

COMMENT JE PRÉVIENS...

le zona par la vaccination

A. F. NIKKELS (1, 2), G. E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Le zona résulte de la réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV), resté quiescent au niveau de ganglions sensitifs après la varicelle. L'affection touche principalement les individus au delà de la cinquantaine, sans distinction de sexe, et son incidence augmente avec l'âge. La complication la plus redoutée est l'ensemble des douleurs associées au zona (DAZ), comprenant les douleurs prodromiques, les douleurs concomitantes à l'éruption cutanée et les algies post-zostériennes. Ces dernières sont particulièrement invalidantes et sont notoirement difficiles, voire impossibles à contrôler par les moyens thérapeutiques usuels. Jusqu'à présent, la meilleure prévention des DAZ était l'instauration d'un traitement antiviral dès les premiers signes cliniques du zona. Si cette attitude réduit certes l'intensité et la durée de certaines DAZ, elle n'a que peu d'effet sur la fréquence des douleurs post-zostériennes. Une vaccination stimulant l'immunité anti-VZV et visant à diminuer l'incidence du zona et de ses algies post-zostériennes semble prometteuse. Une étude récente portant sur 38.546 patients immunocompétents, âgés de plus de 60 ans, a évalué l'efficacité d'une injection du vaccin anti-zona (Zostavax®). Une réduction de 50% de l'incidence du zona et de 66% des douleurs post-zostériennes a été constatée. Une telle vaccination pourrait donc être considérée comme une option encourageante dans la lutte contre ces complications redoutées du zona.

MOTS-CLÉS : *Virus varicelle-zona - Vaccination - Zona - Douleur*

INTRODUCTION

Le zona résulte de la réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) au niveau de ganglions sensitifs (1-3). Suite à cette réactivation, le VZV migre via les axones vers le dermatome concerné, où il provoque les lésions cutanées typiques du zona (Fig. 1 a, b). Le zona affecte principalement les sexagénaires et son incidence augmente avec l'âge (4).

La complication la plus fréquente et la plus redoutée du zona est celle du groupe des douleurs associées au zona (DAZ) (5). La fréquence des DAZ augmente avec l'âge, et peut atteindre près de 50% des individus au-delà de la soixantaine (1-3, 5). Les DAZ regroupent trois épisodes algiques successifs. Tout d'abord, les douleurs prodromiques peuvent débuter une dizaine de jours avant l'éruption du zona (6). Elles sont souvent à l'origine d'égarements diagnostiques jusqu'au moment où les lésions unilatérales deviennent visibles dans le territoire d'un dermatome. Ensuite, les douleurs concomitantes désignent les algies présentes lors de l'éruption du zona.

HOW I PREVENT... HERPES ZOSTER BY VACCINATION

SUMMARY : Herpes zoster (HZ) results from reactivation of the varicella-zoster virus (VZV), which remains latent in the dorsal root ganglia after varicella. HZ predominantly affects people over 50 years of age without gender distinction, and its incidence increases with age. The most feared complication of HZ is the zoster-associated pains (ZAP), which encompasses the prodromal, concomitant and post-zoster persistent pains. The latter neuralgias are particularly invalidating and notoriously difficult, or even impossible to abate with current therapies. Until now, the best ZAP prevention was achieved by antiviral treatment given during the earliest phase of the eruption. This treatment certainly reduces the duration and intensity of ZAP, but exerts little influence on post-zoster persistent pains. A vaccination boosting the specific anti-VZV immunity in order to decrease the HZ incidence and post-zoster pains appears promising. A recent study performed on 38.546 immunocompetent patients aged over 60 years assessed the efficacy of a single injection of an anti-zoster vaccine (Zostavax®). The incidence of HZ and post-zoster pain was decreased by 50% and 66%, respectively. Vaccination could be considered as a valuable option to alleviate the feared complications of HZ.

KEYWORDS : *Varicella Zoster Virus - Vaccination - Herpes Zoster - Pain*



Figure 1 a, b : Zona thoracique

(1) Maître de conférence, Chargé de Recherche,
(3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Dermatologue, Service de Dermatologie, St Josef Klinik, St Vith.

Enfin, les douleurs post-zostériennes sont celles qui persistent ou apparaissent après la résolution des lésions cutanées du zona. Elles s'estompent progressivement dans la majorité des cas, mais elles persistent parfois au grand dam du patient et du médecin qui n'a pas toujours de traitement véritablement efficace à proposer (6, 7). Des données récentes montrent qu'aux Etats-Unis plus de 2 millions de patients souffrent d'algies post-zostériennes (7). Cette complication constitue donc un véritable fardeau pour les patients et représente un coût de santé considérable (6).

Les méta-analyses des études thérapeutiques antivirales dans le zona ont permis d'identifier les facteurs de risque pour les douleurs post-zostériennes (8, 9), à savoir les quinquagénaires et leurs aînés, le sexe féminin, la présence et l'intensité des prodromes douloureux et des douleurs concomitantes à l'éruption, l'atteinte des dermatomes trigémînés et des branches ophtalmiques, ainsi que le nombre et le caractère hémorragique des lésions cutanées (9). Quoique ces données permettent de mieux cibler les patients qui bénéficieront au mieux d'un traitement antiviral adéquat, le risque de voir persister les douleurs à long terme n'est pas écarté (10-13).

Comme les traitements antiviraux n'ont que peu d'influence sur la fréquence des douleurs post-zostériennes, d'autres stratégies thérapeutiques et prophylactiques sont activement recherchées. Parce que les résultats thérapeutiques sur les DAZ sont d'autant meilleurs que l'initiation thérapeutique est rapide, on pourrait concevoir un traitement antiviral continu chez le patient âgé de plus de 60 ans, prenant comme référence le traitement prophylactique de l'herpès génital (14, 15). Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'efficacité et le rapport efficacité/coût d'une telle approche. Une difficulté réside dans la détermination de la durée et de la posologie du traitement. Le respect de l'observance est probablement aussi problématique chez beaucoup de patients. La deuxième option est celle d'une vaccination, stimulant l'immunité spécifique anti-VZV, tant humorale que cellulaire, afin de diminuer l'incidence du zona et des DAZ. La vaccination prophylactique constitue en fait toujours un des meilleurs moyens de lutter contre des pathologies infectieuses virales (16, 17).

TRAITEMENTS ANTI-VZV

Chez le patient immunodéprimé, les traitements antiviraux ont révolutionné le décours des infections systémiques par VZV qui étaient grevées d'une morbidité et d'une mortalité considérables (18). En outre, la prévention par les antiviraux des complications liées au VZV, notamment dans le cadre des patients greffés, a également fait preuve de son efficacité (19, 20).

Chez le patient immunocompétent, les résultats thérapeutiques par les antiviraux spécifiques

réduisent considérablement tant la durée du zona que l'intensité et la durée des DAZ (11-13, 21). Néanmoins, ces traitements n'ont que peu d'impact sur la fréquence des douleurs post-zostériennes (11-13, 21).

VACCINS ANTI-ZONA

Stimuler l'immunité spécifique anti-VZV afin de réduire la fréquence et l'impact du zona chez le patient plus âgé n'est pas une cible neuve. Néanmoins, les différents vaccins n'avaient qu'une faible capacité de «booster», ne stimulant pas efficacement l'immunité spécifique anti-VZV. La puissance du vaccin anti-zona était néanmoins environ 14 fois plus élevée que celle du vaccin anti-varicelle (Varivax®, Merck). Des études préliminaires avaient en fait démontré que la puissance des vaccins doit être plus importante afin d'augmenter de façon significative l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV chez le patient âgé (22, 23).

Depuis peu, il existe un vaccin anti-zona (de type vivant atténué de souche Oka, Zostavax®, Merck, Sanofi Pasteur) enregistré, reconnu par la FDA et la EMEA, pour la prévention du zona et des algies post-zostériennes.

ETUDE «SHINGLES PREVENTION STUDY»

L'étude multicentrique de phase III SPS (Shingles Prevention Study), randomisée, en double insu contre placebo, a évalué l'efficacité d'une vaccination par une dose unique (0,5 ml en sous-cutané, Zostavax®) sur la fréquence et l'impact du zona, ainsi que sur la fréquence des douleurs post-zostériennes chez des patients immunocompétents de plus de 60 ans n'ayant jamais souffert antérieurement d'un zona (24). Au total, 38.546 patients ont été inclus et répartis entre un groupe «vaccin» (n=19.270) et un groupe «placebo» (n=19.276). Les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 3,1 ans. Quand un patient présentait une suspicion clinique de zona, une culture virale et un examen PCR étaient effectués afin de certifier le diagnostic. En cas de résultat positif, un traitement antiviral oral par famciclovir (Famvir®) était alors administré.

Le but principal de l'étude était l'évaluation d'une série de paramètres associés au zona (Burden of Illness - BOI), comprenant, entre autres, les DAZ estimées par le questionnaire «Zoster Brief Pain Inventory», ainsi que la sévérité et la durée du zona. De plus, il était tenu compte de la fréquence des douleurs post-zostériennes définies comme des douleurs persistant au-delà de 90 jours après la résolution du zona. Le deuxième but était de colliger le nombre de patients présentant un zona dans chaque groupe.

Plus de 95% des patients inclus ont terminé l'étude. Après 3,1 années, 315 cas de zona ont été diagnostiqués parmi les 9.254 sujets vaccinés, contre 642/19.247 cas dans le groupe contrôle. Ceci représente une diminution de 51,3% ($p < 0,001$) par la vaccination. Le groupe vacciné présentait une diminution significative de 61,1% ($p < 0,001$) de l'incidence, de la durée et de la sévérité des DAZ par rapport au groupe placebo. Le score BOI s'élevait à 2,21 dans le groupe vacciné et à 5,68 dans le groupe témoin. Le nombre de cas de douleurs post-zostériennes dans le groupe vacciné était de 27/19.254 contre 80/19.247 cas dans le groupe témoin. Ces résultats représentent une diminution significative des douleurs post-zostériennes de 66,5% ($p < 0,001$) dans le groupe vacciné par rapport au groupe contrôle.

SÉCURITÉ

Le profil de sécurité du vaccin s'est avéré très satisfaisant. La complication la plus fréquente fut une réaction cutanée au site de l'injection (24). Les fréquences des différentes réactions locales à la vaccination ont été évaluées dans un sous-groupe de 3.345 vaccinés. Il s'agissait d'un érythème (1.188 cas, soit 35,8%), d'un prurit (237 cas, soit 7,1%), d'une douleur (1.147 cas, soit 34,5%), et d'un gonflement (871 cas, soit 26,2%). Ces fréquences étaient significativement plus élevées que dans le groupe témoin composé de 3.271 individus. Une éruption, localisée au site de la vaccination et ressemblant à la varicelle, a été constatée dans 0,1% des cas (20/19.270) du groupe vacciné. Il n'y eut aucune différence significative dans la fréquence des réactions systémiques sérieuses entre les deux groupes (64/3.345 vaccinés, soit 1,9% vs 41/3.271 placebos, soit 1,3%)

COMMENTAIRES

L'efficacité d'une approche vaccinale afin de diminuer la fréquence du zona et les douleurs post-zostériennes chez des patients âgés de plus de 60 ans a été démontrée dans l'étude SPS (24). Le bon profil de sécurité de la vaccination a également été prouvé dans cette étude (24).

Les personnes bénéficiant le mieux de l'effet prophylactique du vaccin étaient les sexagénaires. Il est probable que les patients plus âgés présentent un potentiel amoindri humoral et cellulaire à l'effet «booster» du vaccin (24).

La durée de protection efficace apportée par la vaccination contre le VZV et le rythme éventuel des «boosters» reste à déterminer. L'impact préventif d'une vaccination anti-zona pour les patients immunodéprimés, et, par conséquent, sa place dans l'arsenal thérapeutique, reste encore à évaluer.

Il faut maintenant répondre à la crainte qu'une vaccination à large échelle ne produise un déplacement de la survenue du zona vers des populations plus âgées, qui sont considérablement plus fragiles au développement des douleurs zostériennes sévères. Le zona pourrait alors devenir une maladie moins fréquente, mais plus sérieuse qu'elle ne l'est actuellement.

Une réponse à cette interrogation serait plus difficile à apporter si une politique de vaccination à large échelle contre la varicelle était pratiquée chez les enfants (25, 26) n'ayant pas encore développé une varicelle. Il est en fait encore trop tôt pour déterminer l'impact de la vaccination anti-varicelle (virus VZV vivant atténué, souche Oka) chez les enfants en ce qui concerne la fréquence et l'intensité du zona, ainsi que sur les DAZ. Puisque la varicelle stimule l'immunité contre le VZV latent, une diminution de l'incidence de la varicelle liée à une vaccination massive pourrait théoriquement augmenter l'incidence du zona (27, 28). Cependant, les premières évaluations de l'impact de la vaccination sur la fréquence du zona suggèrent le contraire (27). D'autre part, comme les enfants vaccinés avec la souche VZV vaccinale atténuée supplanteront progressivement ceux ayant une histoire de varicelle par VZV de souche sauvage, l'incidence croissante du zona au sein du groupe vacciné représentera moins de soucis vu que le zona provoqué par la souche vaccinale Oka sera probablement moins sévère (28).

CONCLUSION

Les résultats rapportés du vaccin anti-zona sont très intéressants. Il reste néanmoins à déterminer le rapport efficacité/coût en comparaison au traitement antiviral classique, afin de pouvoir élaborer une stratégie de vaccination anti-zona efficace à large échelle chez les patients (29).

BIBLIOGRAPHIE

1. Arvin AM.— Varicella Zoster Virus. *Clin Microbiol Rev*, 1996, **9**, 361-381.
2. Arvin AM.— Varicella-Zoster Virus. In : Fields Virology; Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley et al. *Lippincott-Raven Publishers*, Philadelphia 1996.
3. Grose C.— Varicella zoster virus infections : chickenpox, shingles and varicella vaccine. In : Herpes Virus Infections. Glaser R, Jones JF Eds, Marcel Dekker Inc, New York. 1994, 117-185.
4. Hope-Simpson RE.— The nature of herpes zoster. *Proc R Soc Med*, 1965, **58**, 9-20.
5. Meister W, Neiss A, Gross G, et al.— Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirol*, 1998, **41**, 272-277.
6. Dworkin RH, Schmader KE.— The treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis*, 2003, **36**, 877-882.

7. Morley-Forster P.— Prevalence of neuropathic pain and the need for treatment. *Pain Res Manag*, 2006, **11**, 5A-10A.
8. Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP.— Zoster-associated chronic pain : an overview of clinical trials with aciclovir. *Scand J Infect*, 1991, **80**, S62-68.
9. Meister W, Neiss A, Gross G, et al.— A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection*, 1998, **26**, 359-363.
10. Nikkels AF, Piérard GE.— Comment je traite Le zona. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 71-75.
11. Nikkels AF, Piérard GE.— Recognition and treatment of shingles. *Drugs*, 1994, **48**, 528-548.
12. Nikkels AF, Piérard GE.— Current therapies for shingles. *Exp Opin Invest Drugs*, 1996, **5**, 185-196.
13. Nikkels AF, Piérard GE.— Oral antivirals in herpes zoster. What do they achieve ? *Am J Clin Dermatol*, 2003, **3**, 591-598.
14. Nikkels AF, Piérard GE.— Approche factuelle du traitement de l'herpès génital. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 430-437.
15. Nikkels AF, Piérard GE.— Treatment of muco-cutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 475-487.
16. Arvin AM, Greenberg HB.— New viral vaccines. *Virology*, 2006, **344**, 240-249.
17. Hambleton S, Gershon AA.— Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev*, 2005, **18**, 70-80.
18. Whithley RJ, Gnann JW, Hinthron D, et al.— Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host : a comparative trial of aciclovir and vidarabine. *J Infect Dis*, 1992, **165**, 450-455.
19. Masaola T, Hiraoka A, Teshima M, Tominaga N.— Varicella zoster virus in immunocompromised patients. *J Med Virol*, 1993, **1**, S82-84.
20. Momin F, Chandrasekar PH.— Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Med Int*, 1995, **123**, 205-215.
21. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW.— Current management of herpes zoster : the European view. *Am J Clin Dermatol*, 2005, **6**, 317-325.
22. Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, et al.— Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*, 1992, **166**, 253-259.
23. Trannoy E, Berger R, Hollander G, et al.— Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus : a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine*, 2000, **18**, 1700-1706.
24. 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**, 2271-2284.
25. Grose C.— Varicella vaccination of children in the United States : assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol*, 2005, **33**, 89-95.
26. Pinot de Moira A, Nardone A.— Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Euro Surveill*, 2005, **10**, 43-45.
27. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, et al.— Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*, 2005, **191**, 2002-2007.
28. Goldman GS.— Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. *Int J Toxicol*, 2005, **24**, 205-213.
29. Caple J.— Varicella-zoster virus vaccine: A review of its use in the prevention of herpes zoster in older adults. *Drugs Today*, 2006, **42**, 249-254.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.