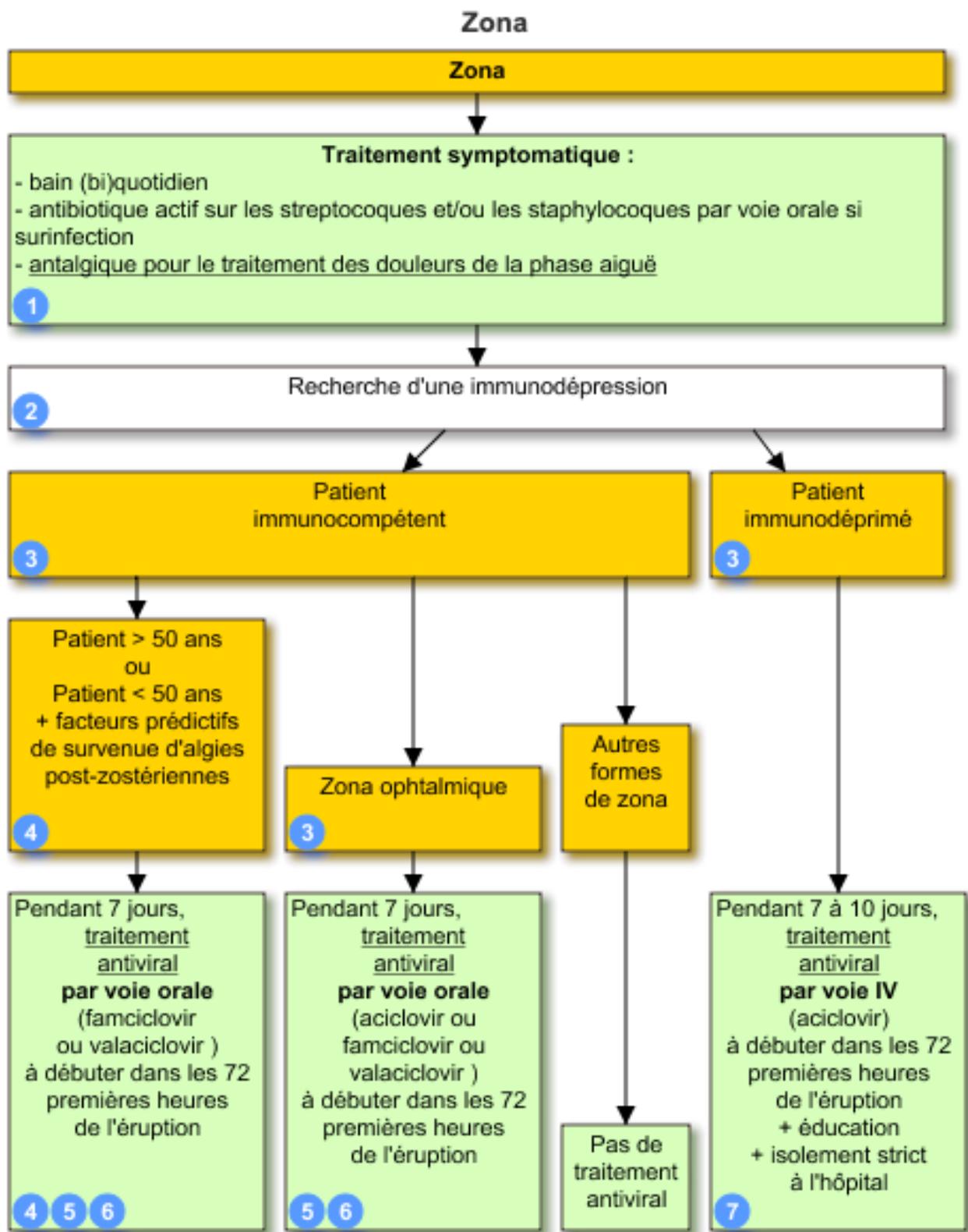


Figure 3 Schéma de la prise en charge thérapeutique du zona

Numéro 1 : Traitement symptomatique

Des bains ou douches (pour éviter une macération) devront être pratiqués avec une base lavante ou un savon sans antiseptique, quotidiennement.

Il n'y a pas d'indication pour les traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux.

Les douleurs de la phase aiguës (moins d'un mois après l'éruption cutanée) sont généralement traitées par des antalgiques de palier II (paracétamol-codéine). Il est possible d'associer l'amitriptyline à un dosage de 25 mg par jour pour augmenter l'effet antalgique.

Les antalgiques de palier III sont parfois proposés en cas de douleurs résistantes.

Numéro 2 : Recherche d'une immunodépression

La recherche d'une immunodépression devra systématiquement être appliquée. En complément, chez le jeune adulte, une sérologie VIH devra être proposée.

Numéro 3 : Examen ophtalmologique

Dans le cas de zona proche des ailes du nez, d'un œdème palpébral gênant à l'ouverture de la paupière, d'une atteinte de l'acuité visuelle, d'hyperhémie conjonctivale et chez l'immunodéprimé, un examen ophtalmologique devra être systématique.

Numéro 4 : Algies post-zostériennes

Les traitements antiviraux per os visent à prévenir la survenue de ces douleurs post-zostériennes, quand ils sont instaurés dans les premières 72h.¹⁴

Numéro 5 : Corticothérapie

Les corticoïdes locaux sont limités au traitement des complications ophtalmiques : kératites immunologiques et uvéites antérieures.

La corticothérapie générale est déconseillée pendant la phase aiguë. De plus, elle n'a pas démontré d'efficacité sur la prévention des douleurs post-zostériennes.

Numéro 6 : Traitement antiviral chez l'immunocompétent

Un traitement oral est à débiter dans les 72h suivant l'apparition de l'éruption afin de contrôler la réplication virale et de prévenir les douleurs post-zostériennes chez les sujets à risque.

Dans ce cas, en première intention, il s'agira de famciclovir 500mg ou valaciclovir 1g, 3 fois par jour.

En cas de prévention des complications d'un zona ophtalmique, il sera administré en première intention de l'aciclovir 800mg, 5 fois par jour ou famciclovir 500 mg 3 fois par jour ou valaciclovir 1g 3 fois par jour.

Numéro 7 : Traitement antiviral chez l'immunodéprimé

Dans ce cas, le traitement antiviral sera à débiter le plus tôt possible et par voie intraveineuse : aciclovir 10 mg/kg toutes les 8h, pendant 7 à 10j.

2.2 Prise en charge de l'infection virale

Le VZV est un virus à ADN, l'utilisation de traitements antiviraux permet de freiner la réplication virale, baisser la charge virale et limiter la destruction nerveuse.

Le traitement de première intention est le Valaciclovir 1g (ZELITREX[®] 500 mg), 3 fois par jour pendant 7 jours.

Deux autres antiviraux ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : l'Aciclovir (ZOVIRAX[®] 800mg) et le Fanciclovir (ORAVIR[®] 500 mg).

2.2.1 Aciclovir

2.2.1.1 Structure

L'aciclovir est un composé nucléosidique c'est-à-dire qu'il possède une base purique/pyrimidique et des nucléosides.

Pour rappel, sur les antiviraux, les modifications chimiques touchent le plus souvent les sucres mais il arrive quelques fois qu'elles touchent les bases.

Pour rappel, nous présenterons les molécules principales :

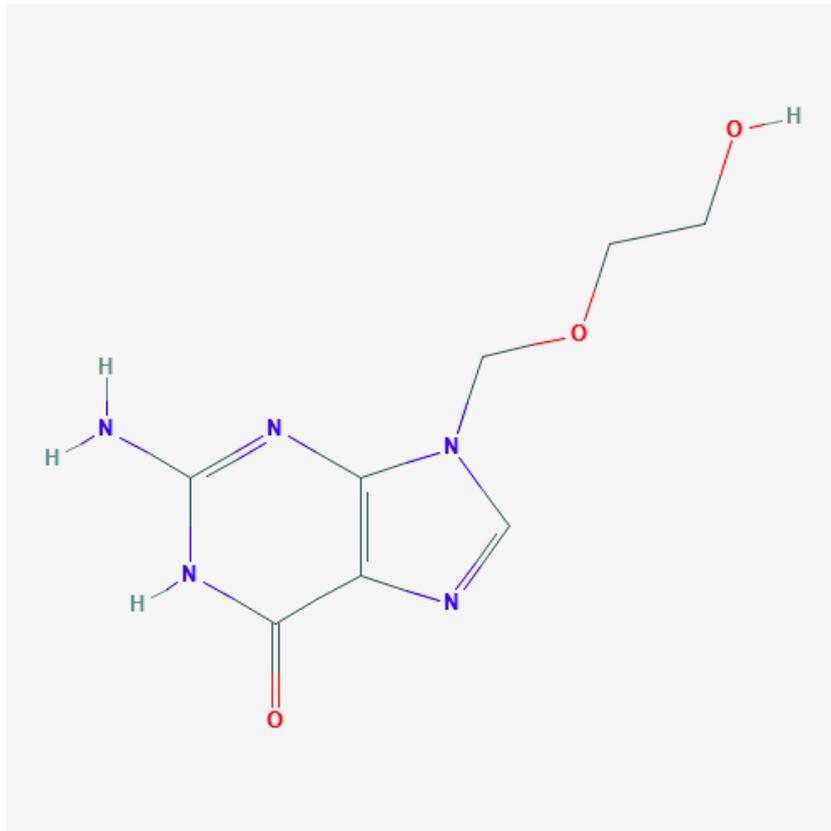


Figure 4 Molécule d'aciclovir¹⁵

L'aciclovir possède une modification sur le sucre ce qui se traduit par un sucre acyclique : c'est une acycloguanosine. On a une hydroxyethoxy-méthyl guanine.

Il possède une faible biodisponibilité, 5,5 fois plus faible que celle du valaciclovir.

2.2.1.2 Mécanisme d'action

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des *herpès simplex virus* (1 et 2) et sur le virus varicelle-zona. Afin d'être efficace, l'aciclovir doit être tri-phosphorylé afin d'inhiber la synthèse de l'acide désoxyribonucléique viral (ADN).

Cette triphosphorylation se fait en 3 étapes :

- Une phosphorylation (pour HSV et VZV) par une thymidine kinase virale (spécifique des cellules infectées par le virus)
- Deux phosphorylations par des kinases cellulaires de l'hôte.

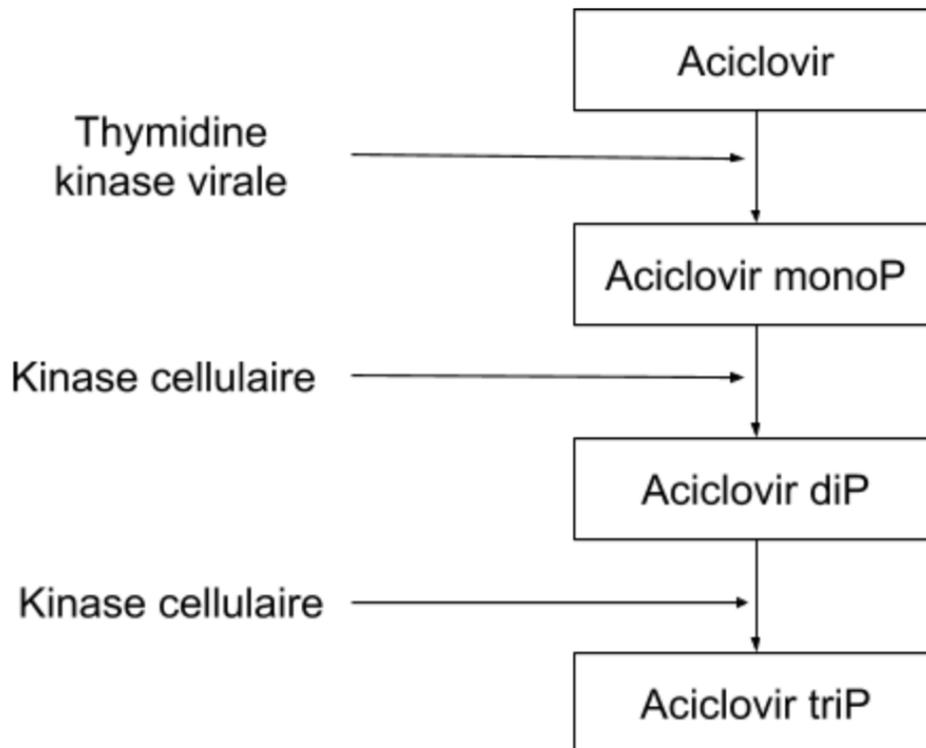


Figure 5 Triphosphorylation de l'aciclovir

Sous sa forme tri-phosphorylée, l'aciclovir devient un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale. Il est alors incorporé dans l'ADN viral, bloque son élongation et en arrête donc la synthèse. Cela arrête alors la réplication virale.

2.2.1.3 Pharmacocinétique

L'absorption de l'aciclovir est partielle au niveau de l'intestin. Sa biodisponibilité per os est faible car seulement 20% est résorbé. De ce fait plusieurs doses seront nécessaires par 24h. La concentration plasmatique maximale est obtenue après 1 à 2h.

Concernant la distribution dans l'organisme, l'aciclovir diffuse dans les tissus tels que le cerveau, les reins, les poumons, le foie mais aussi les sécrétions vaginales et les liquides vésiculaires herpétiques. Il est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33%) donc il ne présente pas d'interaction médicamenteuse impliquant le déplacement de ses sites de liaisons.

La biotransformation est faible puisqu'il est peu métabolisé.

L'élimination de l'aciclovir est rapide. Chez l'adulte, la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique (après administration intraveineuse) est d'environ 3h. La principale voie d'élimination est rénale. La majeure partie de l'aciclovir (deux tiers) sont éliminés sous forme inchangée¹⁶.

2.2.1.4 Indications et posologies

L'aciclovir, connu sous son nom commercial ZOVIRAX® est indiqué de différentes façons en fonction du statut immunitaire du patient. Il existe sous forme orale, intraveineuse ou crème.

Chez un sujet immunodéprimé, il est indiqué en prévention des infections à *Herpes simplex virus (HSV)*, à une posologie de 4x200mg/j. Et en traitement du zona par voie intraveineuse, 10 mg/kg toutes les 8h pendant 7 à 10 jours.

Chez un sujet immunocompétent, il est indiqué pour :

- Les infections cutanées ou muqueuses :

- Traitement des infections herpétiques sévères (surtout en primo infection), en particulier l'herpès génital et les gingivostomatites herpétiques aiguës. Posologie : 5x200mg/j pendant 5 à 10 jours

De par son mécanisme d'action, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents et le malade reste exposé à des récurrences autant qu'avant le traitement.

- Traitement récurrent d'herpès génital. Posologie : 5x200mg/j pendant 5j
 - Prévention des infections à virus *Herpès simplex* chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.
- Les infections ophtalmiques :
- Prévention des récurrences d'infection oculaire à virus Herpès simplex :
 - Kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteurs déclenchant connu
 - Kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an
 - En cas de chirurgie de l'œil
 - Traitement des kératites et kérato-uvéites à virus Herpes simplex
 - Prévention des complications en cas de zona ophtalmique.

Uniquement en milieu hospitalier, il est indiqué, par voie intraveineuse, dans le traitement de l'encéphalite herpétique et traitement de la varicelle chez la femme enceinte. Le traitement de la femme enceinte se fera 5 à 10j avant la délivrance puis l'enfant sera traité pendant (à 10 jours après la naissance).

2.2.1.5 Contre-indications

Toutes les formes d'aciclovir (comprimés, suspensions et poudres pour solutions injectables) sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir, au valaciclovir ou à l'un des excipients.

2.2.1.6 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de l'aciclovir sont :

- Affections du système nerveux : céphalées (très fréquent), sensations ébrieuses (fréquent)
- Affections gastro-intestinales (fréquent) : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- Affections hépatobiliaires (fréquent) : augmentation de la bilirubine (réversible) et des enzymes hépatiques sériques.
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané : prurit (fréquent), éruption cutanée et urticaire (peu fréquent).
- Affection rénale et des voies urinaires : augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine (fréquent), donc nécessite une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

2.2.2 Valaciclovir

2.2.2.1 Structure

Le valaciclovir est un composé nucléosidique c'est-à-dire qu'il possède une base purique/pyrimidique et des nucléosides.

Pour rappel, sur les antiviraux, les modifications chimiques touchent le plus souvent les sucres mais il arrive quelques fois qu'elles touchent les bases.

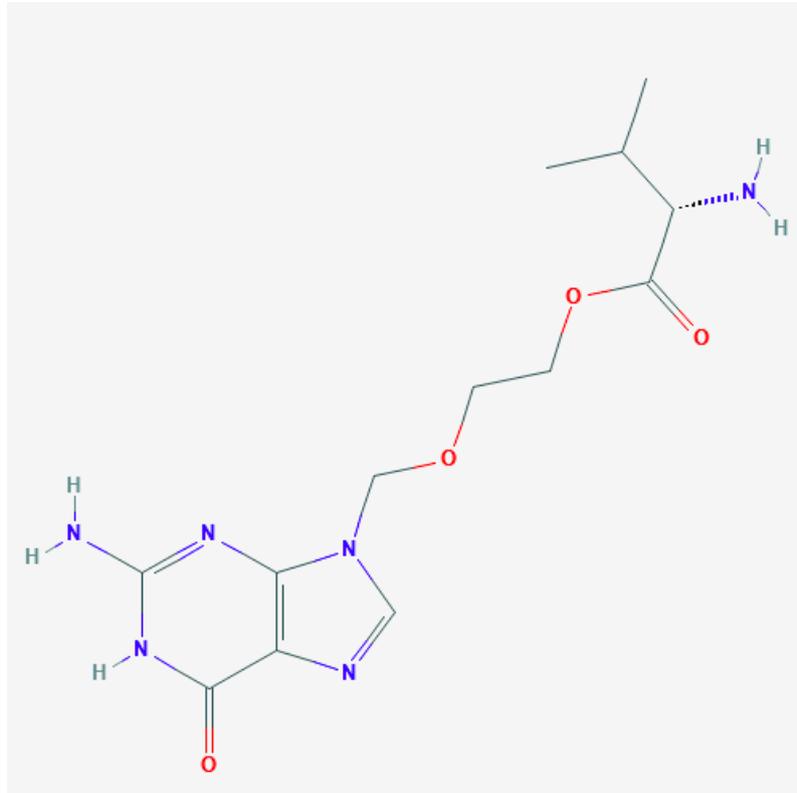


Figure 6 Molécule de valaciclovir

Le valaciclovir est le promédicament de l'aciclovir (c'est à dire que le valaciclovir se métabolise en aciclovir dans l'organisme), il possède un ester de la fonction alcool sous forme de L-valine. Il possède une meilleure biodisponibilité que l'aciclovir.

2.2.2.2 Mécanisme d'action

Le valaciclovir va être rapidement et presque entièrement métabolisé en aciclovir et en valine dans l'organisme par l'hydrolase.

Une fois métabolisé en aciclovir, les étapes suivantes sont les mêmes que dans le mécanisme d'action de l'aciclovir ci-dessus (cascade de phosphorylation jusqu'au blocage de la réplication virale)

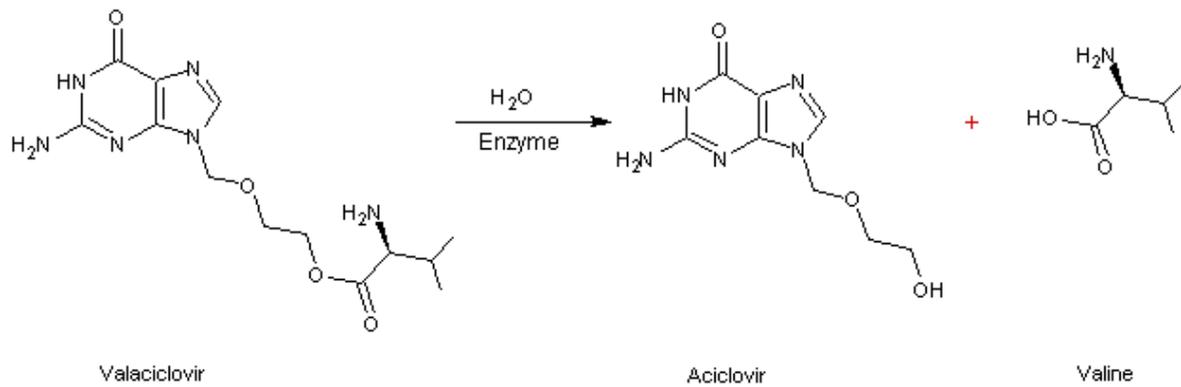


Figure 7 Métabolisation du valaciclovir en aciclovir et valine

2.2.2.3 Pharmacocinétique

Absorption : la biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est supérieure à celle de l'aciclovir en administration per os d'environ 3,3 à 5,5.

L'absorption et la métabolisation du valaciclovir en aciclovir et valine est très rapide et quasiment complète grâce à l'hydrolase. Il faut noter que contrairement à l'aciclovir, la biodisponibilité du valaciclovir n'est pas diminuée par la prise concomitante de nourriture.

Distribution : La liaison du valaciclovir aux protéines plasmatiques est de 15% ce qui est très faible.

Élimination : la principale voie d'élimination du valaciclovir est la voie rénale, principalement sous forme d'aciclovir (moins de 1% de la dose administrée de valaciclovir se retrouve dans les urines). Chez un patient ayant une fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique sera de moins de 3h.

2.2.2.4 Indications et posologies

Le valaciclovir est commercialisé sous le nom de ZELITREX® et se présente sous forme orale, il est indiqué dans les cas suivants :

Infections à virus varicelle-zona (VZV),

- Traitement du zona et zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent, 1g à prendre 3 fois par jour pendant 7 jours.
- Traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée, 1 gramme à prendre 3 fois par jour pendant au moins 7 jours et jusqu'à 2 jours après la formation des croûtes.

Infections à virus *Herpes simplex* (HSV) :

- Traitement et prévention des infections cutanées et muqueuses chez l'adulte et l'adolescent immunocompétent et l'adulte immunodéprimé des :
 - Primo infection d'herpès génital (traitement)
 - Récurrences d'herpès génital (traitement)
 - Récurrences d'herpès génital (prévention)
- Traitement et prévention des infections récurrentes oculaires chez l'adulte et l'adolescent immunocompétent et l'adulte immunodéprimé.

Infections à *Cytomegalovirus* (CMV) : prophylaxie des infections et maladie à CMV après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent.

2.2.2.5 Contre-indications

Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients faisant partie de la composition.

2.2.2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du valaciclovir sont :

- Affections du système nerveux : céphalées (très fréquent), sensations de vertiges (fréquent)
- Affections gastro-intestinales (fréquent) : nausées, vomissements, diarrhées,
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané (fréquent) : prurit, éruption cutanée dont photosensibilité

2.2.3 Famciclovir

2.2.3.1 Structure

Le famciclovir est un composé nucléosidique c'est -à -dire qu'il possède une base purique/pyrimidique et des nucléosides.

Pour rappel, sur les antiviraux, les modifications chimiques touchent le plus souvent les sucres mais il arrive quelques fois qu'elles touchent les bases

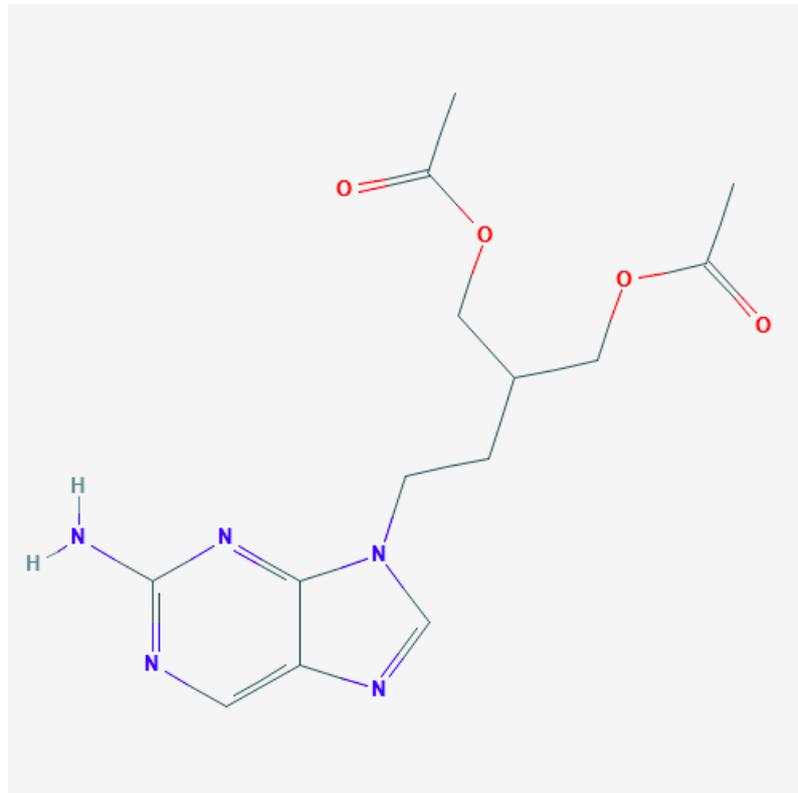


Figure 8 Molécule de famciclovir

Le famciclovir possède une modification sur le sucre : absence de ribose et fonction cétone absente également. Il est le promédicament du penciclovir par hydrolyse de la fonction ester.

2.2.3.2 Mécanisme d'action

Le famciclovir est la prodrogue du penciclovir qui une fois transformée dans l'organisme aura une action sur les virus Herpes simplex, Varicelle-zona, Epstein-Barr et cytomégalovirus.

De même que pour l'aciclovir, le penciclovir sera tri-phosphorylé (d'abord par une thymidine kinase puis par deux kinases cellulaires de l'hôte).

Le dérivé actif obtenu persistera dans la cellule pendant 12h en agissant de la même façon que l'aciclovir triphosphate par inhibition compétitive de l'élongation de l'ADN viral, afin de stopper la réplication virale¹⁷.

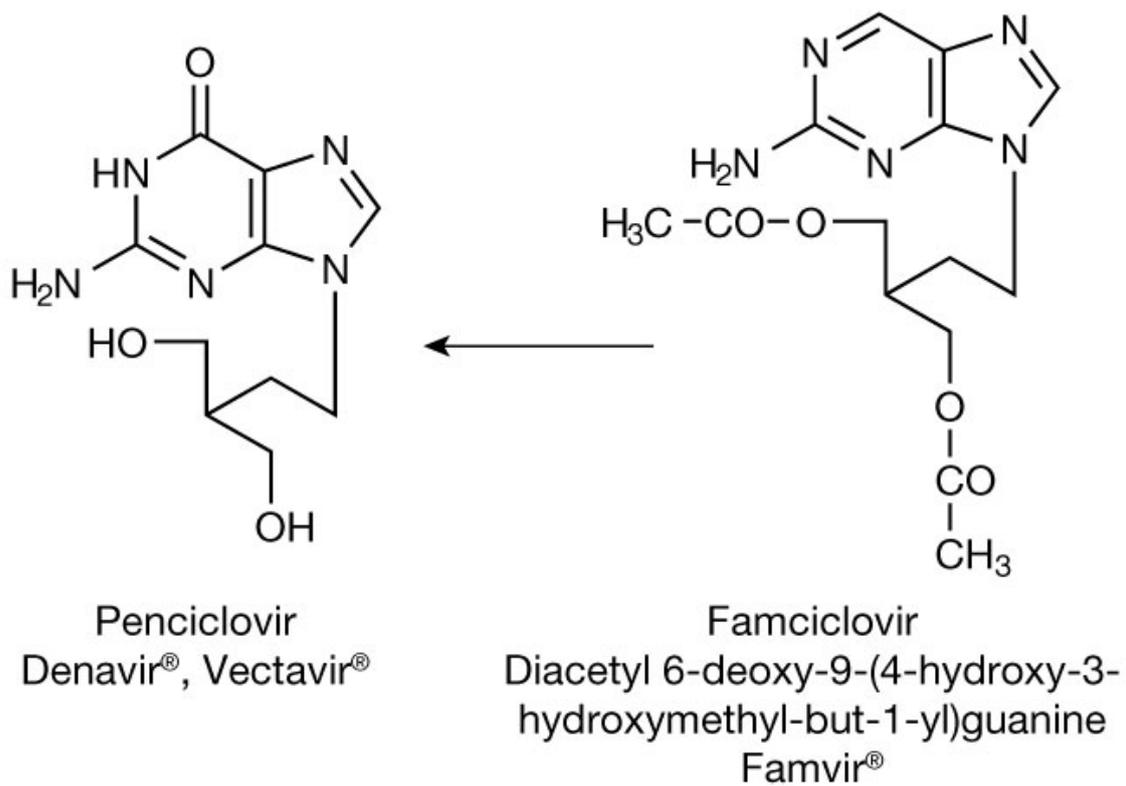


Figure 9 Transformation du famciclovir en penciclovir

2.2.3.3 Pharmacocinétique

Absorption : le famciclovir est absorbé rapidement après l'administration pour être métabolisé en penciclovir. Sa biodisponibilité est alors de 77%. Sa concentration plasmatique maximale survient 45 min après l'administration. Ces données ne sont pas modifiées par la prise concomitante de nourriture.

Distribution : le famciclovir est faiblement lié aux protéines plasmatiques avec un taux de liaison de moins de 20%.

Élimination : le famciclovir est en grande partie éliminé sous forme de penciclovir par voie urinaire¹⁸.

2.2.3.4 Indications

Le famciclovir est commercialisé sous le nom d'ORAVIR[®] et est administré par voie orale, il est indiqué dans les cas suivants¹⁹ :

Infections à virus varicelle-zona (VZV) : 500mg à prendre 3 fois par jour pendant 7 jours.

- Traitement du zona et zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent.
- Traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé.

Infections à virus *Herpes simplex* (HSV), herpès génital :

- Le traitement du premier épisode et des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent.
- Le traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé.
- La prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé.

2.2.3.5 Contre-indications

Hypersensibilité connue au famciclovir, au penciclovir ou à l'un des excipients faisant partie de la composition²⁰.

2.2.3.6 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du famciclovir sont²¹ :

- Affections du système nerveux : céphalées (très fréquent), sensations de vertiges (fréquent), somnolence (fréquent)
- Affections gastro-intestinales (fréquent) : nausées, vomissements
- Affection de la peau et du tissu sous-cutané (fréquent) : prurit, éruption cutanée

2.2.4 FOSCARNET®

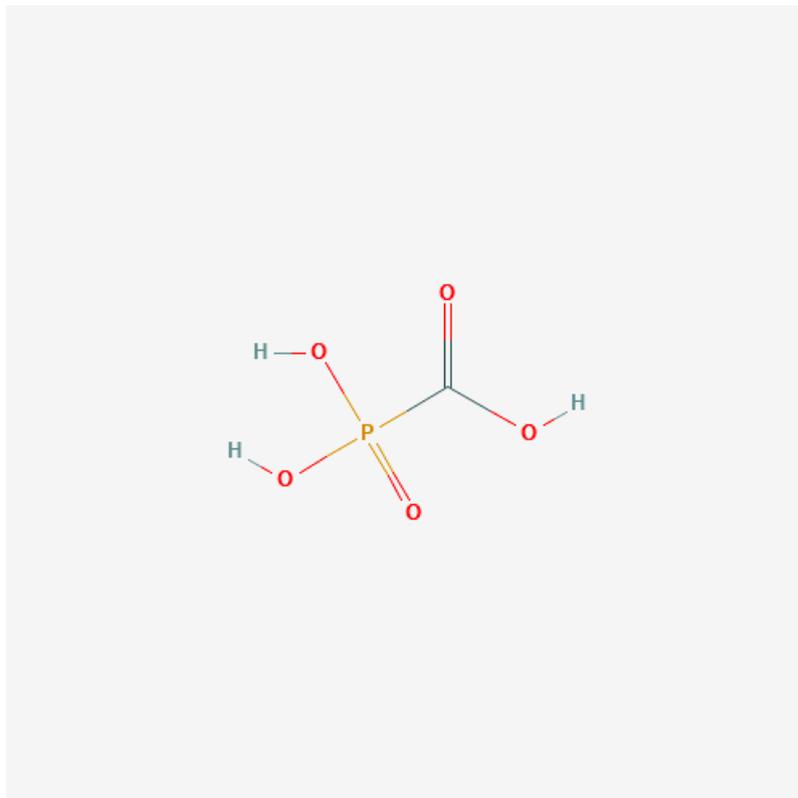


Figure 10 Molécule de FOSCARNET®

Le FOSCARNET® sera utilisé en cas de résistance à l'aciclovir.

Cette résistance, (constitutive ou inductible) a plusieurs provenances possibles. Soit il s'agit d'une mutation de la thymidine kinase virale ou de l'ADN polymérase virale, soit d'une

déficience de la production de thymidine kinase viral, l'affinité pour l'aciclovir diminue alors, Cela reste toutefois une résistance assez rare que l'on rencontre le plus souvent chez les patients immunodéprimés²².

2.3 Traitement symptomatique des douleurs aiguës

2.3.1 Le paracétamol

Le paracétamol est l'antalgique de palier I de première intention. Les spécialités de paracétamol, en France sont le DOLIPRANE[®], EFFERALGAN[®], DAFALGAN[®]...

Il est utilisé pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques dans le zona. Son mécanisme d'action serait lié à l'inhibition de la Cox 3 qui est présente dans le système nerveux central.

2.3.2 L'ibuprofène

L'ibuprofène est également connu sous ses noms de spécialités : ADVIL[®], NUROFEN[®], ANTARENE[®], SPIFEN[®]...

Il fait partie de la classe des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) du groupe des propioniques (dérivé de l'acide arylcarboxylique).

Il a des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, et a aussi une action inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires. Toutes ces propriétés sont liées à une inhibition des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases Cox 1 et 2.

Dans le cas du zona, il peut être utilisé pour traiter des douleurs d'intensité faible à modérée. La posologie sera alors de 400 mg par prise à renouveler toutes les 6 à 8h, la dose maximale journalière est de 1200 mg soit 3 comprimés de 400 mg.

2.3.3 L'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique est également connu sous le nom de spécialités ASPIRINE® et ASPEGIC®.

Dans le cas du zona, il peut être utilisé pour traiter des douleurs d'intensité faible à modérée. Chez l'adulte, la posologie maximale sera de 1g par prise orale sans dépasser 3g/24h.

L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué en cas de maladies ulcéreuses gastroduodénales, maladies ou risques hémorragiques, grossesse au 3eme trimestre.

L'aspirine a des propriétés analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiagrégants plaquettaires et uricosuriques. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénases Cox 1 et 2 impliquées dans la synthèse des prostaglandines²³.

Les effets indésirables ne peuvent être classés par fréquence, il faut retenir que les plus nombreux sont des affections hématologiques et gastro-intestinales de type hémorragiques et affections du système immunitaire de type allergies²⁴.

2.3.4 Le tramadol

Le tramadol est un antalgique opioïde de palier II, connu sous les noms de spécialités suivantes: CONTRAMAL®, TOPALGIC®, ZAMUDOL®, MONOALGIC® ...²⁵

Dans le cadre du zona, il est indiqué dans les douleurs modérées à intenses. Il peut être administré en association avec du paracétamol.

Le tramadol est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à un constituant, insuffisance hépatique grave, insuffisance respiratoire sévère, épilepsie non contrôlée, grossesse, allaitement.

Il s'agit d'un analgésique opioïde faible, considéré comme un antalgique de palier II selon la classification de l'OMS. Il agit en se fixant sur les récepteurs opioïdes de types μ et en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'effet de dépression respiratoire et l'effet toxicomanogène seront moins importants qu'avec la morphine.

La biodisponibilité du tramadol est de 90% et son pic sérique est de 2h après l'absorption orale. Son taux de liaison aux protéines est faible, de l'ordre de 20%. Il est métabolisé par la voie hépatique et est éliminé par voie rénale. Sa demi-vie est de 5 à 7h.

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux communs aux opiacés, céphalées, étourdissements, somnolence, constipation et nausées. Ceci se produit principalement chez les personnes âgées.

2.4 Prise en charge des douleurs post-zostériennes chroniques :

Les recommandations de prise en charge des douleurs post-zostériennes sont principalement basées sur des études de patients présentant des neuropathies liées à un zona mais également à leur état diabétique²⁶.

Lors du traitement de douleurs post-zostériennes, les antalgiques de palier II et les autres morphiniques sont souvent insuffisants, en raison de l'origine neuropathique de la douleur.

Il est alors recommandé d'utiliser des psychotropes à visée antalgiques, ayant l'indication dans les douleurs neuropathiques, comme les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques.

2.4.1 Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques ont des propriétés stimulantes de l'humeur grâce à des mécanismes d'action noradrénergique, sérotoninergique, anticholinergique central et périphérique. Ils ont une absorption digestive rapide et importante, une forte affinité tissulaire et une importante métabolisation hépatique. Ils sont éliminés principalement par la voie urinaire. Leur efficacité sur les douleurs neuropathiques est connue depuis plusieurs années²⁷.

Les antidépresseurs tricycliques possèdent plusieurs indications. Celle qui nous intéresse est le traitement des douleurs post-zostériennes rebelles. Les trois antidépresseurs utilisés dans cette indication sont :

- Amitriptyline aussi connue sous son nom princeps : LAROXYL®;
- Clomipramine aussi connue sous le nom : ANAFRANIL® ;
- Imipramine aussi connue sous le nom : TOFRANIL®.

Ils possèdent une action antalgique retardée de 5 à 10 jours à une dose inférieure à la dose antidépressive. La posologie est en moyenne 40 à 75 mg/j en 1 ou 2 prises par jour. Cette posologie est à atteindre par pallier de 10 à 25 mg.

Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques sont principalement des effets centraux (insomnie, anxiété, confusion...) et des effets atropiniques (bouche sèche, mydriase, constipation...)²⁸.

2.4.2 Les antiépileptiques

Il existe deux antiépileptiques utilisés à ce jour dans la prise en charge des douleurs post-zostériennes.

2.4.2.1 La gabapentine

La gabapentine est un antiépileptique connu sous son nom de spécialité NEURONTIN®.

La gabapentine possède une structure proche de celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui est un neurotransmetteur inhibiteur. Son mécanisme reste mal connu, puisqu'il n'y a pas de liaison aux récepteurs GABA A ou GABA B, mais il agit de façon bénéfique sur les douleurs neuropathiques permanentes et chroniques²⁹.

L'absorption de la gabapentine est de l'ordre de 55% et ne possède pas de liaisons aux protéines plasmatiques. Son élimination se fait dans les urines et sa demi-vie d'élimination est de 5 à 7 heures.

Dans cette indication, la posologie de la gabapentine peut aller jusqu'à 3600 mg/j.

Les effets indésirables les plus fréquents sont d'une part centraux et neuropsychiques (sommolence, sensation vertigineuse, céphalées, trouble de la pensée...) et d'autre part des effets plus généraux (nausées, vomissements, œdèmes périphériques...).

2.4.2.2 La prégabaline

La prégabaline est un antiépileptique commercialisé sous le nom de LYRICA®.

La prégabaline possède des propriétés proches de celle de la gabapentine. C'est un analogue du GABA qui se fixe à une sous-unité des canaux calciques voltage dépendant du système nerveux central.

La prégabaline est absorbée rapidement au niveau digestif. Elle ne se fixe pas aux protéines plasmatiques, et elle est éliminée sous forme inchangée dans les urines, sa demi-vie d'élimination est de 6,3h.

La prégabaline possède une indication pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte, ce qui inclut les douleurs post-zostériennes³⁰. Dans ce cadre-là, la posologie recommandée est de 150 à 600 mg par jour.

Les effets indésirables sont proches de ceux de la gabapentine.

2.4.3 Le VERSATIS®

Le VERSATIS® est un emplâtre médicamenteux à la Lidocaïne (700 mg). Il est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs post-zostériennes chez l'adulte.

VERSATIS® possède un double mode d'action, d'abord pharmacologique avec la diffusion de la lidocaïne qui est une molécule anesthésiante, puis par protection mécanique de l'emplâtre sur la zone hypersensible.

La lidocaïne produit un effet antalgique local en diffusant de façon continue dans la peau. Elle bloque la conduction neuronale par stabilisation des membranes neuronales qui en diminuant l'activité des canaux sodiques entraîne une diminution de l'influx nerveux nocicepteur de la douleur.

Son action est rapide, environ 30 minutes, les emplâtres sont à appliquer sur les zones douloureuses une fois par jour, pendant une période maximale de 12h par 24h, le patient peut placer un maximum de 3 emplâtres en même temps.

Il est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à la molécule ou à un des excipients. Ainsi que chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à un autre anesthésique local de type amide (prilocaine, bupivacaïne, etidocaïne et mépivacaïne). Il ne doit également pas être utilisé sur les peaux lésées ou inflammatoires notamment les lésions actives de zona, les dermites ou des plaies.

VERSATIS® est le seul traitement local à montrer une efficacité significative sur les douleurs contre placebo³¹.

3 La vaccination anti-zostérienne

3.1 Généralités sur la vaccination :

La vaccination consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée de ou similaire à l'agent infectieux, de manière à lui faire produire une réponse immunitaire capable de le protéger contre les aléas de l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences, on parle d'immunoprophylaxie.

Dans le cas du zona, la réponse immunitaire spécifique liée à la primo-infection varicelleuse produit des anticorps mémoires qui rendent l'individu immunisé au VZV, l'immunosénescence liée principalement à l'âge et aux autres facteurs immunosuppresseurs affaiblissent cette immunité et donc la protection de ces anticorps.

Il est donc conseillé de vacciner la population âgée de plus de 50 ans, afin de réduire l'incidence des réactivations du VZV en Zona, et la persistance des névralgies post-zostériennes en cas de réactivation en forme atténuée.

3.2 Vaccin anti-zostérien : ZOSTAVAX®

3.2.1 Développement du ZOSTAVAX®

Il existe un vaccin contre le zona, commercialisé par le laboratoire Merck Sharp & Dohme (MSD), le ZOSTAVAX®.

Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, il contient une souche humaine de VZV développée à partir d'une souche OKA/Merck produit sur des cellules diploïdes humaines (MRC5), dont le titre est d'au moins 19 400 UFP (unité formant plages).

Le ZOSTAVAX® contient la même souche que le vaccin contre la varicelle, a un dosage plus élevé. Puisqu'il est indiqué chez des patients âgés de plus de 50 ans dont la réponse immunitaire est moins performante que des nourrissons.

Il obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 19 mai 2006. Pourtant la section des maladies transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, émet un avis négatif à la recommandation de vaccination large par le vaccin contre le zona.³²

Le manque de certaines données a été à l'origine de cet avis négatif.

En effet, le vaccin était proposé sous sa forme congelée, ce qui rend son utilisation difficile en France, la durée de protection conférée par le vaccin n'était alors pas connue et qu'il n'existe pas de démonstration de la corrélation entre l'immunité sérique obtenue et la protection clinique.

De plus, l'efficacité d'un éventuel rappel à 70 ans n'avait pas été établie et la possibilité que le ZOSTAVAX® ne fasse que retarder la maladie à un âge où elle serait plus intense, avec plus de douleurs post-zostériennes (DPZ) existait ; Aussi, le traitement antiviral précoce administré dans les 48h à 72h permettait de réduire les douleurs de phase aiguë et les DPZ.

En 2013, avec la levée de certaines interrogations, le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre des stratégies actuelles de vaccination de l'adulte.

3.2.2 Valeur de la vaccination par le ZOSTAVAX®

Les recommandations de vaccination de la HAS indiquent le ZOSTAVAX® pour la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les sujets de 50 ans et plus³³.

3.2.3 Les données d'efficacité

Les données d'efficacité pour le vaccin ZOSTAVAX[®] reposent sur 4 études : 2 études de phase III et 2 études de suivi.

Les études de phase III sont les études ZEST (ZOSTAVAX[®] Efficacy and Safety Trial)³⁴ et SPS (Shingles prevention Study)³⁵.

Les études de suivi sont les études STPS (Short-Term persistence substudy)³⁶ et LTPS (Long-term persistence substudy).

3.2.3.1 Etude “ZOSTAVAX[®] Efficacy and Safety Trial”

L'étude ZEST est un essai de phase III contrôlé en double aveugle contre placebo, dans lequel 22439 sujets en 50 et 59 ans ont reçu soit une dose de ZOSTAVAX[®] soit une dose de placebo, puis ont été suivis pour la survenue d'un zona pendant une période médiane de 1,3 ans sur un intervalle de 0 à 2 ans.

L'étude a conclu que l'administration du ZOSTAVAX[®] a significativement réduit l'incidence du zona comparativement au placebo³⁷.

3.2.3.2 Etude Pivot “Shingles Prevention Study”

L'étude pivot du dossier d'enregistrement de ZOSTAVAX[®] est l'étude SPS parue en 2005 dans le *New England Journal of Medicine*³⁸.

3.2.3.2.1 Méthodologie et population étudiée

L'étude est multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Pour être éligibles à cette étude, les sujets devaient présenter des antécédents de varicelle connus ou étant résidant aux USA depuis au moins 30 ans.

L'étude inclut 38546 sujets de plus de 60 ans entre Novembre 1998 et Septembre 2001. Les sujets sont stratifiés par âge : les 60-69 ans et les plus de 70 ans. Le suivi moyen des sujets est 3,13 ans.

Les sujets immunodéprimés ou dans l'incapacité de suivre le protocole sont exclus de l'étude.

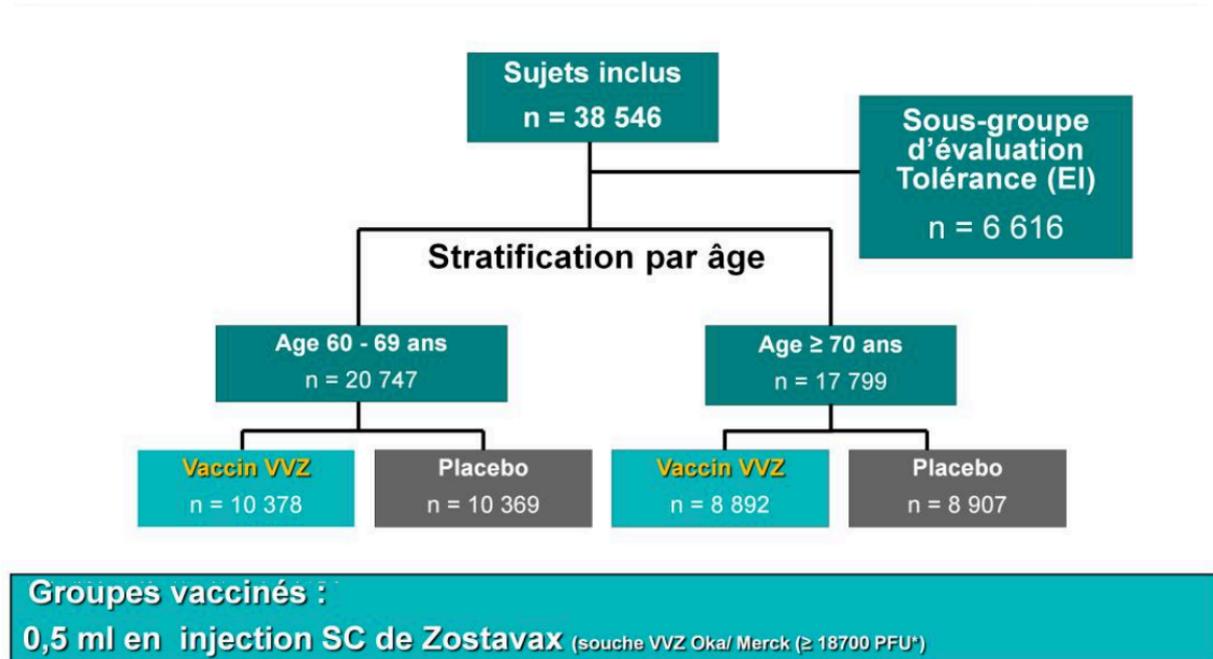


Figure 11 Schéma de randomisation de l'étude SPS

Les groupes vaccinés ont reçu 0,5 mL en injection sous-cutanée de ZOSTAVAX® (souche OKA/Merck (plus de 18700 UFP).

L'Unité Formant Plage est une unité de mesure de la charge antigénique, celle-ci est 14 fois plus importante pour le ZOSTAVAX® que celle du vaccin contre la varicelle.

Le vaccin utilisé pour cette étude était sous sa forme congelée.

3.2.3.2.2 Critère d'efficacité principal

Le critère de jugement principal était l'impact de la maladie due au zona, un score en fonction de la sévérité et de la durée de la douleur totale et de l'inconfort associé au zona dans la population de l'étude. Il s'agit du BOI (Burden of Illness = Impact de la maladie).

Le score BOI est donc un critère de sévérité intégrant à la fois la sévérité, la durée et l'inconfort de la maladie et son incidence sur une période de 6 mois.

Pour chaque patient présentant un zona, "l'aire sous la courbe" définit : le score de sévérité corrélé à la durée de la douleur

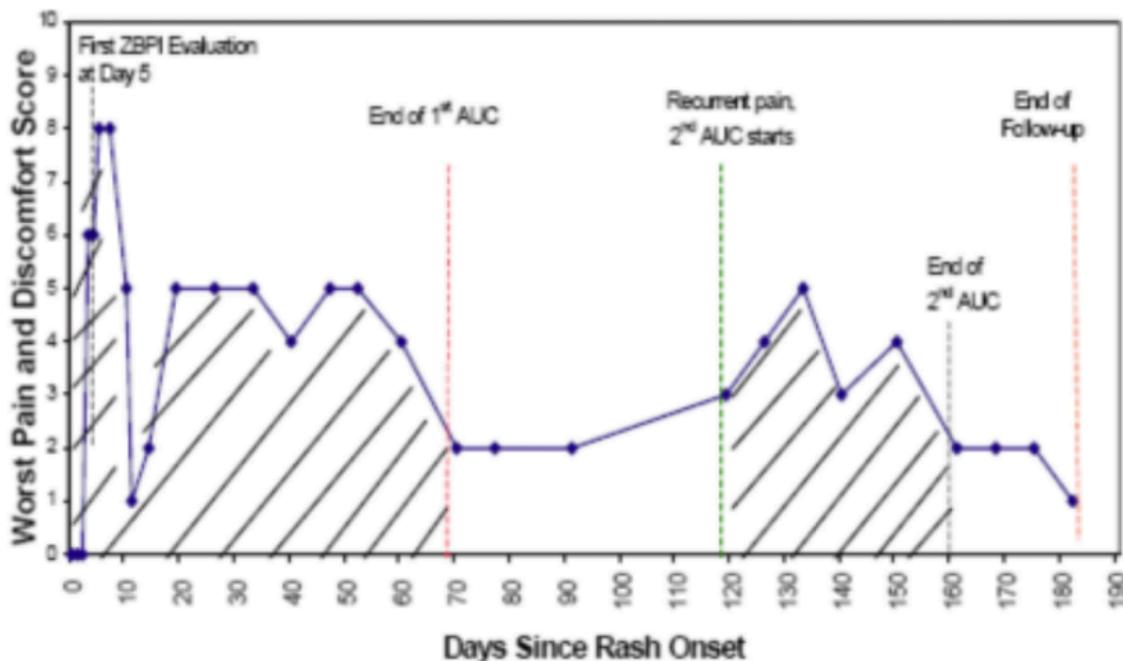


Figure 12 Schéma du score du poids de la maladie

Toutes les douleurs sont prises en compte de J0 à J30

A partir de J30, seuls les scores supérieurs à 3 sont inclus (pas d'interférence au-dessus)

L'élévation de la douleur est systématique à des temps prédéfinis durant les 182 jours de suivi.

Dans un groupe donné (vaccin ou placebo), le score BOI est la somme des scores de sévérité et de la durée de la douleur rapportée au nombre de personnes dans ce groupe (qui correspond à l'incidence)³⁹.

Ce poids de la maladie était mesuré dans cette étude grâce à un questionnaire : le ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory = Inventaire de la douleur brève du Zona).

Le co-critère de jugement principal était l'incidence des douleurs post-zostériennes, définies comme une douleur associée au zona, apparaissant 90 jours après la survenue de l'éruption, cotée 3 ou plus sur une échelle allant de 0 ("absence de douleur") à 10. Ce score est établi de façon régulière pendant au moins six mois après l'éruption.

Le co-critère de jugement principal était les Névralgie Post-Zostériennes (NPZ) définie dans l'étude comme l'apparition ou la persistance d'une douleur associée au zona (score supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 0 à 10) plus de 90 jours après l'apparition du rash.

Un seuil douloureux de 3 est corrélé avec une interférence sur les activités quotidiennes et la qualité de vie.

Le dernier co-critère, secondaire, était l'incidence du zona. Les sujets étaient formés à la reconnaissance des premiers symptômes du zona.

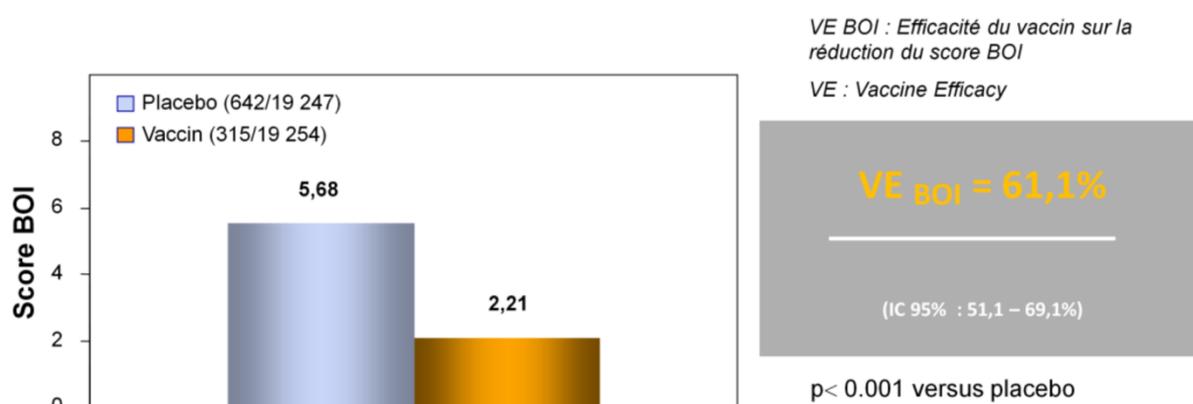
Les cas de zona sont confirmés par PCR (Polymerase Chain Reaction) et/ou culture positive et/ou Comité d'évaluation clinique

La prescription d'un antiviral (famciclovir) et d'un traitement antalgique sera faite dans tous les cas de zona confirmés.

3.2.3.2.3 Résultats d'efficacité

- Sur l'impact de la maladie

Le critère de jugement principal était l'impact de la maladie dû au zona, un score en fonction de la sévérité et de la durée de la douleur totale de l'inconfort associé au zona dans la population de l'étude.



- Score BOI = Incidence x sévérité x durée de la douleur et du handicap associés au zona

Figure 13 Efficacité sur l'impact de la maladie

Le score d'impact du zona a été réduit de façon significative dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

L'efficacité du vaccin sur la réduction du score BOI était de 61,1% (avec un intervalle de confiance de 95% : 51,1 à 69,1).

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité du vaccin lorsque les résultats étaient stratifiés en fonction du sexe ou de l'âge.

- Sur les névralgies post-zostériennes (NPZ)

Les NPZ étaient déterminées comme des douleurs d'un score supérieur à 3 sur une échelle de 0 à 10 pendant au moins 90 jours après le début de l'éruption.

*** NPZ : Douleur (score ≥ 3 sur une échelle de 0 à 10) pendant au moins 90 jours après le début de l'éruption**

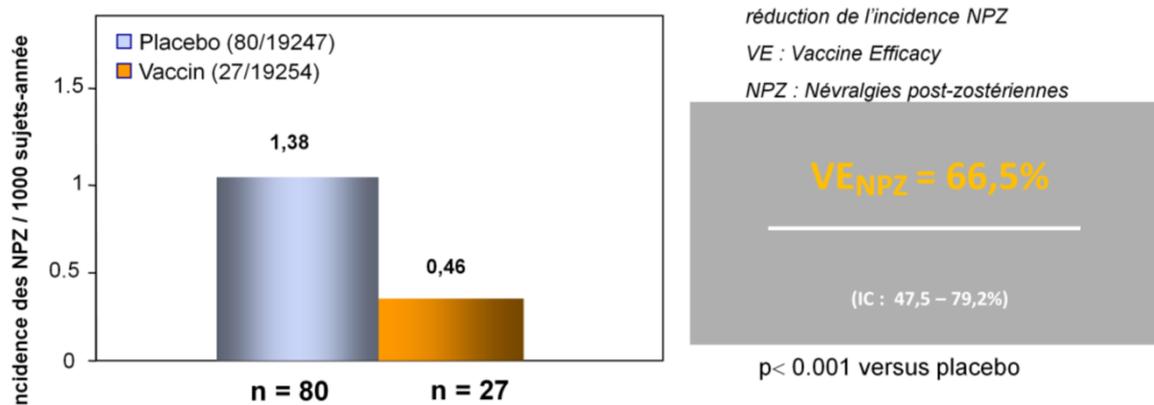


Figure 14 Efficacité sur l'incidence des NPZ*

Les NPZ ont été réduites de façon significative dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

L'efficacité du vaccin sur la réduction des NPZ était de 66,5% (avec un intervalle de confiance de 95% : 47,5 à 79,2%).

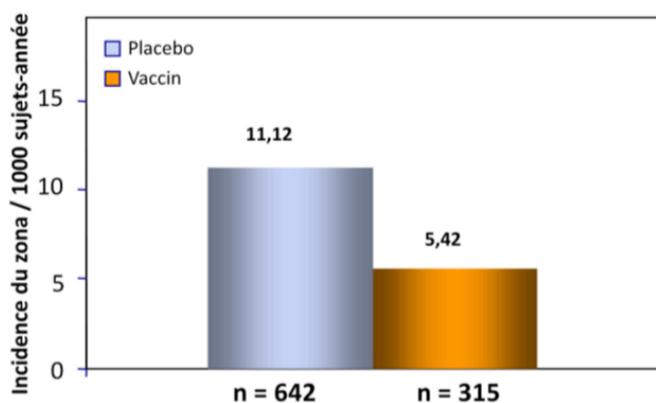
L'efficacité était comparable si les résultats étaient stratifiés par âge ou par sexe.

- Sur l'incidence du zona

L'incidence du zona était déterminée par reconnaissance des premiers symptômes et les cas confirmés par PCR positive et/ou culture positive et/ou Comité d'évaluation clinique.

Définition du zona = PCR +

et/ou Culture + et/ou Comité d'Evaluation Clinique



VE HZ : Efficacité du vaccin sur la réduction de l'incidence du zona

VE : Vaccine Efficacy

HZ : Herpes Zoster (zona)

VE_{HZ} = 51,3%

(IC 95% : 44,2 – 57,6%)

p < 0.001 versus placebo

Figure 15 Incidence sur le zona

L'incidence du zona a été réduite de façon significative dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

L'efficacité du vaccin sur la réduction de l'incidence du zona était de 51,3% (avec un intervalle de confiance de 95% : 44,2 à 57,6%).

Contrairement aux deux critères principaux, l'efficacité n'était pas comparable si les résultats étaient stratifiés par âge ou sexe.

Pour les sujets de 60-69 ans, l'efficacité était de 63,9% (IC 95% : 55,5%-70,9%) contre 37,6% (IC 95% ; 25,0-48,1) (p inférieur ou égale à 0,001) chez les plus de 70 ans, elle était donc plus marquée chez les sujets plus jeunes.

3.2.4 Données de tolérance

3.2.4.1 L'étude SPS

L'étude SPS (Shingles prevention Study) vue précédemment comportait un sous-groupe d'évaluation de la tolérance⁴⁰.

Les sujets inclus, soit 6616 patients, étaient répartis en 2 groupes : 3345 dans le groupe vaccin et 3271 dans le groupe placebo. L'étude a été réalisée dans la totalité sur 22 sites.

Le suivi de tolérance se basait sur deux critères :

- Le renseignement d'une fiche de vaccination (température, symptômes cliniques...) pendant les 42 jours suivant la vaccination.
- Suivi des sujets hospitalisés jusqu'à la fin de l'étude.

- ◆ Au moins un EI grave (n = 38 546) : 1,4% dans chaque groupe
- ◆ Evaluation détaillée (n = 6 616) de J0 à J42

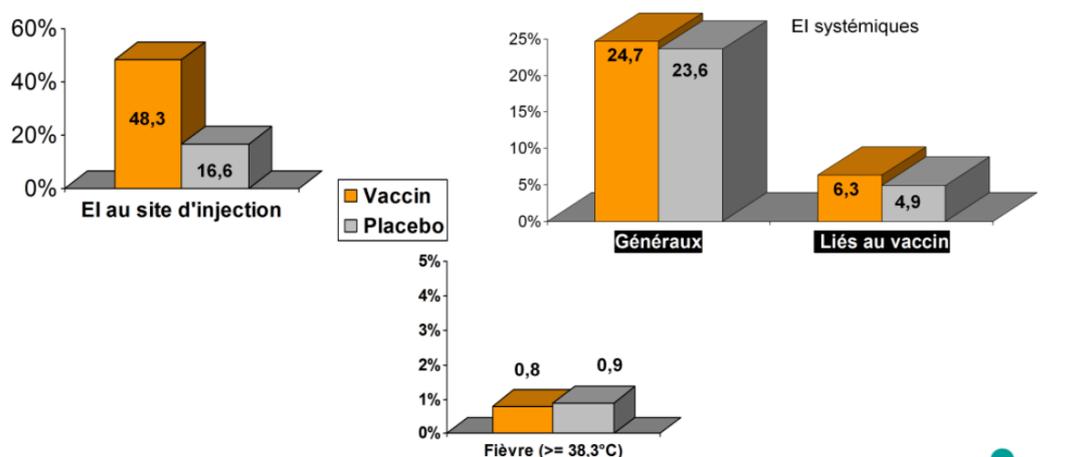


Figure 16 Diagramme des données de tolérance

Dans le sous-groupe d'évaluation de la tolérance, un nombre significativement plus élevé de sujets a présenté au moins un événement indésirable dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo.

Aucun des événements indésirables en relation avec le site d'injection n'a été considéré comme un événement indésirable grave.

3.2.4.2 L'étude P020

L'étude P020 est une étude prospective de phase IV chez les patients âgés de 60 ans et plus. Il s'agit d'une étude de tolérance générale et d'acceptabilité de ZOSTAVAX® chez ces patients-là⁴¹.

L'étude comptait 11980 sujets de plus de 60 ans : 5983 ont reçu ZOSTAVAX® et 5997 ont reçu placebo.

L'objectif principal de l'étude est la proportion de sujet décrivant au moins un effet indésirable grave :

- Durant les 42 premiers jours post-vaccin
- Durant les 182 jours post-vaccination

Les résultats de l'étude "P020" sont les suivants : après l'inoculation, 255 (1,4%) receveurs du vaccin et 254 (1,4%) recevant le placebo ont signalé des événements indésirables graves. Des effets secondaires au site d'injection ont été signalés par 1604 (48%) receveurs du vaccin et 539 (16%) receveurs du placebo dans la sous-étude. Un total de 977 (56,6%) des sujets vaccinés ayant signalé des effets secondaires locaux étaient âgés de 60 à 69 ans, et 627 (39,2%) avaient plus de 70 ans. Après l'inoculation, le zona est survenu chez 7 vaccinés contre 24 recevant le placebo. Le suivi à long terme (moyenne de 3,39 ans) a montré que les taux d'hospitalisation ou de décès ne différaient pas entre les receveurs du vaccin et ceux du placebo.

En conclusion, l'étude "P020" a permis de démontrer qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes vaccin et placebo en termes d'événements indésirables graves.

3.2.4.3 Étude P021

L'étude P021 est une étude de cohorte rétrospective chez les patients de plus de 60 ans. Il s'agit d'une étude observationnelle à grande échelle de tolérance, c'est une étude post-AMM de phase IV⁴².

Le nombre de sujets inclus dans l'étude est de 29010 sujets, tous âgés de 60 ans et plus et ayant reçu une dose de ZOSTAVAX[®].

Une analyse de groupe spécifique a été faite comprenant des sujets de 80 ans et plus, sujets diabétiques, sujets atteints de pathologies cardio-vasculaires ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

L'objectif de l'étude était de recenser les événements cliniques entraînant une hospitalisation ou un passage aux urgences au cours d'une période de 42 jours.

Concernant les résultats, environ 29 000 personnes âgées de plus de 60 ans ont été vaccinées avec le vaccin ZOSTAVAX[®] entre juillet 2006 et novembre 2007.

Sur les 386 comparaisons effectuées pour l'analyse principale, 4 présentaient un risque relatif accru avec une valeur p nominale $\leq 0,05$.

Après l'examen des dossiers médicaux, le moment de ces conditions et procédures s'est avéré être souvent avant la vaccination, et aucune augmentation nette des événements de santé n'a été observée dans la période à risque suivant la vaccination par rapport à plus tard. Les personnes recevant le vaccin contre le zona semblaient être dans leur état de santé optimal au moment de la vaccination, ce qui a conduit à un effet protecteur apparent du vaccin pour certains résultats de santé, en raison de la conception de l'étude.

En conclusion, l'étude "P021" a permis de montrer qu'il n'y avait pas de signal pharmacovigilance y compris chez les patients présentant des maladies chroniques.

3.2.4.4 Tolérance dans la vraie vie

L'étude sur la tolérance "dans la vraie vie" est une étude basée sur huit organismes de protection sociale aux États-Unis (8 MCO : Managed Care Organization) et les base de données de pharmacovigilance aux États-Unis (VSD : Vaccine Safety Datatlink)⁴³.

Cette étude a été conduite sur les années 2007-2008, elle comptait 193083 sujets adultes de plus de 50 ans :

- 6816 (3,5%) : 50-59 ans
- 103410 (53,6%) : 60-69 ans
- 65730 (34,0%) : 70-79 ans
- 17127 (8,9%) : Plus de 80 ans

Aucune augmentation du risque des effets indésirables n'a été observée au cours de l'étude, concernant les événements cérébro-vasculaires, cardiovasculaire, les méningites, les encéphalites, les encéphalopathies et les cas de syndromes de Ramsay-Hunt et de paralysie de Bell (zona du nerf facial VII).

Les auteurs de cette étude ont conclu que les résultats étaient conformes à ceux des études cliniques.

3.2.5 Données sur la durée de protection contre le zona et les NPZ

Pour étudier la persistance à long terme de l'efficacité vaccinale, un sous-groupe de sujets provenant de l'étude SPS a été suivi dans 2 études :

- La Short-term Persistence Substudy,
- La Long-term Persistence substudy.

Les données de la persistance de la protection montrent que l'efficacité vaccinale diminue avec le temps mais persiste près de 10 ans.

3.2.5.1 La Short-term Persistence Substudy (STPS):

La persistance de l'efficacité de ZOSTAVAX® a été étudiée 4 à 7 ans après la vaccination dans le cadre de la STPS, qui a inclus 7 320 sujets préalablement vaccinés par ZOSTAVAX® et 6 950 sujets ayant préalablement reçu un placebo au cours de la SPS (l'âge moyen lors de l'inclusion était de 73,3 ans)

La médiane de la durée de suivi était d'environ 1,2 an (intervalle 1 jour à 2,2 ans).

Au cours de la STPS, le vaccin ZOSTAVAX® a été proposé aux sujets ayant reçu le placebo, date à laquelle ils ont été considérés comme ayant terminé la STPS.

Un contrôle placebo concomitant n'était plus disponible dans la LTPS ; des données provenant du groupe placebo initial ont été utilisées pour estimer l'efficacité du vaccin.

Dans la STPS, il y a eu 84 cas de zona évaluables [8,4 / 1000 personnes-années] dans le groupe ZOSTAVAX® et 95 cas évaluables [14,0 / 1000 personnes-années] dans le groupe placebo.

L'efficacité vaccinale estimée au cours de la période de suivi de la STPS a été de 40 % (IC95 % : [18 % à 56 %]) pour l'incidence du zona, de 60 % (IC95 % : [-10 % à 87 %]) pour l'incidence des NPZ et de 50 % (IC95 % : [14 % à 71 %]) pour le score de sévérité du zona (score SDZ).

L'évaluation s'est faite après 3 ans de suivi, donc à l'âge d'environ 83 ans chez les patients inclus vers 80 ans.

3.2.5.2 La Long-term Persistence substudy (LTPS):

La persistance de l'efficacité du ZOSTAVAX® a été étudiée 7 à 10 ans après la vaccination dans le cadre de la sous-étude de persistance à long terme (LTPS), qui a inclus 6 867 sujets préalablement vaccinés par ZOSTAVAX® (l'âge moyen lors de l'inclusion était de 74,5 ans).

L'évaluation se fait 3 ans après l'inclusion dans la LTPS, soit à un âge d'environ 78 ans.

La médiane de suivi était d'environ 3,9 ans (intervalle d'1 semaine à 4,75 ans).

Dans la LTPS, il y avait 263 cas évaluables de zona signalés parmi 261 patients [10,3/1000 personnes-années]. L'efficacité vaccinale estimée au cours de la période de suivi de la LTPS a été de 21 % (IC 95 % : [11 à 30 %]) pour l'incidence du zona, de 35 % (IC 95 % : [9 à 56 %]) pour l'incidence des NPZ et de 37 % (IC 95 % : [27 à 46 %]) pour le score SDZ.

Conclusion sur la durée de la protection :

Les résultats d'efficacité obtenus à l'issue de la LTPS, 10 ans après la vaccination, chez les patients âgés de 78 ans en moyenne sont comparables à ceux des patients inclus à 80 ans de moyenne dans la SPS et évalués 3 ans après la vaccination.

Ceci suggère que la décroissance de la protection vaccinale reflète davantage l'effet de l'âge des patients vaccinés que celui d'une perte intrinsèque d'efficacité vaccinale avec le temps.

3.3 Le vaccin ZOSTAVAX® :

3.3.1 Indication et posologie

Le ZOSTAVAX® est indiqué dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets âgés de plus de 50 ans.

Toutefois, les recommandations des organismes de santé publique sont de vacciner les personnes entre 65 et 74 ans (la prise en charge par les organismes ne se fait que dans cette tranche d'âge)⁴⁴.

L'injection se fait en intramusculaire ou en sous-cutanée, une dose unique est recommandée, sans dose de rappel.

3.3.2 Contre-indications

Le ZOSTAVAX® est contre indiqué dans les cas suivants⁴⁵ :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin,
- Hypersensibilité à la néomycine,
- Immunodéficience primaire ou acquise (maladie ou/et traitements : HIV, traitement à fortes doses de corticoïdes...),
- Tuberculose active non traitée,
- Grossesse.

3.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Au site d'injection : érythème, douleur à la pression, gonflement, prurit, hématome, induration,
- Généraux : fièvre, céphalées, douleurs de extrémités.

3.4 Nouvelles thérapies préventives :

Un vaccin a été mis au point par le laboratoire GlaxoSmithKline : SHINGRIX®.

Il s'agit d'un vaccin inactivé (recombinant avec adjuvant) mais qui n'est pas encore autorisé en France, il a obtenu une autorisation européenne le 21 Mars 2018⁴⁶.

3.4.1 Efficacité

Son efficacité a été évaluée dans deux études principales menées sur environ 30000 adultes : l'étude ZOE 50⁴⁷ et l'étude ZOE 70⁴⁸, l'une chez des personnes de plus de 50 ans et l'autre chez des personnes de plus de 70 ans, afin d'évaluer l'efficacité clinique chez des adultes en bonne santé.

Le critère principal de ces études était le nombre de personnes ayant développé un zona dans le groupe recevant le vaccin par rapport au groupe recevant le placebo.

Une efficacité globale de 97,2 % chez les patients de 50 ans et plus (IC à 95 % : 93,7 - 99,0 ; $p < 0.001$).

Et une efficacité globale de 91,3 % chez les patients de 70 ans ou plus (IC à 95 % : 86,8 - 94,5 ; $p < 0.001$), avec une efficacité contre les NPZ de 88,8% (IC à 95% : 68,7 - 97,1; $p < 0,001$).

3.4.2 Indication

SHINGRIX[®] est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 50 ans ou plus.

3.4.3 Posologie et administration

L'administration doit être faite par voie intramusculaire uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde.

Le schéma de primovaccination comprend deux doses de 0,5 ml chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard. Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, la seconde dose peut être administrée entre 2 et 6 mois après la première dose⁴⁹.

Néanmoins, la nécessité d'une dose de rappel après la primovaccination n'a pas été établie.

Le vaccin SHINGRIX® n'est pas indiqué dans la prévention de la primo-infection par la varicelle.

3.4.4 Contre-indications

L'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.4.5 Précautions d'emploi

Lors de l'administration de ce vaccin, certaines précautions sont à prendre en compte avant l'injection :

- Conditions de vaccination optimales (salle adaptée, matériel nécessaire en cas de réaction anaphylactique ...)
- Vérifier l'état du patient : pas de fièvre aiguë sévère (si c'est le cas, la vaccination devra être reportée)
- Vérifier que le patient ne souffre pas de thrombocytopénie ou de trouble de la coagulation : il y aurait un risque de saignement lors de l'injection
- Patients avec antécédents de zona ou plusieurs comorbidités : le praticien devra évaluer le bénéfice/risque de la vaccination

Concernant les traitements immunosuppresseurs et les immunodéficiences, il existe des données de tolérance et d'immunogénicité sur un nombre limités de sujets immunodéprimés ayant reçus une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou infectés par le Virus de l'Immunodéficiência Humaine (VIH).

Par ailleurs, l'utilisation de SHINGRIX® chez d'autres types de patients immunodéprimés est encore à l'étude. La réponse immunitaire pouvant être suffisante chez ce type de patients, l'administration de SHINGRIX® sera possible après une analyse bénéfice/risque de la vaccination.

3.4.6 Effets indésirables

Le profil de tolérance est basé sur une analyse groupée des données issues d'études cliniques contrôlées versus placebo chez 5 887 adultes âgés de 50 à 69 ans et chez 8 758 adultes de plus de 70 ans.

Les effets indésirables rapportés sont ceux classés comme étant très fréquents ($\geq 1/10$) :

- Affections du système nerveux : Céphalée...
- Affections gastro-intestinales : Symptômes gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : Myalgies.
- Troubles généraux et réactions au site d'injection : Telles que douleurs, rougeurs, gonflements, fatigue, frissons et/ou fièvre.

La plupart de ces effets étaient de courte durée (durée médiane de 2 à 3 jours).

Il faut noter que la fréquence de survenue des effets indésirables était plus élevée chez les sujets âgés de 50 à 69 ans, en comparaison à la fréquence observée chez les sujets âgés de 70 ans ou plus, surtout pour les effets généraux.

4 Délivrance du vaccin et conseils associés

Le pharmacien a un rôle dans la bonne délivrance du vaccin ZOSTAVAX® ainsi que dans la prise en charge du zona.

4.1 Conduite à tenir face à un patient présentant un zona :

Deux cas de figure peuvent se présenter à l'officine : un patient qui se présente avec des symptômes qui orientent vers un zona, ou un patient muni d'une ordonnance rédigée par son médecin dans le cadre d'un zona diagnostiqué.

4.1.1 Conseils hygiéno-diététiques :

Dans les deux cas, que ce soit face à une demande spontanée ou à une ordonnance, les conseils hygiéno-diététiques seront les mêmes :

- Prendre des douches quotidiennes à l'eau tiède et au savon surgras (les bains sont à éviter car ils entraînent une macération des lésions)
- Appliquer un antiseptique sur les lésions de type chlorhexidine en solution aqueuse afin d'éviter la surinfection.
- Ne pas appliquer de talc, crèmes, gels, pommades ou anesthésiques locaux sans avis médical.
- En cas de fièvre, le paracétamol sera recommandé. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'aspirine sont déconseillés.
- Il est conseillé de porter des vêtements amples pour éviter les frottements sur les lésions et les zones douloureuses.
- Il est conseillé aussi de se couper les ongles pour éviter de léser les vésicules.
- Il est déconseillé de se gratter au niveau de l'éruption.

Ces conseils hygiéno-diététiques sont à prodiguer à tous les patients présentant un zona⁵⁰.

4.1.2 Patient se présentant avec des symptômes de zona :

Lorsqu'un patient se présente avec des symptômes pouvant faire penser à un zona, le pharmacien devra chercher à affiner le diagnostic en posant des questions simples :

- L'âge de la personne (augmentation de la prévalence au-delà de 50 ans).
- La localisation de la douleur.
- Préciser le type de douleur (brûlures, démangeaisons, paresthésies...)
- Présence de douleurs à l'effleurement de la zone
- La durée de l'éruption cutanée.
- Le type de l'éruption cutanée (notamment la présence de vésicules).
- La présence de symptômes généraux type fièvre, asthénie...

Si les réponses à ces questions évoquent un zona, il faudra orienter le patient chez son médecin traitant au plus vite. En effet, la délivrance des antiviraux devra se faire dans les 72h suivant l'éruption pour garantir une plus grande efficacité ainsi que d'éviter ou amoindrir les éventuelles séquelles de la pathologie.”

4.1.3 Patient se présentant avec une ordonnance :

Face à un patient ayant une ordonnance de son médecin traitant pour traiter un zona, il faudra lui rappeler l'importance de l'observance de son traitement pour une meilleure efficacité, les conseils hygiéno-diététiques cités dessus et proposer d'éventuels traitements de conseils associés.

4.1.4 Patient avec une ordonnance de ZOSTAVAX® :

Pour un patient se présentant avec une ordonnance de ZOSTAVAX®, le pharmacien devra s'assurer que le patient n'est plus en phase d'éruption depuis au moins 6 mois, qu'il n'a pas de pathologies d'immunodéficience acquises ou primaires, ni de traitement immunosuppresseur. Le patient ne devra également pas présenter de tuberculose active non traitée. Dans le cas où il s'agit d'une patiente, il faudra s'assurer qu'elle ne soit pas enceinte.

4.2 Neurostimulation électrique transcutanée (TENS)

La TENS est une technique non médicamenteuse qui vise à soulager la douleur grâce à un appareil portable qui émet de petites impulsions électriques indolores et de faible intensité. Ces impulsions arrivent au niveau de la peau par le biais d'électrodes.

Cette technique est indiquée dans le cas de douleurs chroniques de type neuropathiques périphériques telles que le zona, la fibromyalgie, lombosciatalgies...

Le but de la TENS est de renforcer et/ou de rétablir les systèmes naturels de contrôle de la douleur qui ont un effet antalgique par stimulation électrique de certaines fibres nerveuses.

Il existe deux théories pour expliquer l'action analgésique de la TENS, la théorie du "gate-control" et celle de la stimulation de production endogène d'analgésiques naturels. Ces deux mécanismes d'action de la TENS dépendent de la fréquence et de l'intensité du courant électrique utilisé.

La théorie du "gate-control" (dite du portillon) décrite depuis les années 1960⁵¹ repose sur une stimulation grâce à un courant de fréquence élevée (supérieure à 50 Hz) et de faible intensité (seuil atteint lorsque le patient ressent des fourmillements).

Cette stimulation a pour effet de diminuer le signal d'agression envoyé par les nocicepteurs, par inhibition du nerf sensitif segmentaire.

L'effet antalgique est rapide à se mettre en place mais il sera de courte durée⁵²⁵³.

La deuxième théorie repose sur la libération d'endorphines par électrostimulation qui produit un effet antalgique comparable à celui obtenu par la morphine, mécanisme d'action confirmé par une réversibilité après utilisation de la naloxone.

Cette fois il s'agit d'utiliser une faible fréquence (inférieure à 4 Hz) et une intensité élevée, le patient perçoit alors une sensation de contraction et battement musculaire.

Cette fois l'effet antalgique survient moins vite mais est plus durable.

Ce dernier fonctionnement est celui recommandé pour les douleurs chroniques ou diffuses dont font partie les douleurs post-zostériennes⁵⁴⁵⁵.

L'utilisation de la TENS se fait seule ou en complément d'un traitement médicamenteux.

La prise en charge par l'assurance maladie de la TENS s'effectue sur les bases que l'on retrouve dans l'arrêté du 24 Août 2000 (JO du 14 Septembre 2000) et dans l'avis de commission d'évaluation des Produits et prestations du 17 Février 2009 portant sur les appareils de neurostimulation transcutanée.

Il y est stipulé :

- La nécessité de pratiquer une séance test.
- La durée de location de l'appareil de TENS est fixée à 6 mois avec un suivi à 1, 3 et 6 mois.
- Une prescription d'achat de l'appareil à la suite des 6 mois de location.

La prescription des appareils de TENS est réservée aux prescripteurs des centres de traitement de la douleur, elle peut indiquer :

- La location mensuelle de l'appareil, qui est limitée à 6 mois.
- L'achat de l'appareil.
- La prescription des consommables : le gel conducteur et les électrodes (1 paquet de 4 électrodes pour 2 semaines de traitement), il est possible après l'achat de l'appareil d'avoir des prescriptions de consommables seuls.

4.3 Phytothérapie

La phytothérapie est le traitement thérapeutique basé sur les principes actifs naturels et extraits de plantes pour prévenir la maladie, la soulager ou la guérir. Les traitements de phytothérapie peuvent être administrés soit par voie orale sous forme d'infusions, de tisanes ou même de poudre d'extrait de plante sèche, soit par voie externe sous formes de cataplasmes, d'inhalations, de frictions ou de massages⁵⁶.

4.3.1 Le poivre de Cayenne (*Capsicum frutescens*)

Le poivre de Cayenne (*Capsicum frutescens*) est une plante de la famille des Solanacées.

Le principe actif extrait de cette plante est la capsaïcine qui a des propriétés analgésiques, hyperémiantes et anti-prurit⁵⁷.

La propriété qui est utilisée dans le cadre du zona, est l'analgésie locale grâce à l'application de pommades ou d'emplâtres.

La capsaïcine a la capacité de réduire la transmission des messages douloureux en réduisant le stock de substance P des neurones nocicepteurs (neurotransmetteur responsable des stimuli douloureux).

Ceci induit une insensibilisation locale, ainsi l'application de patch à 8% de capsaïcine à montrer une efficacité par rapport à un placebo en réduisant la douleur de 26,6% dès la 2ème semaine⁵⁸.

La capsaïcine peut également être appliquée en pommade ou préparation magistrale, 2 à 3 fois par jour pour obtenir des effets similaires au patch.

Le patient devra veiller à ne pas appliquer de préparation, pommade ou emplâtre à base de capsaïcine sur des vésicules ouvertes, cela pourrait avoir l'effet inverse en causant des brûlures douloureuses.

4.3.2 *Aloe vera*

L'*Aloe vera* ou aloès des Barbades est une plante de la famille des Liliacées.

Le gel d'*Aloe vera* qui est utilisé est constitué par le mucilage des cellules centrales de la plante, il contient de l'eau, des polysaccharides, de l'aloïne, des acides aminés, de stérols, de l'acide salicylique, des vitamines C et E. Il a différentes utilisations, comme en cosmétique ou dans les produits amincissants.

Dans le cadre du zona, il possède des propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires⁵⁹.

Le gel est à appliquer directement sur la zone inflammée et à faire pénétrer délicatement, il faudra laisser agir 30 min afin que tous les éléments présents dans le gel d'*Aloe vera* pénètrent dans la peau, cette opération est à recommencer 2 à 3 fois par jour.

4.3.3 L'échinacée

L'échinacée (*Echinacea angustifolia*) est une plante d'Amérique du nord appartenant à la famille des Astéracées.

Même si parfois la plante est utilisée entière, la racine est la partie la plus utilisée de l'échinacée, elle peut être utilisée en extrait de plante sèche, extrait fluide ou en teinture mère.

L'échinacée est constituée de polysaccharides, d'alcaloïdes, de composés phénoliques et d'alcalamides.

L'échinacée possède des propriétés antivirales, anti-inflammatoires, antalgiques, cicatrisantes mais surtout stimulantes pour le système immunitaire, c'est cette dernière propriété qui est intéressante dans le cadre d'un zona.

La stimulation du système immunitaire se fait à plusieurs niveaux :

- Par action sur les macrophages, en stimulant leur activité⁶⁰, l'induction de leur cytotoxicité⁶¹ et la modulation de la production de cytokines par ces macrophages⁶². La phagocytose des macrophages et des granulocytes est aussi augmentée et la production de prostaglandine E2 est inhibée⁶³.

- Par augmentation du nombre de globules blancs, surtout des Lymphocytes, avec augmentation de la prolifération des cellules lymphoïdes de la rate et de la production d'immunoglobulines M, de cytokines et d'interférons alpha et beta.

L'Échinacée peut être associée à d'autres plantes comme le cyprès ou la propolis afin d'accroître l'effet stimulant du système immunitaire, il faut toutefois noter que son action est à court terme, et peut à long terme entraîner un épuisement de ce dernier.

4.3.4 Le cyprès

Le cyprès (*Cupressus sempervirens*) est un arbre de la famille des Cupressacées dont on utilise la plante, les bourgeons ou les huiles essentielles.

C'est l'utilisation de l'extrait de la plante qui nous intéresse dans le cadre du zona, elle contient des proanthocyanidols, des composés phénoliques et flavonoïdes (acide caféique, acide p-coumarinique, amentoflavone, rutine, quercétine, myricitrine) et des acides diterpéniques. Cela lui confère des propriétés antivirales utiles dans la lutte contre le virus du zona.

4.4 Aromathérapie

L'aromathérapie est l'utilisation médicale de composés aromatiques, les huiles essentielles dans un but médical.

Dans le cas d'un zona, les huiles essentielles que l'on retrouvera auront des propriétés antivirales, anti-inflammatoires et antalgiques, ce qui permettra de détruire le virus et d'apaiser les symptômes du zona.

4.4.1 Premier réflexe

Le premier réflexe sera d'appliquer de l'huile essentielle de Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) sur la zone touchée.

La posologie pour les plus de 6 ans est de 2 gouttes pures, 6 fois par jour jusqu'à disparition. Entre 3 et 6 ans, il faut diluer l'huile essentielle à hauteur de 20% dans une huile végétale avant de l'appliquer.

4.4.2 Action à long terme

Pour renforcer l'action du Niaouli, il faudra utiliser un mélange d'huiles essentielles afin d'obtenir une synergie des molécules pour un effet plus important sur le long terme⁶⁴.

Un mélange d'huiles essentielles fréquemment utilisé :

- 30 gouttes d'huile essentielle de Niaouli
- 30 gouttes d'huile essentielle de Menthe Poivrée
- 30 gouttes d'huile essentielle de *Tea tree*
- 30 gouttes d'huile essentielle d'Eucalyptus citronné
- 120 gouttes de macérât huileux de Millepertuis

Concernant la posologie, il faudra appliquer 4 gouttes du mélange sur la zone douloureuse 8 fois par jour.

Ce mélange peut être utilisé chez les enfants de plus de 6 ans, les adolescents et les adultes, en revanche, il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les enfants de moins de 6 ans.

Pour utiliser ce mélange, les patients asthmatiques et épileptiques devront demander un avis médical selon le stade de leurs pathologies respectives.

De même, l'utilisation est contre-indiquée en cas de maladie hormono-dépendante, d'hypertension ou de problèmes cardio-vasculaires.

4.4.3 Propriétés des huiles utilisées

4.4.3.1 Le Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*)

L'huile essentielle de Niaouli est extraite des rameaux feuillus d'un arbre originaire de Nouvelle-Calédonie, elle est extraite grâce à un procédé de distillation à la vapeur d'eau.

Comme dans le Ravintsara (*Cinnamomum camphora*), elle compte dans sa composition du 1,8-cinéole et de l'alpha terpinéol qui sont deux molécules aux propriétés antivirales puissantes lorsqu'elles sont couplées, cela en fait une huile essentielle efficace pour lutter contre les affections virales cutanées comme le zona.

C'est également un fluidifiant et un expectorant ainsi qu'un cicatrisant utilisé contre les brûlures et les coups de soleil⁶⁵⁶⁶.

L'huile essentielle de Niaouli possède également des propriétés toniques cutanée et va donc protéger et renforcer les structures de la peau, ainsi elle contribue à la régénération du tissu cutané.

4.4.3.2 La Menthe poivrée (*Mentha piperita*)

L'huile essentielle de Menthe poivrée est obtenue par distillation à la vapeur des feuilles de menthe poivrée.

Elle est utilisée depuis l'Antiquité car elle possède des qualités culinaires, parfumantes et médicinales.

En médecine, elle est employée contre l'hypotension mais surtout contre les troubles digestifs, elle a également des propriétés aseptisantes, bactéricides et anti-inflammatoires (par inhibition de la prostaglandines E2)⁶⁷. Dans le cadre d'un zona, elle est utilisée pour calmer la douleur et la sensation de brûlure ressenties par le patient, c'est le menthol contenu dans l'huile essentiel de Menthe poivrée qui a un effet antalgique, dû à la sensation de fraîcheur qu'il crée, cette sensation de froid calme également les démangeaisons⁶⁸.

4.4.3.3 Le Tea Tree, Arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*)

L'huile essentielle de *Tea tree* est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des rameaux de coupe de l'arbre à thé.

L'huile essentielle de *Tea tree* a des propriétés anti-infectieuses, antimycosiques et immunostimulantes, elle contient du terpinen-4-ol qui est un alcool monoterpénique qui booste les défenses immunitaires en augmentant l'activité des globules blancs.

4.4.3.4 L'Eucalyptus Citronné (*Corymbia citriodora*)

L'huile essentielle d'eucalyptus citronné est extraite des rameaux feuillus de la plante par distillation à la vapeur d'eau.

Elle a des propriétés anti-inflammatoires grâce à sa teneur en citronellal, un aldéhyde monoterpénique qui module la réaction inflammatoire.

Elle a également des propriétés antalgiques qui permettent de soulager les douleurs liées au zona.

4.4.3.5 Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'huile végétale de Millepertuis a un double rôle dans le cas du zona : il régénère la peau d'un côté et diminue l'inflammation de l'autre.

Lorsque la peau est fragilisée par le zona et les démangeaisons, le macérât huileux de millepertuis a des propriétés régénératives, réparatrices et protectrices de la peau.

Il a également des propriétés anti-inflammatoires qui s'additionnent à celles des huiles essentielles.

4.5 Homéopathie

Le pharmacien peut proposer, lorsqu'un patient se présente avec un zona, un traitement homéopathique qui pourra être utilisé dans les différentes phases du zona (prévention, éruption et douleurs post-zostériennes)⁶⁹⁷⁰.

4.5.1 Début des symptômes

Lors de l'apparition des premiers symptômes et quelque soit l'état des vésicules, une dose de *Vaccinotoxinum* 9CH devra être prise, puis une trentaine de minutes après, une dose d'*Hypericum perforatum* 15CH devra être administrée.

4.5.2 Pendant l'éruption

Pendant la phase éruptive, le traitement de base sera *Hypericum perforatum* 15CH à raison de 5 Granules 3 fois par jour, à compléter avec d'autres souches parmi les suivantes, en fonction de l'éruption et du type de vésicules à raison de 3 granules toutes les 2h à espacer dès amélioration :

- *Ranunculus bulbosus* 5CH pour traiter les vésicules primaires.
- *Toxicodendron* 5CH pour de petites vésicules.
- *Arsenicum album* 5CH lors de douleurs brûlantes qui sont soulagées par la chaleur.
- *Cantharis* 5CH pour les grosses vésicules douloureuses et purulentes.
- *Mezereum* 7CH pour des vésicules croûteuses.

4.5.3 Après l'éruption

Pendant la phase suivant l'éruption, les douleurs post-zostériennes de types névralgies pourront être traitées par différentes souches en fonction de la douleur à raison de 5 granules 2 fois par jour :

- *Arsenicum album* 9 à 15 CH lors de douleurs brûlantes qui sont soulagées par la chaleur
- *Ranunculus bulbosus* 5CH lors de névralgies post-zostériennes, brûlantes, aggravées par l'effleurement.
- *Phosphorus* 9 à 15 CH pour toutes brûlures qui seraient soulagées par le froid.
- *Kalmia latifolia* 9 à 15 CH lors de douleurs intenses et de courte durée sur le trajet d'un nerf
- *Hypericum perforatum* 9 à 15 CH lors de douleurs réveillées par le contact du trajet du nerf.
- *Mezereum* 9 à 15 CH lors de fortes douleurs présentant des sensations de brûlures aggravées par la chaleur.
- *Magnesia phosphorica* 9CH dans le cas de fortes douleurs névralgiques.
- *Vaccinotoxinum* 9CH pour son effet antalgique sur les névralgies.

Il faut noter que dans le cas de zona compliqué, le patient pourra continuer à prendre une dose de *Vaccinotoxinum* 9 CH une fois par semaine pendant deux mois afin d'éviter les complications, il est actif autant sur la phase aiguë de la maladie que sur la phase chronique.

4.5.4 Cas particulier du zona ophtalmique

Dans le cas d'un zona ophtalmique, on propose en complément des thérapeutiques conventionnelles le *Prunus spinosa* en 7 ou 9 CH, à prendre 3 granules 3 fois par jour. Il est aussi indiqué dans les névralgies de la face et douleurs liées au zona ophtalmique.

L'homéopathie doit être présentée au patient comme un traitement associé et non comme un traitement unique, elle peut être proposée en accompagnement de l'allopathie notamment chez les femmes enceintes et enfants chez qui il est difficile d'administrer certains traitements.

4.6 Oligothérapie

L'oligothérapie est une utilisation thérapeutique des oligo-éléments, en les utilisant à des dosages physiologiques catalytiques sous forme ionisée donc liquide.

Le rôle de l'oligothérapie n'est pas de combler des carences mais de relancer les blocages de l'organisme, on cherche à retrouver un équilibre physiologique par l'administration d'oligo-éléments catalyseurs en faible quantité.

En pratique, l'administration se fait en sublingual en gardant la solution d'oligo-élément dans la bouche pendant quelques minutes, cela permet aux principes actifs de passer dans le sang plus rapidement et sans effet de premier passage hépatique⁷¹.

Dans le cadre d'un zona, l'oligothérapie peut être utilisée pour stimuler les défenses immunitaires de l'organisme.

Durant la phase d'attaque, le patient peut prendre du cuivre trois fois par jour pendant 5 jours⁷².

Puis pour le traitement de la phase chronique, il devra prendre une dose de mélange des trois oligo-éléments Cuivre-Or-Argent une fois par jour pendant 2 mois⁷³.

Conclusion

L'immunité cellulaire est prédominante dans l'expression et l'évolution clinique de la primo-infection avec le virus varicelle-zona (varicelle) ou de sa réactivation (zona). Une réduction de l'immunité cellulaire (par exemple avec l'âge) peut se traduire par la survenue d'un zona et ses complications douloureuses. L'immunisation au moyen d'un vaccin vivant atténué contre le zona permet de relancer l'immunité cellulaire spécifique et de maintenir ce virus à l'état latent.

Les différentes études autour du ZOSTAVAX[®], ont permis de montrer qu'il est efficace chez les patients de la tranche d'âge des recommandations. Son efficacité porte sur l'impact de la maladie, l'incidence des névralgies post-zostériennes et sur l'incidence des formes sévères. Ceci participe grandement à la conservation de la qualité de vie chez ces patients. Pour résumer grâce au ZOSTAVAX[®], un zona sur deux est évité, deux patients sur trois ne présentent pas de névralgies post-zostériennes à la suite d'un zona et trois patients sur quatre ne développent pas une forme sévère.

Si la proposition de se faire vacciner fait partie de la mission du médecin, le pharmacien peut tout de même avoir un rôle d'information auprès du patient se présentant avec un zona. Il aura également la mission de l'accompagner lors de la délivrance du vaccin afin de garantir la sécurité du patient et la bonne conservation en attendant le rendez-vous chez le médecin. En cas de zona avéré, le pharmacien a également la possibilité d'accompagner le patient grâce aux conseils officinaux. Il a la possibilité de conseiller avec plusieurs types de thérapies comme l'aromathérapie, l'homéopathie, la phytothérapie... Ces thérapeutiques peuvent être proposés au patient en traitement unique ou en accompagnement d'un traitement allopathique.

Depuis le 1er mars 2019, la vaccination fait partie des missions facultatives pouvant être exercées par les pharmaciens d'officine sur l'ensemble du territoire et ne concernait jusqu'il y a peu de temps la vaccination antigrippale. Suite à la pandémie de la COVID-19, les pharmaciens se sont vu confier comme nouvelle mission, la vaccination contre cette pathologie. En vue de soulager la prise en charge des patients dans les cabinets médicaux, ces missions

devraient continuer à croître en officine et permettre aux pharmaciens de prendre en charge la vaccination des pathologies tel que le zona.

Bibliographie

- ¹ MSD Vaccins: document de formation, module Zona et Nevralgies post Zosterienne Avril 2017
- ² E. Pilly ECN Pilly UE6 N°164 infections à herpès virus du sujet immunocompétent
- ³ Infectiologie.com
- ⁴ portofolioforphysiotherapy.com
- ⁵ Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 1 juin 2014;4(6):e004833.
- ⁶ Dworkin RH , Schmader K The Epidemiology and Natural History of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia In Watson CPN Gershon AA, eds Pain Research and clinical management 11 edition Amsterdam Elsevier Science BV 2001 N/A ; 39-64
- ⁷ Dworkin RH et al. Epidemiology an natural history of herpes zoster and psot-herpetic neuralgia. *Pain Res Clin Management* 2001; 11 : 39-64
- ⁸ Lasserre A et al. Herpes Zoster : Family history and psychological stress : cvase-control study *J Clin Virol* 010 ; 55 ; 153-157
- ⁹ A. P. Guignard, M. Greenberg, C. Lu, D. Rosillon, and V. Vannappagari Risk of herpes zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997–2006 ; 2014; 42(4): 729–735.
- ¹⁰ <https://www.provisu.ch/fr/maladies-les-plus-frequentes/retinopathie-diabetique.html>
- ¹¹ Duracinsky M, Paccalin M, Gavazzi G, El Kebir S, Gaillat J, Strady C, et al ARIZONA study: is the risk post-herpetic neuralgia and its burden increased in the most elderly patient? *BMC Infect Dis*. 2014; 14:529
- ¹² Vidal Recos <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/zona-1473.html#prise-en-charge>
- ¹³ Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Eng J Med* 2002;347:340-6.
- ¹⁴ (Grades des recommandations de l'Agence Nationale de l'Accréditation de l'Évaluation en Santé - Guide d'analyse de la littérature et gradation, janvier 2000)

-
- ¹⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398513#section=2D-Structure>
- ¹⁶ Résumé des Caractéristiques du Produit Aciclovir
- ¹⁷ Article Vidal sur la substance active Famciclovir
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/famciclovir-15497.html>
- ¹⁸ Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ORAVIR[®] Rubrique 5-2 Propriétés pharmacocinétiques
- ¹⁹ Avis de commission de la transparence de l'ORAVIR[®] datant du 16 décembre 2015
- ²⁰ Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ORAVIR[®] Rubrique 4.3 Contre-indications
- ²¹ Vidal – Fiche d'information patient sur la gamme ORAVIR[®] Rubrique Effet indésirable du médicament ORAVIR[®]
- ²² Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie – Rubrique Aciclovir
- ²³ Dorosz Ph., Vital Durand D., Le Jeune C. Guide pratique des médicaments 37^{ème} Edition - 2018 p10-11 Analgésiques périphériques : Aspirine et salicylés
- ²⁴ Vidal – Fiche d'information patient sur l'ASPIRINE[®] Rubrique Effet indésirable du médicament ASPIRINE[®]
- ²⁵ Dorosz Ph., Vital Durand D., Le Jeune C. Guide pratique des médicaments 37^{ème} Edition - 2018 p16-17 Analgésiques opioïdes faibles : Tramadol
- ²⁶ Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. Pain 2007;132:237-51
- ²⁷ Jeon YH. Herpes Zoster and postherpetic Neuralgia : Practical Consideration for Prevention and Treatment. Korean J Pain. juill 2015; 28(3):177-84
- ²⁸ Dorosz Ph., Vital Durand D., Le Jeune C. Guide pratique des médicaments 37^{ème} Edition - 2018 p1604 – Antidépresseurs : imipraminiques tricycliques ou apparentés
- ²⁹ Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 27 avr 2014;(4):CD007938.
- ³⁰ Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 8 juill 2009;(3):CD007076.

-
- ³¹ Haslam C., NURMIKKO T., Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. Clin Interv Aging. mars 2008;3(1):111-20
- ³² AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES Relatif au vaccin contre le zona (séances du 22 septembre et du 05 décembre 2006)
- ³³ HCSP. Avis relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin ZOSTAVAX®
- ³⁴ Schmader KE, Myron JL, Gnannjr JW, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50 – 59 Years. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):922-8. Epub 2012 Jan 30
- ³⁵ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older Adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84
- ³⁶ Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 24, 2012
- ³⁷ <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
- ³⁸ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older Adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84
- ³⁹ Rapport d'étude P004, appendice 3,9,1 ; 1979-80
- ⁴⁰ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older Adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84)
- ⁴¹ Simberkoff MS. Safety of herpes zoster vaccine in the Shingles Prevention Study ; a randomized trial. Ann Intern Med. 2010 ; 152:545-554
- ⁴² Baxter R et al. Safety of ZOSTAVAX ; a cohort study in a managed care organization. Vaccine 2012 ; 30 : 6636-6641
- ⁴³ Tseng HF et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort : a vaccine safety datalink study. Journal Int Med 2012 ; 271 : 510-520
- ⁴⁴ Commission de la transparence de ZOSTAVAX du 15 Octobre 2014
- ⁴⁵ Dorosz Ph., Vital Durand D., Le Jeune C. Guide pratique des médicaments 37^{ème} Edition - 2018 p1753 Vaccin Antizona

-
- ⁴⁶ Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. *Drugs Aging*. October 2018
- ⁴⁷ Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. May 2015
- ⁴⁸ Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. September 2016
- ⁴⁹ <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/567-shingrix>
- ⁵⁰ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/zona/bons-reflexes-cas-faut-consulter>
- ⁵¹ R Melzack, P D Wall Pain mechanisms: a new theory 1965 Nov 19;150(3699):971-9
- ⁵² http://anesthesie-foch.org/wp-content/uploads/2016/10/tens_15.pdf
- ⁵³ http://www.antalvite.fr/pdf/La_neurostimulation_electrique_transcutanee.pdf
- ⁵⁴ http://anesthesie-foch.org/wp-content/uploads/2016/10/tens_15.pdf
- ⁵⁵ http://www.antalvite.fr/pdf/La_neurostimulation_electrique_transcutanee.pdf
- ⁵⁶ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phytothérapie>
- ⁵⁷ <https://www.creapharma.ch/piment.htm>
- ⁵⁸ Mankowski C., and al. Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: the ASCEND study. NCBI. Le 21 avril 2017. doi: 10.1186/s12883-017-0836-z.
- ⁵⁹ Benson KF, Newman RA, Jensen GS. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and skin regenerative properties of an Aloe vera-based extract of Nerium oleander leaves (nae-8(®)). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 May 6;8:239-48. doi: 10.2147/CCID.S79871. eCollection 2015.
- ⁶⁰ Luetzig B, Steinmüller C, Gifford GE, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea. *J Natl Cancer Inst*. 1989 May 3;81(9):669-75.
- ⁶¹ Stimpel M, Proksch A, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant Echinacea purpurea. *Infect Immun*. 1984 Dec;46(3):845-9.

⁶² Todd DA, Gullledge TV, Britton ER, Oberhofer M, Leyte-Lugo M, Moody AN, Shymanovich T, Grubbs LF, Juzumaite M, Graf TN, Oberlies NH, Faeth SH, Laster SM, Cech NB. Ethanollic Echinacea purpurea Extracts Contain a Mixture of Cytokine-Suppressive and Cytokine-Inducing Compounds, Including Some That Originate from Endophytic Bacteria. PLoS One. 2015 May 1;10(5):e0124276. doi: 10.1371/journal.pone.0124276. eCollection 2015.

⁶³ LaLone CA, Hammer KDP, Wu L, et al. Echinacea Species and Alkamides Inhibit Prostaglandin E2 Production in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. Journal of agricultural and food chemistry. 2007;55(18):7314-7322. doi:10.1021/jf063711a.

⁶⁴ <https://www.compagnie-des-sens.fr/zona-huiles-essentielles/>

⁶⁵ Goeb Philippe - PESONI Didier ; Huiles essentielles, Guide d'utilisation, Edition Ravintsara 2009

⁶⁶ Fabienne Millet, Le guide Marabout des huiles essentielles, Broché 2010

⁶⁷ Goeb Philippe - PESONI Didier ; Huiles essentielles, Guide d'utilisation, Edition Ravintsara 2009

⁶⁸ <https://www.compagnie-des-sens.fr/zona-huiles-essentielles/>

⁶⁹ Richard Pinto, Conseil en homéopathie 3eme édition-Broché,2014

⁷⁰ Veronique Baumann, Mars 2019 sur <https://www.homeophyto.com/le-zona>

⁷¹ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Oligothérapie>

⁷² <https://www.soignez-vous.com/maladies/comment-traiter-le-zona-naturellement>

⁷³<https://www.myrtea-formations.com/index.php?mod=aromatheque&act=formule&domaine=sante&ind=79>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.