



**HAL**  
open science

## Le zona : sa prise en charge et l'intérêt de la vaccination

Norman Poncet

► **To cite this version:**

Norman Poncet. Le zona : sa prise en charge et l'intérêt de la vaccination. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297560

**HAL Id: hal-03297560**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297560v1>**

Submitted on 25 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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2018, sur un sujet dédié à :

**LE ZONA : SA PRISE EN CHARGE ET L'INTERÊT DE LA  
VACCINATION**

dans le but d'obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Norman PONCET  
né le 3 juillet 1992

**Membres du Jury**

Président	Mme BENSOUSSAN- LEJZEROWICZ Danièle	Professeur des Universités Praticien hospitalier
Directeur	M. VARBANOV Mihayl	Maître de conférences Responsable ERASMUS
Juges	M. KENNEL Daniel Mme BAGNON Muriel	Pharmacien d'officine Médecin généraliste

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen/Directrice des études**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsables de la filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

**Responsables de la filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsables de la filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

Raphaël DUVAL

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Responsable de la Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

François DUPUIS

**Responsable ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDIAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

**D'**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES,  
CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,  
Monsieur Mihayl VARBANOV,  
MCU et responsable ERASMUS à la faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous remercie,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,  
Pour vos conseils avisés, votre disponibilité et votre sympathie,  
qui ont permis l'aboutissement de ce travail,  
Pour vos enseignements durant notre cursus universitaire,  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus  
grande reconnaissance.

A ma présidente de thèse,  
Madame Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ,  
PU-PH à la faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous remercie,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,  
Pour vos enseignements durant notre cursus universitaire,  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus  
grande reconnaissance.

A mes juges,  
Monsieur Daniel KENNEL,  
Docteur en Pharmacie

Je vous remercie,  
Pour m'avoir tant fait confiance et impliqué dans la vie de votre officine,  
Pour m'avoir donné envie de faire ce métier officinal,  
Pour avoir accepté de juger cette thèse,  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus vive reconnaissance ainsi que  
mes plus vifs remerciements.

Madame Muriel BAGNON,  
Médecin généraliste

Je vous remercie,  
Pour avoir accepté de juger cette thèse,  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus vive reconnaissance ainsi que  
mes plus vifs remerciements.

A mes parents,

Je vous remercie,  
Pour votre soutien tout au long de mes études,  
Pour l'amour que vous m'avez toujours témoigné,  
Pour l'éducation que vous m'avez apportée,  
Pour les bons moments gravés dans ma mémoire,  
Pour avoir toujours cru en moi,  
Je vous dois tout ce qui fait là où j'en suis à ce jour,  
Je vous en suis extrêmement reconnaissant,  
Soyez certains de l'amour profond que je vous porte,  
Je vous dédie cette thèse.

A ma grand-mère Solange,

Je te remercie,  
Pour tous les bons moments vécus à Fontenoy,  
Pour ton humour et ta sensibilité,  
Pour tes appels téléphoniques,  
Je te dédie cette thèse Mémère.

A mes grands-parents défunts,

Je ne peux m'empêcher de penser à vous en terminant ce travail,  
Je suis très triste que vous ne puissiez être là, mais je suis certain que vous  
auriez été fiers de moi,  
Je vous dédie cette thèse.

A toute ma famille : les cousin(e)s, oncles, tantes et les autres,

Je vous remercie,  
Pour tous les moments passés ensemble depuis toujours.

A Anaïs,

Je te remercie,  
Pour tout ton amour, ta gentillesse et ton soutien,  
Pour tous nos délires improbables,  
Je suis extrêmement heureux et fier d'être à tes côtés au quotidien,  
Je t'aime.

A Guillaume,

Je te remercie,  
Pour toutes ces années passées depuis le collège,  
Depuis les discussions sur MSN à maintenant,  
Je ne serais pas qui je suis sans toi.

A mes amis du fameux groupe 4 : Alexis, Chrystel, Gwendoline, JP, Karine, Marius, Valentin ; ainsi que Gaëtan, Jennifer, Laurie, Mathieu et les autres,

Je vous remercie,  
Pour tous ces moments de légende à la fac et en dehors,  
Vous m'avez tous marqué de manière positive,  
Grâce à vous, ces années ne reflètent que de beaux souvenirs.

A l'équipe de la Pharmacie KENNEL,

Là où tout a commencé,  
Pour l'ambiance chaleureuse et votre disponibilité,  
Je vous remercie.

A l'équipe de la Pharmacie DARTOIS-HIRTZ,

Pour me faire grandir dans mon métier,  
Je vous remercie.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES .....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	5
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES .....	6
INTRODUCTION.....	7
<b>1. LE ZONA .....</b>	<b>9</b>
1.1. LE VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA .....	10
1.1.1. La structure du virus.....	10
1.1.2. Le génome.....	11
1.1.2.1. La structure du génome .....	11
1.1.2.2. Les gènes et leur expression.....	11
1.2. L'EPIDEMIOLOGIE DU ZONA .....	13
1.2.1. La surveillance du zona .....	13
1.2.2. L'historique des cas de zona en France .....	13
1.2.3. La description des cas de zona en France .....	14
1.2.3.1. En fonction du sexe et de l'âge.....	14
1.2.3.2. En fonction du contexte sanitaire.....	15
1.2.3.3. En fonction de la prise en charge .....	15
1.2.3.4. En fonction de la proportion de douleurs postzostériennes .....	16
1.2.4. En Europe .....	16
1.3. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU VIRUS VARICELLE-ZONA .....	18
1.3.1. Les moyens d'étude.....	18
1.3.2. La transmission du virus .....	18
1.3.2.1. Les modes de transmission.....	18
1.3.2.2. La période de contagiosité .....	19
1.3.2.3. L'infectiosité .....	19
1.3.3. La réplication locale.....	19
1.3.3.1. L'attachement du virus .....	20
1.3.3.2. La pénétration du virus.....	20
1.3.3.3. La décapsidation.....	20
1.3.3.4. La réplication de l'ADN .....	21
1.3.3.4.1. Le phénomène pré-transcription .....	21
1.3.3.4.2. La transcription des gènes très précoces et précoces .....	21
1.3.3.4.3. La réplication de l'ADN .....	22
1.3.3.4.4. La transcription des gènes tardifs .....	22
1.3.3.5. L'assemblage et la sortie de la nucléocapside .....	22
1.3.4. La virémie primaire .....	23
1.3.5. La virémie secondaire.....	24
1.3.6. La réplication au niveau cutané .....	25
1.3.7. La latence .....	26
1.3.8. La résurgence .....	27
1.4. LA REPONSE IMMUNITAIRE ET LES STRATEGIES D'EVASION.....	29
1.4.1. La réponse immunitaire au virus varicelle-zona.....	29
1.4.1.1. La réponse immunitaire innée.....	30
1.4.1.2. La réponse immunitaire adaptative .....	31
1.4.1.2.1. La réponse immunitaire cellulaire.....	33
1.4.1.2.2. La réponse immunitaire humorale .....	35
1.4.1.3. L'immunité pendant la latence .....	41
1.4.1.4. L'immunité pendant la résurgence.....	41
1.4.2. Les stratégies d'évasion du VZV à la réponse immunitaire .....	42
1.4.2.1. L'interférence avec les interférons.....	42
1.4.2.2. L'interférence avec la présentation de l'antigène .....	43
1.4.2.2.1. Le CMH de classe I.....	43
1.4.2.2.2. Le CMH de classe II.....	43
1.4.2.3. L'interférence avec la voie du NFκB .....	44

1.4.2.4.	L'interférence avec les cellules dendritiques.....	44
1.4.2.5.	L'induction de l'apoptose des cellules mononuclées du sang périphérique .....	45
1.5.	LES FACTEURS DE RISQUE DE ZONA.....	46
1.5.1.	L'âge .....	46
1.5.2.	La modification de la condition immunitaire .....	46
1.5.3.	Le sexe .....	47
1.5.4.	Le stress chronique .....	47
1.5.5.	Les traumatismes physiques .....	47
1.6.	LA CLINIQUE DU VZV .....	48
1.6.1.	La primo-infection par le VZV : la varicelle.....	48
1.6.2.	La récurrence du VZV : le zona.....	48
1.6.2.1.	Les prodromes.....	49
1.6.2.2.	L'éruption cutanée typique .....	49
1.6.2.3.	Deux cas particuliers de zona .....	50
1.6.2.3.1.	Le zona ophtalmique.....	50
1.6.2.3.2.	Le zona <i>sine herpette</i> .....	51
1.7.	LES COMPLICATIONS DU ZONA .....	52
1.7.1.	Les douleurs postzostériennes.....	52
1.7.2.	Les complications oculaires.....	53
1.7.3.	Les complications moins fréquentes.....	53
1.7.3.1.	Les démangeaisons post-zostériennes .....	53
1.7.3.2.	Le syndrome de Ramsay-Hunt.....	54
1.7.3.3.	Les autres complications .....	54
1.7.4.	Le cas particulier des individus avec une immunité réduite .....	54
1.8.	L'IMPACT ECONOMIQUE D'UN CAS DE ZONA .....	55
<b>2.</b>	<b>LA PRISE EN CHARGE DU ZONA .....</b>	<b>57</b>
2.1.	LE DIAGNOSTIC .....	58
2.1.1.	Le diagnostic clinique .....	58
2.1.2.	Le diagnostic virologique.....	58
2.1.2.1.	Quand pratiquer le diagnostic virologique ? .....	58
2.1.2.2.	Les prélèvements .....	59
2.1.2.3.	Les méthodes .....	59
2.1.2.3.1.	L'isolement du virus sur culture cellulaire.....	59
2.1.2.3.2.	La détection des antigènes viraux dans le prélèvement .....	59
2.1.2.3.3.	La détection et la caractérisation des acides nucléiques .....	60
2.1.2.3.4.	La détection des anticorps spécifiques .....	60
2.1.2.4.	La démarche diagnostique .....	60
2.1.2.4.1.	La détermination du statut immunitaire.....	60
2.1.2.4.2.	Le diagnostic d'une infection aiguë.....	61
2.2.	LE TRAITEMENT.....	62
2.2.1.	Le traitement du zona .....	62
2.2.1.1.	Le traitement symptomatique.....	63
2.2.1.2.	Le traitement antiviral.....	63
2.2.1.2.1.	Le patient immunocompétent .....	63
2.2.1.2.2.	Le patient immunodéprimé .....	65
2.2.2.	Le traitement de la douleur.....	65
2.2.2.1.	Les antalgiques .....	65
2.2.2.2.	La corticothérapie orale .....	66
2.2.2.3.	Les antidépresseurs tricycliques.....	66
2.2.2.4.	Les anti-épileptiques .....	66
2.2.2.5.	Les anesthésiques locaux .....	67
2.3.	LA PREVENTION .....	68
<b>3.</b>	<b>LA VACCINATION CONTRE LE ZONA .....</b>	<b>69</b>
3.1.	LE ZOSTAVAX® .....	70
3.1.1.	La forme, la présentation et la composition .....	70
3.1.2.	La posologie et le mode d'administration .....	71
3.1.3.	La pharmacodynamie .....	71
3.1.4.	Les modalités de conservation et de manipulation .....	72

3.1.5.	L'AMM et les indications .....	72
3.1.6.	Les contre-indications, interactions, mises en garde et précautions d'emploi .....	73
3.1.7.	L'efficacité clinique .....	74
3.1.7.1.	Chez l'adulte âgé de 60 ans et plus.....	74
3.1.7.2.	Chez l'adulte âgé de 50 à 59 ans.....	77
3.1.7.3.	Les études de suivi.....	78
3.1.7.3.1.	La sous-étude de la persistance à court terme .....	78
3.1.7.3.2.	La sous-étude de persistance à long terme.....	79
3.1.8.	Le profil de tolérance .....	80
3.1.9.	Le point de vue économique.....	82
3.1.10.	Les limites du Zostavax® .....	82
3.2.	LE SHINGRIX® .....	84
3.2.1.	La forme, la présentation et la composition .....	84
3.2.2.	L'indication, la posologie et le mode d'administration .....	84
3.2.3.	La pharmacodynamie .....	85
3.2.4.	Les modalités de conservation et de manipulation .....	85
3.2.5.	Les contre-indications, interactions, mises en garde et précautions d'emploi .....	85
3.2.6.	L'efficacité clinique .....	85
3.2.6.1.	Chez les sujets âgés de 50 ans et plus .....	85
3.2.6.2.	Chez les sujets âgés de 70 ans et plus .....	86
3.2.6.3.	Les études chez les sujets immunodéficients .....	88
3.2.7.	L'étude de suivi.....	88
3.2.8.	Le profil de tolérance .....	89
3.2.9.	Les limites du Shingrix® .....	90
3.3.	LA COMPARAISON ENTRE LE ZOSTAVAX® ET LE SHINGRIX® .....	91
3.4.	LE ROLE DU PHARMACIEN POUR AMELIORER LA COUVERTURE VACCINALE.....	93
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>94</b>
<b>ANNEXE.....</b>		<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>100</b>

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 - LA STRUCTURE DU VIRUS VARICELLE-ZONA .....	10
FIGURE 2 - LE SCHEMA DU GENOME DES HERPESVIRUS DU GROUPE D.....	11
FIGURE 3 - LA CARTOGRAPHIE GENETIQUE DE L'ADN DU VIRUS VARICELLE-ZONA .....	12
FIGURE 4 - L'EVOLUTION DU TAUX D'INCIDENCE ANNUEL DES CAS DE ZONA VUS EN CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE EN FRANCE METROPOLITAINE DE 2005 A 2016 .....	14
FIGURE 5 - LA DISTRIBUTION DES CAS DE ZONA VUS EN CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE SELON L'AGE .....	15
FIGURE 6 - LES TAUX ANNUELS MOYENS D'INCIDENCE DU ZONA EN EUROPE .....	16
FIGURE 7 - L'INCIDENCE DU ZONA PAR TRANCHE D'AGE EN EUROPE .....	17
FIGURE 8 - LE CYCLE DE VIE DU VIRUS VARICELLE-ZONA .....	18
FIGURE 9 - LA REPLICATION DU VIRUS VARICELLE-ZONA .....	20
FIGURE 10 - LES DEUX VOIES POSSIBLES DE SORTIE DU VZV DE LA CELLULE.....	23
FIGURE 11 - LA MODIFICATION DES VOIES DE SIGNALISATION CELLULAIRES PAR LE VIRUS VARICELLE-ZONA .....	24
FIGURE 12 - UN LYMPHOCYTE T CD4+ INFECTE PAR LE VIRUS VARICELLE-ZONA .....	25
FIGURE 13 - LES ETAPES DU TRANSPORT DU VZV DU SITE D'INFECTION A LA PEAU .....	25
FIGURE 14 - LA PHYSIOPATHOLOGIE DU VZV DANS LE TISSU CUTANE .....	26
FIGURE 15 - LA LOCALISATION DU VIRUS VARICELLE-ZONA EN PHASE DE LATENCE.....	27
FIGURE 16 - LA REACTIVATION DU VZV DANS UN GANGLION SENSORIEL.....	28
FIGURE 17 - LES PRINCIPAUX ACTEURS DE LA REPOSE IMMUNITAIRE AU VZV ET LEUR CINETIQUE.....	29
FIGURE 18 - LA RECONNAISSANCE DU VIRUS VARICELLE-ZONA PAR LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET LES CONSEQUENCES DE SON ACTIVATION .....	30
FIGURE 19 - LES CELLULES EFFECTRICES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE .....	32
FIGURE 20 - L'ACTIVATION D'UN LYMPHOCYTE T CD4+ PAR UNE CELLULE PRESENTATRICE D'ANTIGENES .....	34
FIGURE 21 - LES EFFETS DE L'IFN- $\gamma$ SECRETE PAR LES LYMPHOCYTES TH1.....	35
FIGURE 22 - LA COOPERATION ENTRE UN LYMPHOCYTE T AUXILIAIRE ET UN LYMPHOCYTE B.....	36
FIGURE 23 - LE SCHEMA D'UNE IMMUNOGLOBULINE.....	37
FIGURE 24 - LA CINETIQUE DE LA REPOSE HUMORALE .....	39
FIGURE 25 - L'OPSONISATION D'UN ANTIGENE ET SES CONSEQUENCES.....	40
FIGURE 26 - LES TROIS VOIES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT.....	40
FIGURE 27 - LES FLUCTUATIONS DE L'IMMUNITE AU ZONA AU COURS DU TEMPS.....	41
FIGURE 28 - LA VOIE DE SIGNALISATION JAK/STAT MODIFIEE PAR LE VZV .....	44
FIGURE 29 - L'INCIDENCE DU ZONA CHEZ DES INDIVIDUS INFECTES OU NON PAR LE VIH.....	46
FIGURE 30 - L'EVOLUTION D'UNE LESION VARICELLEUSE : STADE MACULO-PAPULE LE MATIN DU JOUR 1 - STADE VESICULE L'APRES-MIDI DU JOUR 1 - FORMATION D'UNE CROUTE ET CICATRISATION JUSQU'AU JOUR 15 .....	48
FIGURE 31 - L'EVOLUTION CLINIQUE D'UNE ERUPTION CUTANEE DE ZONA .....	49
FIGURE 32 - LA DISTRIBUTION DES DERMATOMES.....	50
FIGURE 33 - UN CAS DE ZONA OPHTALMIQUE .....	51
FIGURE 34 - LE CAS D'UNE FEMME ATTEINTE DE DEMANGEAISONS POSTZOSTERIENNES .....	54
FIGURE 35 - LA DISTRIBUTION DU COUT MOYEN DE PRISE EN CHARGE D'UN CAS DE ZONA COMPLIQUE OU NON DE DPZ SELON LES PERSPECTIVES DE LA SECURITE SOCIALE ET DE LA SOCIETE .....	55
FIGURE 36 - L'ARBRE DECISIONNEL POUR LE TRAITEMENT D'UN CAS DE ZONA.....	62
FIGURE 37 - LE CONDITIONNEMENT DU ZOSTAVAX® .....	70
FIGURE 38 - LE SCHEMA EXPLICATIF DU MODE D'ACTION D'UN VACCIN .....	71
FIGURE 39 - LE CONDITIONNEMENT DU SHINGRIX® .....	84
FIGURE 40 - LES REPOSES IMMUNITAIRES CELLULAIRE ET HUMORALE APRES DEUX DOSES DE SHINGRIX® .....	89

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I - LA FAMILLE DES HERPESVIRIDAE ET SES SOUS-FAMILLES .....	10
TABLEAU II - L'EVOLUTION DU TAUX D'INCIDENCE ANNUEL ET DE L'INCIDENCE ANNUELLE DES CAS DE ZONA VUS EN CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE EN FRANCE METROPOLITAINE DE 2005 A 2016 .....	14
TABLEAU III - LA DISTRIBUTION DES CAS SELON LE TRAITEMENT ANTIVIRAL PRESCRIT .....	16
TABLEAU IV - LA PROPORTION DE DPZ PERSISTANT A TROIS MOIS .....	16
TABLEAU V - LES ELEMENTS DU VZV RECONNUS PAR LES LYMPHOCYTES T .....	34
TABLEAU VI - LES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES ET LEURS CARACTERISTIQUES .....	37
TABLEAU VII - LES COMPLICATIONS POTENTIELLES APRES UN ZONA .....	52
TABLEAU VIII - LES DIFFERENTS IMPACTS DES DPZ SUR LA SANTE.....	53
TABLEAU IX - LE COUT MOYEN D'UN CAS DE ZONA PAR TRANCHE D'AGE .....	56
TABLEAU X - LA POSOLOGIE DE LA GABAPENTINE ET DE LA PREGABALINE DANS L'AMM "TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES PERIPHERIQUES" .....	66
TABLEAU XI - LE DETAIL DES CAS DE ZONA SURVENUS LORS DE LA SPS .....	76
TABLEAU XII - LE DETAIL DE LA PERSISTANCE DES DPZ DANS LA SPS .....	76
TABLEAU XIII - LE DETAIL DES CAS DE DPZ SURVENUS LORS DE LA SPS.....	77
TABLEAU XIV - LE DETAIL DES CAS DE ZONA SURVENUS LORS DE LA « ZOSTAVAX EFFICACY AND SAFETY TRIAL » .....	78
TABLEAU XV - L'EFFICACITE DU ZOSTAVAX® DANS LA SPS ET LA STPS.....	79
TABLEAU XVI - L'EFFICACITE DU ZOSTAVAX® DANS LA SPS, LA STPS ET LA LTPS .....	80
TABLEAU XVII - LES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES A L'INJECTION DU ZOSTAVAX® .....	81
TABLEAU XVIII - LE DETAIL DES CAS DE ZONA SURVENUS LORS DE ZOE-50 .....	86
TABLEAU XIX - LE DETAIL DES CAS DE ZONA SURVENUS LORS DE ZOE-70 .....	87
TABLEAU XX - LE DETAIL DES CAS DE DPZ SURVENUS CHEZ LES PERSONNES AGEES DE 70 ANS ET PLUS DANS LES COHORTES COMBINEES DE ZOE-50 ET DE ZOE-70 .....	87
TABLEAU XXI - LE RESUME DE LA COMPARAISON ENTRE LE ZOSTAVAX® ET LE SHINGRIX® .....	92

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
ALD : Affection Longue Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BCR : *B Cell Receptor*  
CD : Cluster de Différenciation  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France  
DPZ : Douleur Post-Zostérienne  
EPIZOD : EPIdémiologie du ZOna et des Douleurs post-zostériennes  
Fab : *Fragment Antigen Binding*  
Fc : Fragment Cristallin  
HHV : *Human Herpes Virus*  
HSV : *Herpes Simplex Virus*  
IE : *Immediate Early*  
IgG : Immunoglobuline G  
IgM : Immunoglobuline M  
IL : InterLeukine  
KIR : *Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*  
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien  
LTPS : *Long-Term Persistence Substudy*  
NCR : *Natural Cytotoxicity Receptors*  
NK : *Natural Killer*  
ORF : *Open Reading Frame*  
PAMP : *Pathogen Associated Molecular Patterns*  
PCR : *Polymerase Chain Reaction*  
PML : *Promyelocytic Leukemia Protein*  
PRR : *Pattern Recognition Receptor*  
QALY : *Quality-Adjusted Life Year*  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SPS : *Shingles Prevention Study*  
STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*  
STPS : *Short-Term Persistence Substudy*  
TCR : *T Cell Receptor*  
TLR : *Toll Like Receptor*  
TNF : *Tumor Necrosis Factor*  
UE : Union Européenne  
UFP : Unité Formant Plage  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VZV : *Varicella Zoster Virus*

# **INTRODUCTION**

Le zona est une infection virale caractérisée par une éruption cutanée généralement localisée et accompagnée d'une douleur. Ces signes cliniques sont la conséquence de la réactivation du virus de la varicelle et du zona. Ce dernier est un Herpesviridae qui comme son nom l'indique, provoque la varicelle dans un premier temps, avant de se mettre en état de latence dans les ganglions sensoriels pour potentiellement se réactiver. Il est important de noter que la varicelle est une infection infantile quasi-obligatoire puisque 90% des enfants sont touchés avant 12 ans [45]. Ainsi, statistiquement, tout le monde est à risque de zona. C'est une pathologie dont la guérison des lésions cutanées et de la douleur qui les accompagne peut se faire sans séquelle. Cependant, le zona est susceptible d'engendrer des complications dont la plus connue : les douleurs postzostériennes, est particulièrement invalidante.

Sur ces dix dernières années en France, on estime à plus de 200 000 les nouveaux cas de zona annuels. Précisons que l'incidence du zona et de ses complications augmente avec l'âge et l'immunosuppression. Le vieillissement de la population aura donc certainement pour conséquence une augmentation de la prévalence de cette pathologie [65]. Afin de palier à cette problématique, une avancée récente est l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin (Zostavax®) préventif du zona et des névralgies postzostériennes chez les sujets de 50 ans ou plus [14].

Cette thèse sera consacrée à la prise en charge du zona et l'intérêt de la vaccination. Pour se faire, la première partie posera les bases de la pathologie. Depuis la description de l'agent responsable, elle passera en revue l'épidémiologie et la physiopathologie du zona avant de s'intéresser à la réponse immunitaire proposée par l'organisme ainsi que les moyens mis en œuvre par le virus pour la contrecarrer. Les facteurs de risque seront ensuite exposés pour poursuivre sur la clinique de la maladie puis ses complications, avant de finir sur l'aspect économique d'un cas de zona. La seconde partie abordera la prise en charge du zona de son diagnostic aux traitements actuellement en vigueur pour finir sur les moyens de prévention à disposition. Finalement, la troisième et dernière partie mettra l'accent sur la vaccination contre le zona. Dans un premier temps, elle abordera la présentation du seul vaccin disponible en France : le Zostavax® ; avant de s'intéresser au Shingrix®, qui est homologué depuis peu au Canada et dont la procédure d'enregistrement en France est en cours ; pour conclure sur les moyens disponibles pour améliorer la couverture vaccinale contre le zona.

# **1. LE ZONA**

## 1.1. LE VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA

### 1.1.1. LA STRUCTURE DU VIRUS

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) appartient à la famille des Herpesviridae, et plus précisément à la sous-famille des *Alphaherpesviridae*. Les Herpesvirus regroupent huit virus fortement impliqués sur le plan pathologique chez l'Homme (Tableau I).

<b>Alphaherpesviridae</b>	<b>Betaherpesviridae</b>	<b>Gammaherpesviridae</b>
<u>HHV1</u> : Herpes Simplex Virus 1 (HSV1)	<u>HHV5</u> : CytoMegalovirus (CMV)	<u>HHV4</u> : Epstein-Barr Virus (EBV)
<u>HHV2</u> : Herpes Simplex Virus 2 (HSV2)	<u>HHV6</u>	<u>HHV8</u> : Virus Associé au Sarcome de Kaposi
<u>HHV3</u> : Varicella Zoster Virus (VZV)	<u>HHV7</u>	

Tableau I - La famille des *Herpesviridae* et ses sous-familles [25]

Cette famille de virus partage des caractères structuraux communs. Un nucléoïde contient l'ADN qui a pour caractéristique d'être bicaténaire, linéaire et d'entourer un axe protéique central. Ce nucléoïde est lui-même contenu dans une capsidie icosaédrique de 162 capsomères. Cet ensemble forme la nucléocapsidie, qui est entourée du tégument. La dernière couche est l'enveloppe périphérique, c'est-à-dire un double feuillet lipidique sur lequel sont insérées les protéines et glycoprotéines qui forment des spicules non hémagglutinantes (Figure 1). La taille totale d'un virion se situe entre 150 et 200 nm. En plus des caractères structuraux, ces huit virus partagent une propriété particulière : la capacité de latence. Après une primo-infection, ils restent présents, « invisibles » dans certaines cellules infectées sans provoquer d'infection. Lors de conditions exceptionnelles, ils vont se réactiver et engendrer la production de virions : c'est le phénomène de résurgence [25].

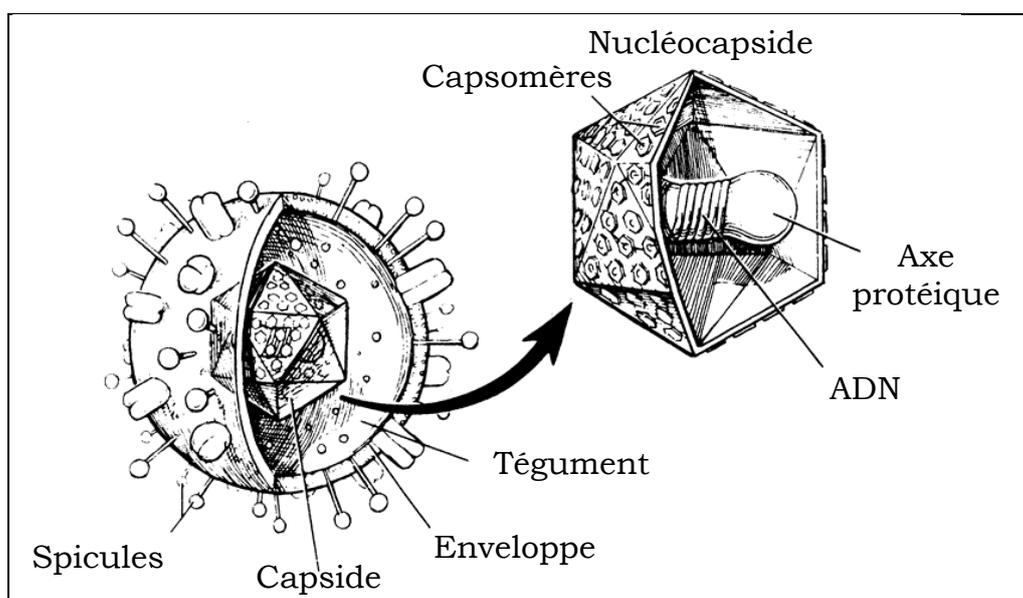


Figure 1 - La structure du virus varicelle-zona [26]

### 1.1.2. LE GENOME

#### 1.1.2.1. LA STRUCTURE DU GENOME

Comme tous les Herpesviridae, le VZV possède un ADN bicaténaire et linéaire. Celui-ci est constitué d'environ 125 000 paires de base [84].

Pour définir cet ADN de manière plus précise, les différents génomes des Herpesvirus ont été divisés en six groupes (A, B, C, D, E et F) en fonction de la disposition de leurs séquences répétitives. Le virus de la varicelle et du zona appartient au groupe D. La caractéristique de ce groupe est l'existence de deux séquences uniques : une longue ( $U_L$ ) d'environ 105 000 paires de bases et une courte ( $U_S$ ) d'environ 5 000 paires de bases ; qui sont toutes deux délimitées par des séquences répétitives inversées ( $TR_L/IR_L$  et  $TR_S/IR_S$ ) (Figure 2) [19].

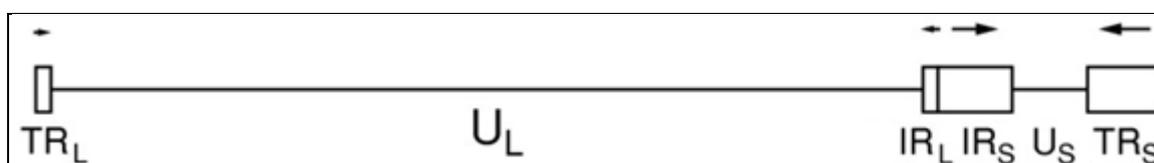


Figure 2 - Le schéma du génome des Herpesvirus du groupe D [7]

Il est judicieux de signaler l'existence d'une variabilité génétique : à ce jour, huit souches différentes de VZV ont été décrites. Pour les différencier, il faut s'intéresser à la longueur des séquences répétées. Néanmoins, cette variabilité est à nuancer car les deux souches dont les ADN sont les plus différents ont tout de même une similarité de 99,8% [7].

#### 1.1.2.2. LES GENES ET LEUR EXPRESSION

Le génome du VZV code au moins 70 gènes, qui sont exprimés selon un ordre chronologique divisé en trois étapes. L'étude de l'ADN par insertion du génome dans un plasmide recombinant a permis de déterminer le rôle de certains de ces gènes, mais il reste encore une grande part d'ombre dans ces connaissances [13].

Tout d'abord, la première phase aboutit sur la synthèse de trois protéines très précoces (protéines  $\alpha$ ) : IE4, IE62 et IE63. Celles-ci ont un rôle fondamental de contrôle sur la transcription des gènes : activation des gènes précoces et tardifs, et autorégulation des gènes très précoces [13][25].

Puis, la seconde phase permet la synthèse des protéines précoces (protéines  $\beta$ ). Ce sont des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN viral comme par exemple les deux sous-unités (ORF16 et ORF28) de l'ADN polymérase virale ; une thymidine kinase (ORF36) ou encore les deux sous-unités (ORF18 et ORF19) de la ribonucléotide réductase. Elles activent également la transcription des gènes tardifs [13][25].

Enfin, sous l'impulsion des protéines synthétisées pendant les deux précédentes phases, ce sont les protéines tardives (protéines  $\gamma$ ) qui apparaissent. Elles sont également nommées protéines structurales car leur fonction est de finaliser la construction des virions. Par exemple, ORF40 permet la synthèse de la protéine dominante de la nucléocapside. En outre, c'est à ce moment que l'enveloppe est assemblée avec notamment les glycoprotéines : gB (ORF31), gC (ORF14), gE (ORF68), gH (ORF37), gI (ORF67), gK (ORF5), gL (ORF60), gM (ORF50), et probablement gN (ORF9A). Ces dernières jouent un rôle prépondérant dans l'infection puisque par exemple gB permet l'entrée du virus dans les cellules, gE se lie à un récepteur cellulaire et gH et gM sont indispensables pour la dissémination du virus entre cellules [13][25].

Sur les 70 phases ouvertes de lecture, environ deux tiers sont obligatoires pour la répllication *in vitro*. L'autre tiers n'est pas forcément nécessaire pour la répllication, en revanche il est indispensable pour produire les mécanismes qui amèneront à la pathologie [84]. Chaque gène a donc une mission bien précise dans le développement du virus.

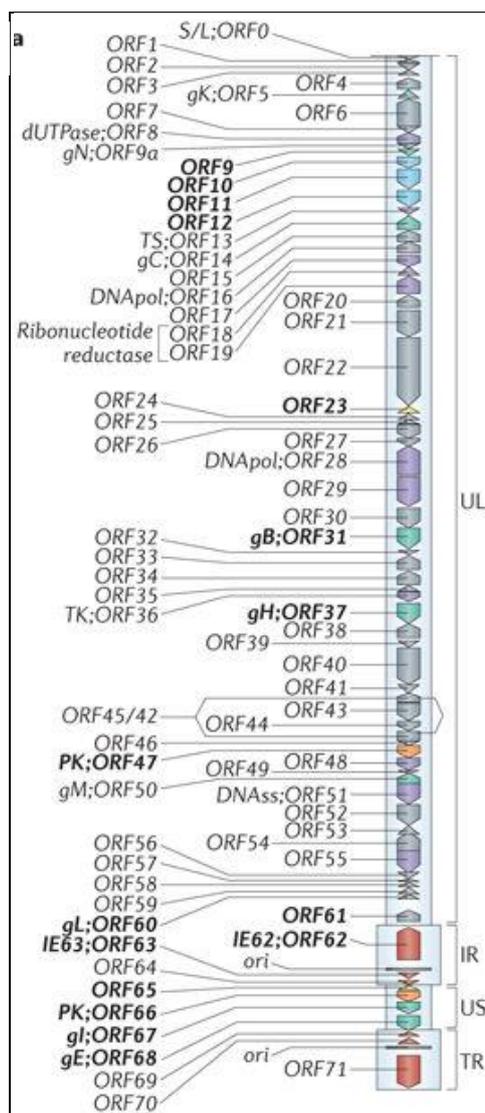


Figure 3 - La cartographie génétique de l'ADN du virus varicelle-zona [84]

## **1.2. L'EPIDEMIOLOGIE DU ZONA**

Le zona est une pathologie qui touche principalement les personnes âgées de cinquante ans et plus. Avec le vieillissement de la population, son incidence augmente mais la prise de conscience de son importance n'est que très récente. De ce fait, le manque de données sur cette pathologie est réel.

Néanmoins, une surveillance a été mise en place à travers des études et réseaux. L'analyse de cette surveillance permet de tracer un historique des cas et de décrire ces différents cas de zona rencontrés. Comparer ces données obtenues à l'échelle nationale avec les cas européens permet de critiquer la situation française avec une vision plus globale.

### 1.2.1. LA SURVEILLANCE DU ZONA

En France métropolitaine, la quasi-totalité des données provient du réseau Sentinelles [65], qui surveille le zona depuis fin 2004. Leurs critères d'inclusion sont limités aux cas de primoconsultation chez le médecin généraliste pour un zona en phase aiguë.

Toujours en France métropolitaine, on peut citer l'étude EPIZOD [49] qui offre une rétrospective de 2005. Celle-ci vient en complément des données du réseau Sentinelles. En effet, elle inclut en plus les douleurs postzostériennes et les consultations chez le dermatologue, le neurologue et les services de consultations d'évaluation et de traitement de la douleur ; mais ne s'intéresse qu'aux patients immunocompétents de cinquante ans et plus.

Au niveau européen, Pinchinat et al. [62] ont réalisé une synthèse des articles concernant l'incidence du zona dans les pays d'Europe. Ces derniers ont été publiés entre 1960 et 2010 et sont conservés dans la banque de données de la « National Library of Medicine ». Seulement 21 articles sont ressortis dont un seul avant 1990, ce qui prouve le désintérêt du monde de la santé pour le zona avant ces deux dernières décennies.

### 1.2.2. L'HISTORIQUE DES CAS DE ZONA EN FRANCE

Entre 2005 et 2016, les données du réseau Sentinelles montre que l'incidence du zona dans la population française est restée globalement stable (Figure 4). Les deux extrêmes sont délimités par l'année 2011, qui compte 348 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants, et l'année 2009, qui en compte 552 (Tableau II).

Ainsi, ces douze dernières années ont vu en moyenne 429 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants par an, soit une estimation de 269 045 nouveaux cas par an.

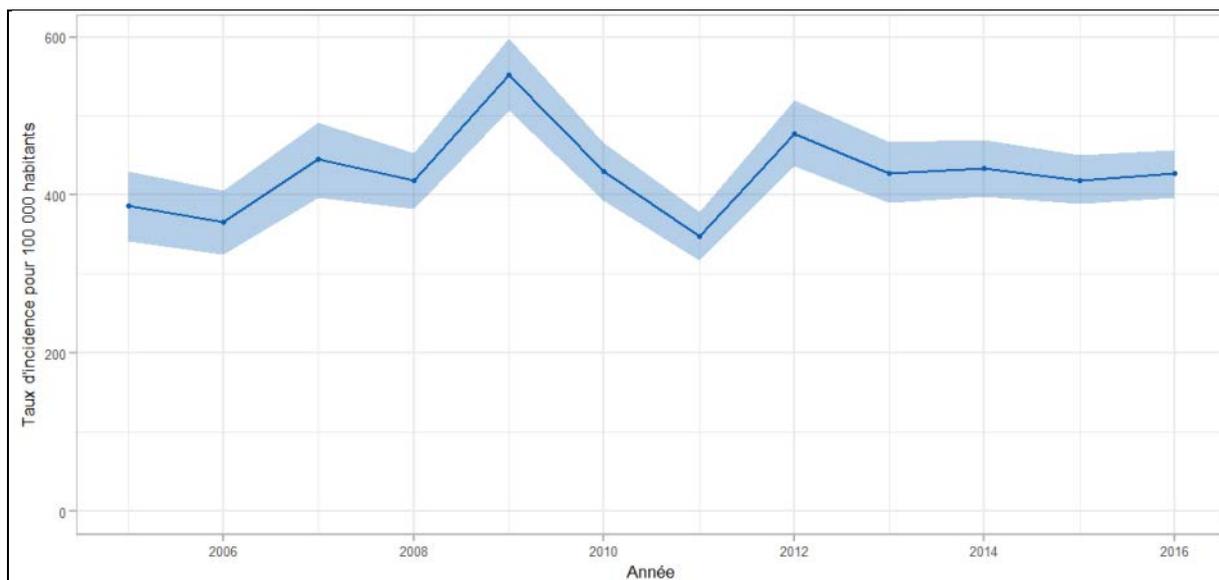


Figure 4 - L'évolution du taux d'incidence annuel des cas de zona vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine de 2005 à 2016 [65]

	<b>Taux d'incidence annuel estimé (/100 000 habitants)</b>	<b>Incidence annuelle estimée</b>
<b>2005</b>	390	234 000
<b>2006</b>	373	224 100
<b>2007</b>	445	272 800
<b>2008</b>	418	256 268
<b>2009</b>	552	346 988
<b>2010</b>	430	269 833
<b>2011</b>	348	219 823
<b>2012</b>	478	303 625
<b>2013</b>	429	273 748
<b>2014</b>	434	278 837
<b>2015</b>	419	270 612
<b>2016</b>	427	277 910

Tableau II - L'évolution du taux d'incidence annuel et de l'incidence annuelle des cas de zona vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine de 2005 à 2016 [65]

### 1.2.3. LA DESCRIPTION DES CAS DE ZONA EN FRANCE

#### 1.2.3.1. EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE

Dans la population générale, les femmes sont plus à même de développer un zona que les hommes : en 2016, 60,6% des cas de zona concernaient les femmes contre 39,4% pour les hommes [65].

Toutes les tranches d'âge sont atteintes avec des patients de 9 mois à 100 ans, mais les plus de 50 ans sont fortement touchés puisqu'ils représentent 69,8% des cas de zona en 2016 [65].

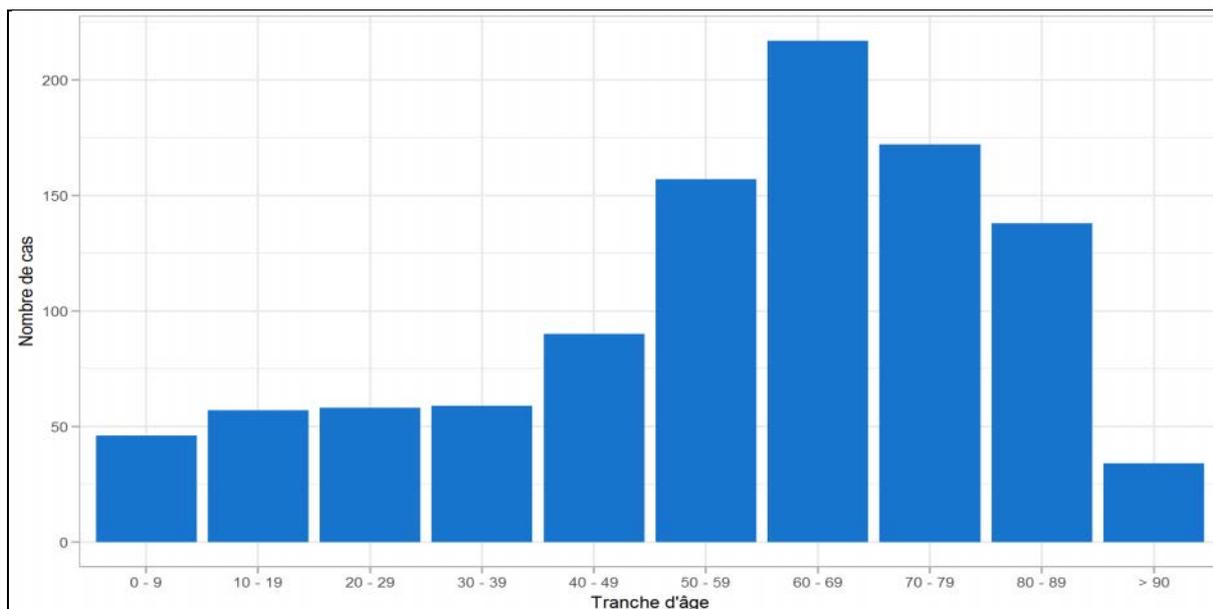


Figure 5 - La distribution des cas de zona vus en consultation de médecine générale selon l'âge [65]

Chez les personnes âgées de 50 ans et plus (c'est-à-dire la tranche d'âge la plus touchée), la répartition en fonction du sexe se confirme puisque 62% des patients atteints sont des femmes en 2015 [65].

#### 1.2.3.2. EN FONCTION DU CONTEXTE SANITAIRE

Le statut immunitaire est un acteur décisif à plusieurs niveaux dans la pathologie qu'est le zona. Ainsi, 4,4% des cas décrits en 2016 sont survenus chez un patient immunodéprimé. Les chiffres ne reflètent malheureusement pas la proportion des cas apparus chez les personnes dont l'immunité est, sans parler d'immunodépression, simplement défaillante. Quant à la vaccination antizostérienne, le réseau Sentinelles n'a recensé qu'un seul cas de zona chez un sujet vacciné en France depuis 2014.

Mis à part le statut immunitaire, la présence d'une pathologie au long cours a été observée chez les sujets de cinquante ans et plus. Il en est ressorti que plus de 41% des patients étaient atteints d'une ALD et que 16% avaient un diabète [49]. Cela laisse supposer qu'une affection chronique fragilise l'organisme qui est donc moins à même de se défendre contre le virus de la varicelle et du zona.

#### 1.2.3.3. EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE

Tous les cas de zona ne sont pas sans conséquence. En effet en 2016, le réseau Sentinelles en a recensé 76,6% qui ont nécessité un traitement antiviral (soit par voie orale, soit par voie locale, soit par les deux) (Tableau III) ; et un petit nombre (0,7%) ont été jusqu'à l'hospitalisation.

Traitement antiviral	Effectif	Proportion (en %)
<b>Oui</b>	742	76,6
Général	555	74,8
Local + général	152	20,5
Local	35	4,7
<b>Non</b>	227	23,4

Tableau III - La distribution des cas selon le traitement antiviral prescrit [65]

#### 1.2.3.4. EN FONCTION DE LA PROPORTION DE DOULEURS POSTZOSTERIENNES

Les auteurs de l'étude EPIZOD se sont penchés sur l'estimation de la proportion des douleurs postzostériennes. Dans la population générale, l'incidence des DPZ a été estimée à 44% à un mois ou plus après l'éruption. A trois mois, elle était encore de 32,5% avec une nette tendance à la hausse avec l'âge (Tableau IV).

Tranche d'âge	Incidence des DPZ	Proportion de DPZ
50 - 60 ans	35	19,3%
60 - 70 ans	50	28,7%
70 - 80 ans	85	37,3%
80 ans et plus	57	40,5%

Tableau IV - La proportion de DPZ persistant à trois mois [49]

#### 1.2.4. EN EUROPE

Dans les pays de l'UE, l'incidence annuelle des cas de zona dans la population générale est sensiblement identique [62]. Celle-ci varie de 2,00 à 4,57 cas pour 1000 personnes (Figure 6). La France se place donc dans la moyenne européenne estimée à 3,4‰.

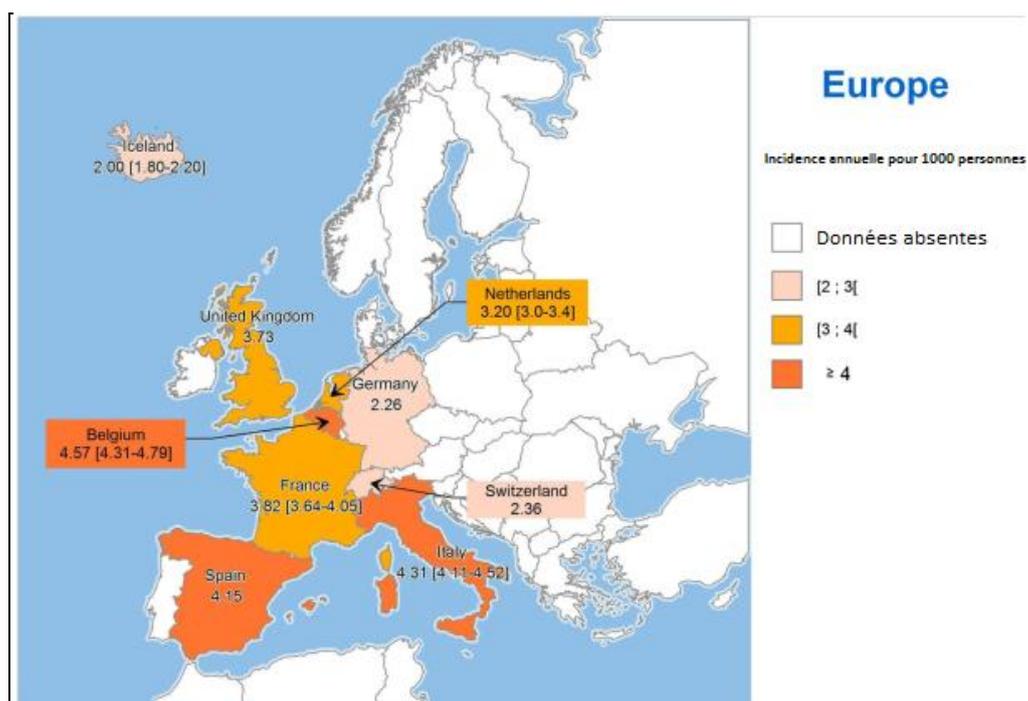


Figure 6 - Les taux annuels moyens d'incidence du zona en Europe [62]

En rentrant dans les détails, on se rend compte que les cas français de zona répondent aux critères européens de la pathologie. D'une part, l'incidence est plus élevée chez les femmes avec un ratio femme/homme dont la valeur moyenne est 1,4. D'autre part, la répartition des cas selon l'âge est distribuée de la même façon avec peu de cas avant cinquante ans et près de deux tiers des cas après cinquante ans (Figure 7).

Le seul point à améliorer est le manque de données pour un grand nombre de pays européens. En effet, seuls les pays de l'Europe de l'Ouest ont établis une surveillance des cas de zona, ce qui restreint la vision que l'on peut se faire de la situation épidémiologique de la France dans l'Europe.

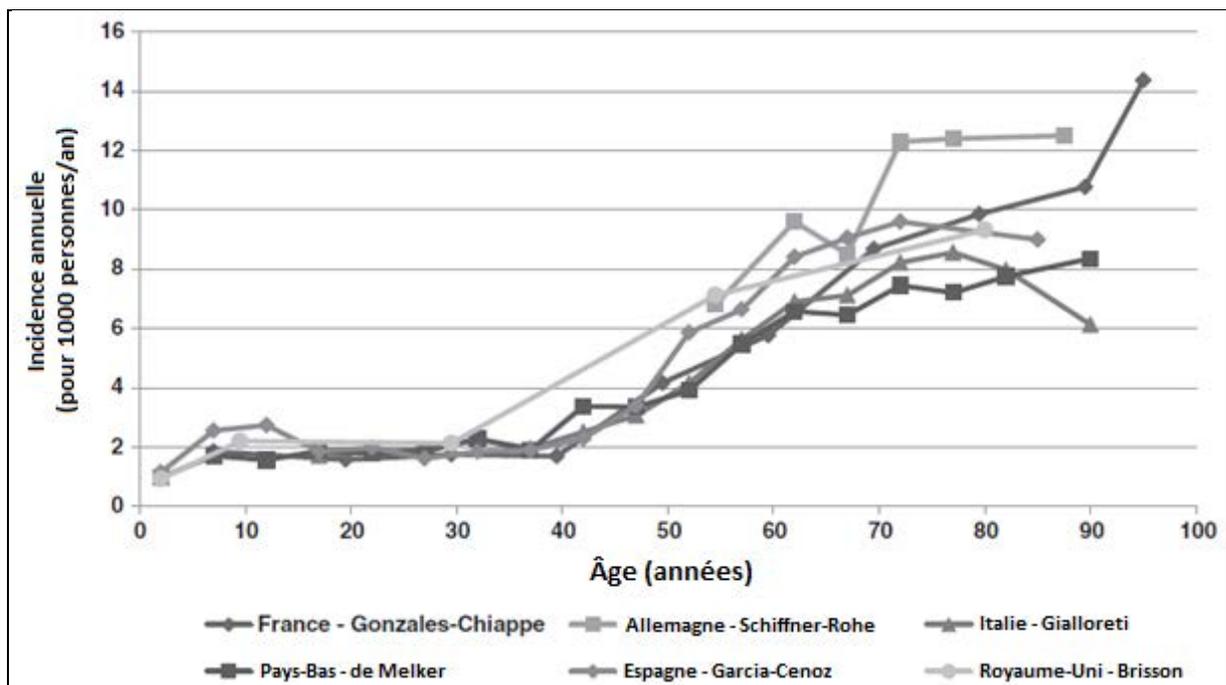


Figure 7 - L'incidence du zona par tranche d'âge en Europe [62]

Pour conclure, la récente prise de conscience sur le retentissement du zona a conduit la communauté scientifique à recueillir des données sur cette pathologie. De ce fait, il arrivera un moment où il sera possible d'avoir un véritable historique de la maladie et un nombre suffisant de données pour établir plus de comparaisons. Ainsi, le réel impact du zona ne pourra surement être mesuré que dans quelques années, pendant lesquelles près de 1,7 millions nouveaux cas de zona sont attendus chaque année en Europe [62].

### 1.3. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU VIRUS VARICELLE-ZONA

Le cycle de vie du virus de la varicelle et du zona dans son hôte commence par le premier contact au niveau de la sphère respiratoire haute, lors de la transmission. Une répllication locale du virus lui permet ensuite d'atteindre le foie et la rate, où il va à nouveau se répliquer. De ces sites démarre une seconde virémie qui amène le virus au niveau cutané. Après avoir provoqué des signes cliniques, le virus rentre ensuite dans sa phase latente.

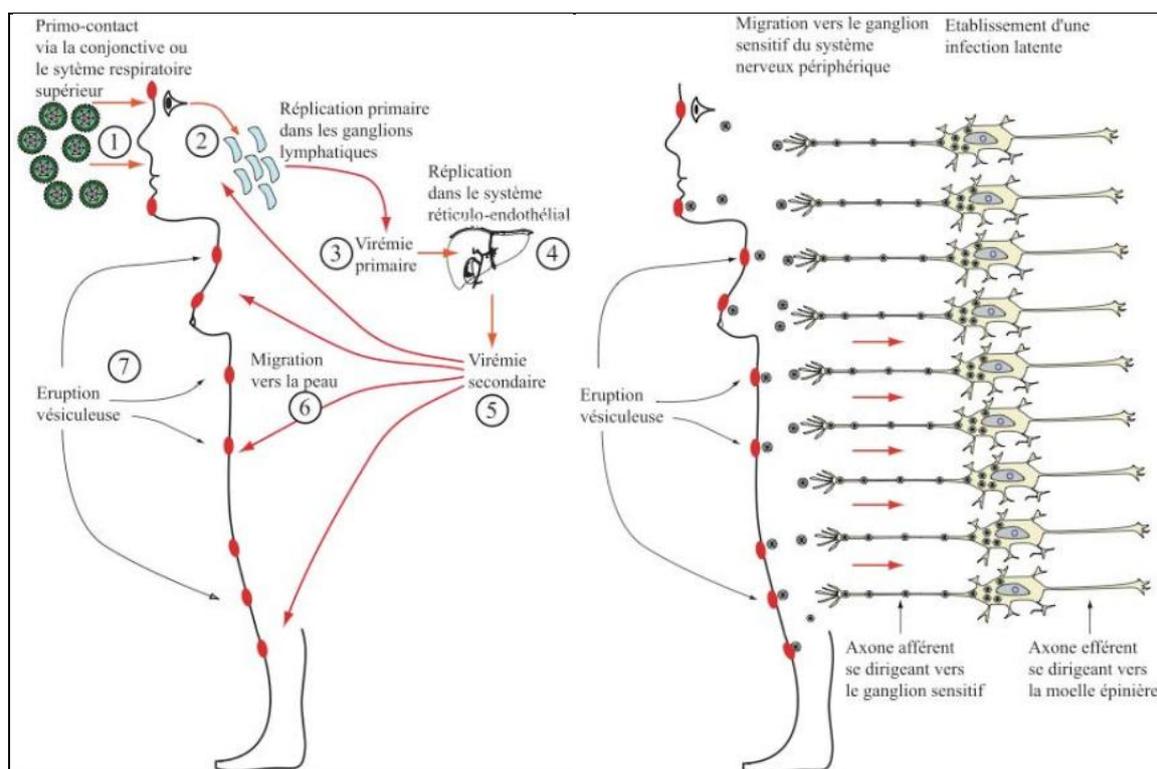


Figure 8 - Le cycle de vie du virus varicelle-zona [2]

#### 1.3.1. LES MOYENS D'ETUDE

Avant tout chose, il faut savoir que l'étude du VZV représente un véritable challenge pour la biologie puisque ce dernier est un pathogène strictement humain. Ainsi, l'étude chez l'animal est théoriquement impossible. Pour remédier à ceci, il y a eu recours à des greffes de tissus humains vers des souris dites « atteintes d'immunodéficience combinée grave » [84]. Cette méthode rend possible l'étude *in vitro* de cellules humaines infectées par le VZV dans leurs environnements naturels. De plus, elle a l'avantage de permettre l'exploration des trois tropismes importants du VZV : le tropisme lymphocytaire, le tropisme cutané et le neurotropisme.

#### 1.3.2. LA TRANSMISSION DU VIRUS

##### 1.3.2.1. LES MODES DE TRANSMISSION

La première chose à savoir est que le VZV est un virus à réservoir humain strict. Ainsi, la transmission ne peut être qu'interhumaine.

Le primocontact a lieu au niveau de la conjonctive des paupières ou des voies respiratoires supérieures d'un sujet naïf. Plusieurs circonstances peuvent amener à ce premier contact. La plus commune est la suivante : un individu atteint de la varicelle dissémine le virus par voie aérienne par le biais des gouttelettes de Pflügge. C'est d'ailleurs le seul Herpesvirus transmis de cette manière. La seconde survient également lorsqu'un patient est atteint de la varicelle : le liquide contenu dans les vésicules cutanées est contaminant si les lésions cutanées varicelliennes sont actives et non croûteuses. Pour finir, il peut arriver qu'un patient atteint de zona transmette le virus *via* les vésicules cutanées [34].

#### 1.3.2.2. LA PERIODE DE CONTAGIOSITE

Un sujet atteint de varicelle sera contagieux pendant 5 à 7 jours, et cette période débute 2 à 4 jours avant l'éruption cutanée pour durer jusqu'à l'assèchement des lésions. Un sujet atteint de zona sera quant à lui contagieux pendant 2 jours à partir du début de l'éruption [34].

#### 1.3.2.3. L'INFECTIOSITE

Bien qu'il soit assez fragile, le VZV est un virus qui peut survivre entre une et deux heures sur des surfaces à l'air libre. Couplé à l'efficacité des gouttelettes de Pflügge à transmettre un microbe, l'infectiosité du VZV est très importante [34]. En effet, le taux d'attaque du virus est de :

- 86,6% après un contact intrafamilial ou dans une communauté d'enfants non-immuns autour d'un cas de varicelle
- 10 à 35% après contact moins intime au sein d'une collectivité
- jusqu'à 25% autour d'un cas de zona

#### 1.3.3. LA REPLICATION LOCALE

La réplication du virus au niveau de la muqueuse respiratoire intervient aussitôt après la transmission. Cette réplication est un mécanisme assez peu décrit, au cours duquel le virus va détourner la machinerie cellulaire à son profit. Ce qui est certain, c'est qu'elle comporte plusieurs étapes [25] durant lesquelles intervient un nombre important d'acteurs cellulaires et viraux :

- Attachement du virus
- Pénétration du virus
- Décapsidation
- Réplication de l'ADN
- Assemblage de la nucléocapside
- Sortie de la nucléocapside

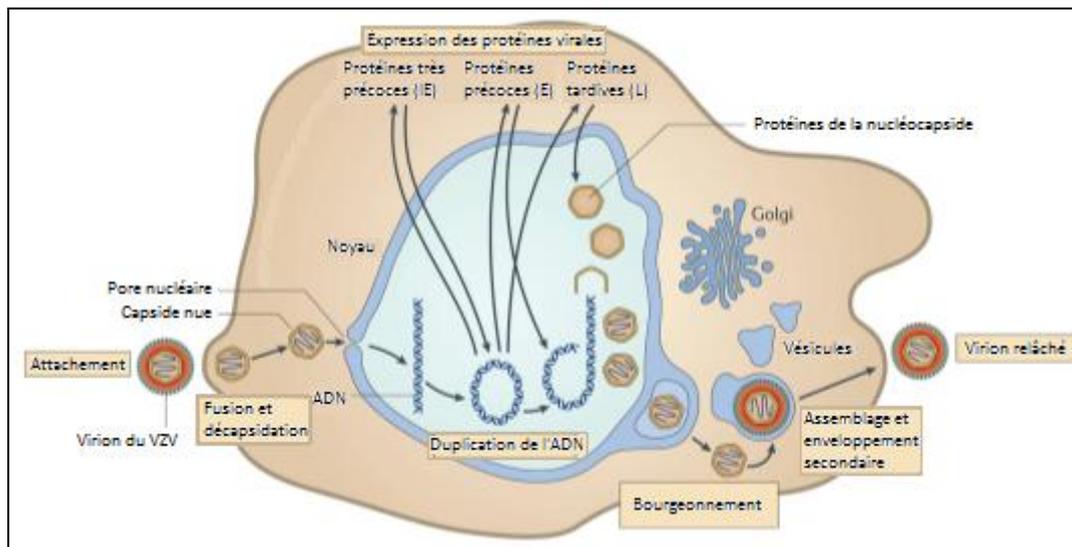


Figure 9 - La réplique du virus varicelle-zona [84]

### 1.3.3.1. L'ATTACHEMENT DU VIRUS

L'attachement du virus signe l'entrée en contact du virus avec la cellule. Ce phénomène est dépendant de l'interaction des protéines de surface du virus avec un récepteur de la membrane cellulaire [19]. En l'occurrence, la protéine virale concernée est la glycoprotéine C, qui va interagir avec des protéines de la membrane cellulaire que l'on suppose être des récepteurs du mannose-6-phosphate (sucre également présent dans gB, gE, gH et gI) ou des glycoprotéines associées à la myéline [7].

Cette nécessité de récepteurs cellulaires vient justifier le fait que le VZV ne peut infecter que l'espèce humaine avec des tropismes tissulaires et cellulaires précis : le tissu cutané, les cellules du système immunitaire (lymphocytes T, cellules dendritiques etc.) et le tissu nerveux (neurones, cellules satellites).

### 1.3.3.2. LA PENETRATION DU VIRUS

Une fois l'attachement du VZV réalisé, ce dernier poursuit son cycle de réplique en pénétrant dans la cellule. Pour se faire, l'enveloppe virale et la membrane cellulaire vont fusionner. Cette étape se fait sous l'impulsion des protéines virales dites « de fusion » qui sont, pour le VZV, deux hétérodimères de glycoprotéines : gB-gE d'une part et gH-gL d'autre part [7].

### 1.3.3.3. LA DECAPSIDATION

Pour faire suite à l'entrée du virus dans la cellule vient la décapsidation, c'est-à-dire l'étape qui permet de libérer l'acide nucléique viral dans le noyau de la cellule. Afin d'y parvenir, la capsidie doit être transportée via le cytosquelette jusqu'aux pores nucléaires [19].

Lors de la fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale, les capsides accompagnées des protéines du tégument, dont certaines déjà

prêtes à être utilisées ou reconstituées, se retrouvent libérées dans le cytoplasme. Ces éléments vont être pris en charge par les microtubules du cytosquelette afin d'être transportés dans la cellule. Cela est obligatoire car en effet, un herpesvirus non pris en charge par un moyen de transport actif aurait besoin de 231 ans pour avancer d'un centimètre dans le cytoplasme. Ce phénomène est sous le contrôle de protéines virales (non identifiées à l'heure actuelle) qui interagissent avec les kinésines [7].

Une fois arrivée au niveau du noyau, la capsid s'ancre à un pore nucléaire. Ceci déstabilise les capsomères et aboutit finalement à la libération de l'ADN viral dans le nucléoplasme [68].

#### 1.3.3.4. LA REPLICATION DE L'ADN

Comme son nom l'indique, le but de ce processus est d'aboutir sur la duplication de l'ADN viral. Pour se faire, le génome viral se substitue au génome cellulaire afin d'être transcrit, traduit et répliqué [19].

##### 1.3.3.4.1. LE PHENOMENE PRE-TRANSCRIPTION

Pour initier le phénomène, il est impératif qu'un ensemble de mécanismes intervienne entre des structures cellulaires de l'hôte et des structures virales. A ce moment, la protéine virale IE62 joue un rôle prépondérant : elle est le facteur de transcription principal du VZV. Son action va rendre possible la formation d'un complexe activateur de la transcription des gènes très précoces. Ce complexe est notamment formé par la protéine ORF10, dont les composants sont directement apportés par le tégument du virion [7].

##### 1.3.3.4.2. LA TRANSCRIPTION DES GENES TRES PRECOCES ET PRECOCES

Comme précisé plus tôt, le VZV va prendre le contrôle de la machinerie cellulaire. Les cibles sont les facteurs de transcription (ex. Sp1) et leurs corégulateurs transcriptionnels (ex. HCF1). Les responsables de cet événement sont les protéines régulatrices IE4, IE62 et IE63. Elles sont impliquées à tous les niveaux de la réplication de l'ADN. La plus importante d'entre elles est IE62 car ses capacités sont grandes et multiples. En effet, IE62 peut transactiver l'expression de la quasi-totalité des gènes du VZV qu'ils soient très précoces, précoces ou tardifs. Cette protéine a même le pouvoir d'autoréguler son propre promoteur. Par la suite, la protéine IE63 joue également un rôle majeur puisque c'est elle qui interagit avec l'ARN polymérase II cellulaire. C'est cette dernière qui transcrit les gènes du VZV. Enfin, les données concernant IE4 sont moins fournies. La seule certitude étant qu'elle interfère avec IE62, probablement pour stimuler l'expression des gènes [68].

Pour rappel, la phase très précoce de la transcription concerne les protéines précoces immédiates ; donc ces trois protéines vont dans un premier temps provoquer leur propre synthèse, afin d'activer la transcription des gènes précoces de manière plus intense. La phase précoce de la transcription

gènère quant à elle toutes les protéines virales qui vont permettre la duplication de l'ADN viral, notamment l'ADN polymérase virale.

A ce stade, les ARNm des protéines citées ci-dessus sont donc synthétisés dans le noyau par l'ARN polymérase II cellulaire, sous l'impulsion des protéines régulatrices très précoces. Afin d'obtenir les protéines concernées, leurs ARNm sont dirigés vers un pore nucléaire afin d'atteindre le cytoplasme, où ils seront transcrits en protéines par les ribosomes. Puis, les protéines très précoces et précoces synthétisées *de novo* retournent dans le noyau pour y réguler l'expression des gènes [7].

#### 1.3.3.4.3. LA REPLICATION DE L'ADN

La réplication de l'ADN viral prend place dans le noyau cellulaire, principalement sous l'égide de l'ADN polymérase virale, mais aussi grâce à une multitude de protéines impliquées dans ce mécanisme. Elle démarre au niveau des origines de réplication (ori). Pour tirer au mieux parti de la cellule infectée, le VZV diminue la synthèse d'ADN humain grâce à l'action des protéines très précoces. De ce fait, la synthèse d'ADN viral est optimale grâce à l'économie d'énergie et des nucléobases, ainsi que la mobilisation des protéines de la réplication etc [7].

#### 1.3.3.4.4. LA TRANSCRIPTION DES GENES TARDIFS

Toujours sous l'action d'un transactivateur, citons IE62, les gènes dits tardifs sont transcrits afin d'obtenir les protéines de structure des virions. C'est donc à ce moment que sont synthétisées les protéines qui forment la nucléocapside ou encore les glycoprotéines de l'enveloppe virale. Les protéines  $\gamma$  rejoignent ensuite les autres protéines virales dans le noyau afin de participer à l'assemblage des virions [25].

#### 1.3.3.5. L'ASSEMBLAGE ET LA SORTIE DE LA NUCLEOCAPSIDE

La maturation des virions se déroule au niveau de l'appareil de Golgi dans le cytoplasme [23]. Deux théories décrivent ce phénomène. La première d'entre elles, la plus probable à l'heure actuelle, est un enchaînement d'enveloppement, désenveloppement et réenveloppement. La seconde, elle, ne suppose qu'un seul enveloppement. De ce fait, les enveloppes finales diffèrent par leur composition protéique [7].

Dans les deux cas, les nucléocapsides obtiennent une première enveloppe correspondant à la membrane nucléaire interne. Les virions ainsi obtenus s'amassent entre les deux feuillettes de la membrane nucléaire. Ensuite, il est couramment admis que les virions sont libérés dans le cytoplasme en perdant leur membrane primairement acquise, cette dernière fusionnant avec la membrane nucléaire externe. Une fois transportés dans l'appareil de Golgi, les virions vont subir un second enveloppement dans les citernes golgiennes, où ils vont mûrir par obtention de protéines du tégument et de glycoprotéines (Figure 10 - voie de droite). Dans la seconde hypothèse, les

virions sont libérés dans le cytoplasme enveloppés par la membrane nucléaire externe, qui forme une vésicule de transport. Cet ensemble migre vers l'appareil de Golgi, où des interactions avec ce dernier permettent une maturation des virions (Figure 10 - voie de gauche).

La sortie de la cellule est commune aux deux voies précédemment décrites. La citerne golgienne de maturation, dans laquelle a mûri un virion, a la capacité d'une vésicule de transport. La fusion entre la membrane cellulaire et la membrane de cette vésicule de transport permet de libérer les virions dans l'espace extracellulaire. Ce processus est médié par les glycoprotéines gB, gE et gI.

Néanmoins, il faut noter que le VZV est un virus qui reste essentiellement intracellulaire. En effet, sa capacité fusogène fait qu'il est plus aisé pour lui de contaminer les cellules en provoquant la formation de syncytium plutôt qu'en sortant de la cellule initiale pour entrer dans d'autres. Cette abilité est médiée par les mêmes hétérodimères de glycoprotéines gB-gE et gH-gL qui régulent l'entrée du virus dans la cellule [84].

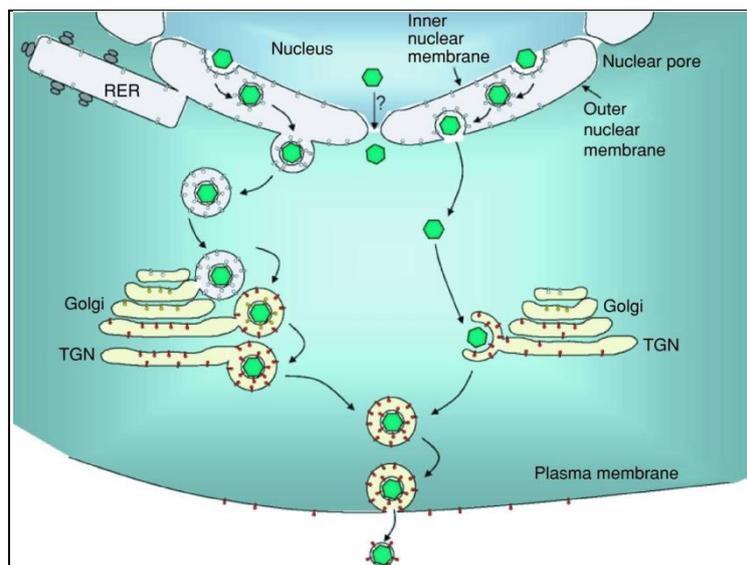


Figure 10 - Les deux voies possibles de sortie du VZV de la cellule [7]

RER : réticulum endoplasmique rugueux / Nucleus : noyau / Inner nuclear membrane : membrane nucléaire interne / Nuclear pore : pore nucléaire / Outer nuclear membrane : membrane nucléaire externe / TGN : réseau trans-golgien / Plasma membrane : membrane plasmique

#### 1.3.4. LA VIREMIE PRIMAIRE

La réplication du virus au niveau de la muqueuse respiratoire est immédiatement suivie par la libération dans le tissu lymphoïde adjacent des virions nouvellement synthétisés [23].

A cet endroit, le VZV entre en contact avec les cellules dendritiques. Immatures, elles ont la capacité de phagocyter et d'apprêter les antigènes étrangers. Elles sont une cible de choix pour le VZV qui peut s'y répliquer aisément. Après avoir capté le virus, les cellules dendritiques immatures

migrent vers les organes lymphoïdes secondaires telle la rate où elles mûrissent. Elles vont alors perdre leurs précédentes propriétés mais en contrepartie, elles voient une augmentation de l'expression à leur surface des molécules CMH I et II, qui permettent la présentation des antigènes ; des molécules costimulatrices CD80 et CD86, qui permettent l'activation des lymphocytes T naïfs ; et des molécules d'adhésion [68]. La migration des cellules dendritiques vers le foie et les organes lymphoïdes secondaires concrétise la première virémie. Le virus y sera présenté à d'autres cellules décisives pour la suite de l'infection [7].

### 1.3.5. LA VIREMIE SECONDAIRE

Dans les organes lymphoïdes secondaires, les cellules dendritiques rencontrent les lymphocytes T CD4+ pour lesquels le VZV présente un tropisme particulier et qu'il infecte très facilement. Les glycoprotéines gE et gI et les protéines virales ORF47 et ORF66 jouent un rôle important pour l'infection des lymphocytes T [7].

Une fois à l'intérieur des lymphocytes, le VZV va activer les voies de signalisation cellulaires pSyk/Zap70 et pAkt et inhiber la voie pErk1/2 (Figure 11). D'une part, l'inhibition de pErk1/2 empêche le lymphocyte de synthétiser des cytokines, ce qui retarde la réponse immunitaire. D'autre part, on observe une modification de l'expression des protéines de surface : une hausse de CD69, CD279 et CD28 accompagnée d'une baisse de CCR7, CD27, et CD127. Ces changements indiquent que les lymphocytes sont différenciés pour migrer vers les tissus. Mais l'augmentation concomitante de l'expression d'intégrines, CD11a et CD49d, associée à la baisse de CD7 indique une migration préférentielle vers le tissu cutané [73].

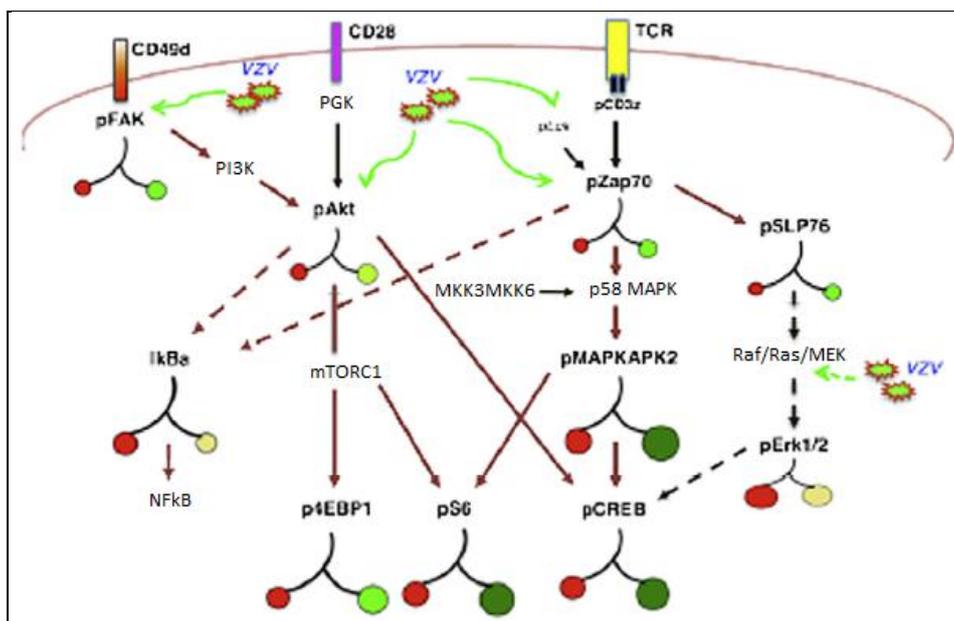


Figure 11 - La modification des voies de signalisation cellulaires par le virus varicelle-zona [73]

De plus, le VZV active le facteur de transcription STAT3 et inhibe STAT1 ce qui a pour résultat d'améliorer la survivabilité des lymphocytes T CD4+, leur laissant ainsi le temps d'attendre les tissus ciblés. Dans le but d'optimiser les lymphocytes T infectés, le VZV ne provoque pas leur fusion. Ainsi, ces cellules conservent leur capacité de transit dans les tissus [84].

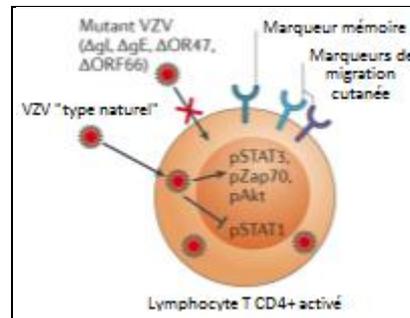


Figure 12 - Un lymphocyte T CD4+ infecté par le virus varicelle-zona [84]

Une fois les lymphocytes T remodelés à l'avantage du VZV, ces derniers migrent préférentiellement vers le tissu cutané via la circulation sanguine, ce qui représente la seconde virémie.

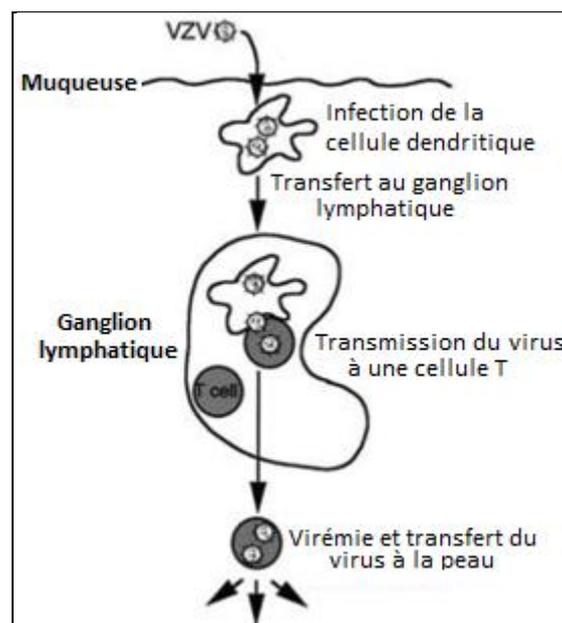


Figure 13 - Les étapes du transport du VZV du site d'infection à la peau [1]

### 1.3.6. LA REPLICATION AU NIVEAU CUTANE

La seconde virémie portée par les lymphocytes T débouche sur la libération de virions au niveau de l'épiderme, principalement au niveau des follicules pileux dans un premier temps. La réplication virale dans les cellules cutanées aboutit sur l'éruption varicelleuse en 10 à 21 jours [84]. Plusieurs mécanismes sont impliqués.

D'une part, le VZV va induire la fusion de cellules infectées avec des cellules saines pour former une structure appelée polykaryocyte. C'est un phénomène

médié par les glycoprotéines gB, gE, gH et gL [84] afin d'être contenu pour ne pas complètement détruire le tissu cutané, son objectif étant de disséminer le virus.

D'autre part, le VZV entraîne la modification de la synthèse de protéines aussi bien dans les cellules infectées que dans les cellules saines adjacentes (Figure 14). Premièrement, dans les cellules infectées, les protéines virales vont contrer la réponse immunitaire afin de donner libre cours à la synthèse et à la libération de nouveaux virions par les kératinocytes : IE62 et ORF47 inhibent la production de l'interféron  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) ; la kinase ORF66 inhibe STAT1 ; et l'interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) voit sa production diminuer. En plus, le facteur STAT3 est activé puisqu'il empêche l'apoptose. Au contraire, les cellules saines adjacentes vont tout faire pour contenir le virus en revoyant à la hausse la synthèse des interférons  $\alpha$  et  $\beta$ , de STAT1 et du facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B).

S'ensuit la formation de vésicules contenant des virions libres, processus essentiel dans la transmission du virus et dans l'installation de la latence.

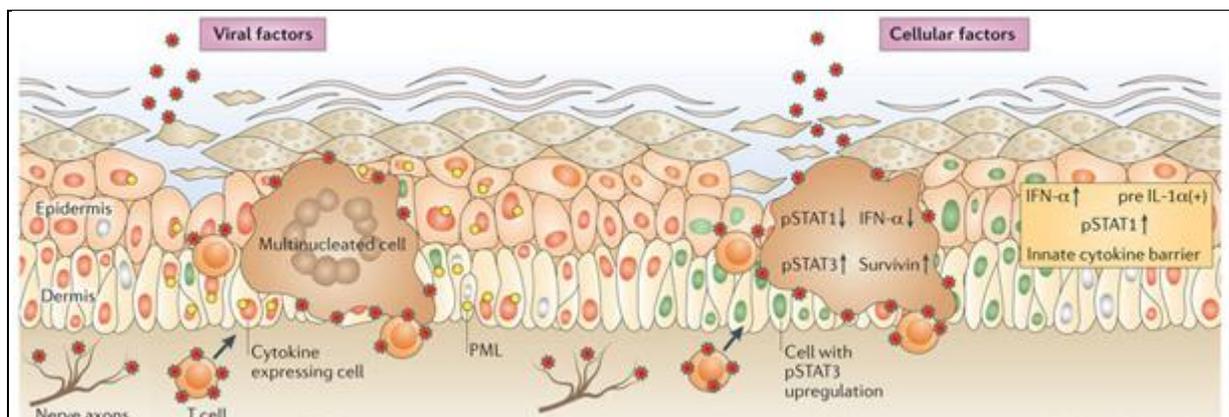


Figure 14 - La physiopathologie du VZV dans le tissu cutané [84]

Viral factors : facteurs viraux / Cellular factors : facteurs cellulaires / Epidermis : épiderme / Dermis : derme / Nerve axons : axones nerveux / T cell : cellule T / Multinucleated cell : cellule multinucléée / Cytokine expressing cell : cellule exprimant des cytokines / PML : protéine de la leucémie promyélocytaire / Survivin : capacité de survie / Cell with pSTAT3 upregulation : cellule dans laquelle STAT3 est stimulé / Innate cytokine barrier : défense par les cytokines de l'immunité innée

### 1.3.7. LA LATENCE

Suite à la primo-infection, les Herpesviridae ne sont pas éliminés totalement par les réactions de défense de l'hôte. En effet, ils ont la capacité de rester dans un état non lytique, et ce de manière théoriquement systématique [6], dans cet hôte : c'est la phase de latence.

Pour gagner les ganglions sensoriels (Figure 15), les virions à l'état libre, que l'on trouve dans les lésions vésiculeuses cutanées, gagnent les terminaisons nerveuses sensorielles du derme et empruntent le flux axonal rétrograde [6]. D'autre part, il est également probable que les lymphocytes T infectés transportent, lors de la seconde virémie, le VZV directement jusqu'à ces ganglions.

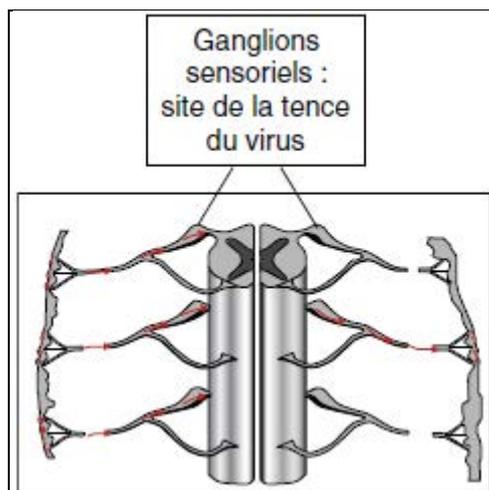


Figure 15 - La localisation du virus varicelle-zona en phase de latence [68]

L'ADN du VZV est retrouvé dans environ 1% à 7% des neurones [23], ce qui en fait le premier site de latence. Néanmoins, de l'ADN viral a également été retrouvé dans les cellules satellites (cellules de Schwann et astrocytes).

Dans un premier temps, l'hôte lui-même favoriserait la mise en place de la latence par la présence de lymphocytes T anti-VZV, fugaces, qui contrôleraient la réplication du virus au niveau ganglionnaire [7].

Pour rester « invisible » aux yeux du système immunitaire, le VZV doit adapter son activité. Pour commencer, c'est une période pendant laquelle moins de dix copies d'ADN sont retrouvées par cellule. En outre, l'expression des gènes est fortement réprimée voire carrément absente (ex. celle de gB). Seuls six transcrits sont retrouvés de façon permanente : IE4, IE62, IE63, E21, E29 et E66. Les protéines virales ne sont d'ailleurs présentes que dans le cytoplasme du neurone, alors qu'elles sont également localisées dans le nucléoplasme pendant le cycle lytique. Ceci serait dû à la phosphorylation de la protéine IE62 qui n'assurerait alors plus son rôle transactivateur [23].

Ainsi, le virus de la varicelle et du zona peut rester plusieurs années « sans faire parler de lui » dans cet état de latence pendant lequel son activité est proche de zéro. Cependant, il arrive parfois que le virus se réactive et lance un nouveau cycle lytique : c'est la résurgence.

### 1.3.8. LA RESURGENCE

La réactivation du virus varicelle-zona semble se produire tout au long de la vie d'un individu. Elle n'entraîne cependant habituellement des signes cliniques qu'une seule fois. Les réponses aux questions pourquoi et comment sont loin d'être complètes, même si certains éléments sont connus. Par exemple, des critères (voir chapitre 1.5.) exposent à un plus grand risque de zona. Néanmoins, cela n'explique pas complètement la résurgence puisqu'aucun stimulus concrètement responsable de celle-ci n'a encore été découvert. En ce qui concerne le comment, des études [7][64][84] se sont

penchées sur la pathogénie du zona au niveau neuronal sans pour autant l'élucider totalement.

L'étude des mécanismes moléculaires de la résurgence du VZV est considérablement ardue puisque ce virus ne peut être retrouvé à l'état infectieux dans des ganglions humains que lors de l'autopsie d'une personne atteinte de zona [6]. L'état des connaissances actuelles de ce phénomène dit que, pendant ce dernier, le virus est présent aussi bien dans le neurone que dans les cellules satellites du ganglion sensoriel. De ce fait, tous les événements qui ont lieu lors de la réactivation du virus se déroulent dans le neurone et dans ses cellules satellites. De plus, alors que la latence est caractérisée par la présence stricte des composants viraux dans le cytoplasme, ceux-ci sont également retrouvés dans les noyaux des cellules du tissu nerveux lors de la résurgence. C'est par exemple le cas de l'ADN viral, retrouvé dans les noyaux avec une expression des protéines très précoces (*e.g.* IE62 et IE63), précoces et tardives (*e.g.* les glycoprotéines). Les composants de nouveaux virions sont donc synthétisés et assemblés. Ces processus peuvent se faire dans des cellules bien délimitées, mais le VZV peut provoquer la fusion du neurone avec les cellules satellites adjacentes pour former un polykarion, comme il le fait au niveau de la peau (Figure 16).

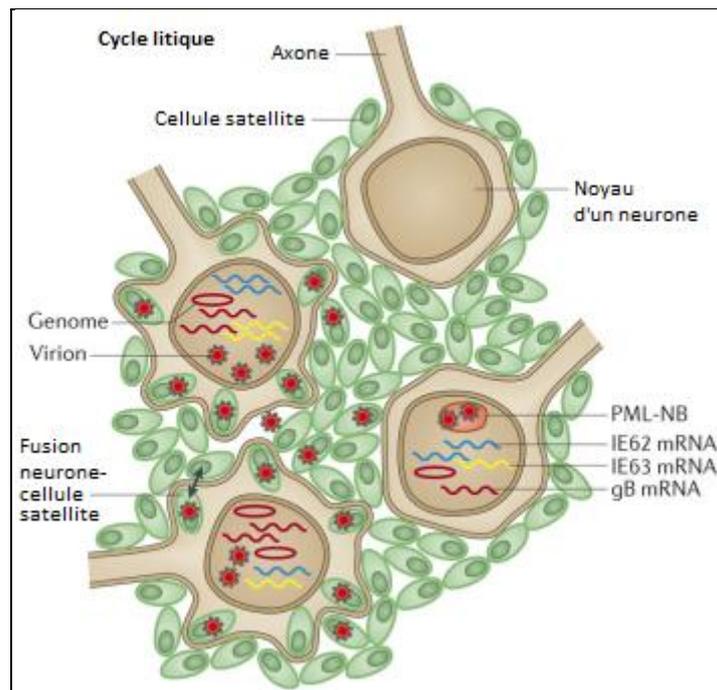


Figure 16 - La réactivation du VZV dans un ganglion sensoriel [84]

La synthèse des nouveaux virions cause une réaction inflammatoire au niveau des cellules nerveuses concernées qui peut aboutir à la mort des neurones. Ces virions néoformés migrent ensuite depuis les ganglions sensitifs vers la peau via le transport axonal antérograde pour provoquer un zona dans le dermatome concerné (Figure 8). Il est fort probable qu'ils empruntent plusieurs axones puisque les lésions du zona sont visibles dans des régions éparses des dermatomes.

## 1.4. LA REPOSE IMMUNITAIRE ET LES STRATEGIES D'EVASION

### 1.4.1. LA REPOSE IMMUNITAIRE AU VIRUS VARICELLE-ZONA

La réponse immunitaire va permettre à l'organisme de se défendre en limitant les effets pathogènes du virus varicelle-zona. Pour cela, le système immunitaire doit le reconnaître dans le but de mettre en œuvre la réponse immunitaire innée (rapide mais non spécifique) dans un premier temps, qui sera ensuite complétée par la réponse immunitaire adaptative (plus lente mais spécifique). Une fois l'infection repoussée, la mémoire immunologique, c'est-à-dire la capacité à se protéger face au même agent infectieux, se met en place.

De manière schématique, la figure 17 présente les principaux acteurs de la réponse immunitaire contre le VZV. Après l'infection des cellules cutanées par les virus disséminés par lymphocytes T CD4+, il y a production d'interférons  $\alpha$  et  $\beta$  par les kératinocytes voisins non infectés. Il y a également recrutement de cellules dendritiques plasmacytoïdes au niveau de la lésion. Ce sont des cellules qui, à l'état basal, sont rondes, sans dendrite et circulent dans le sang ; mais une fois activées, elles deviennent des cellules dendritiques classiques capables de présenter un antigène et aussi de produire une grande quantité d'interférons de classe I ( $\alpha$  et  $\beta$ ). Cette synthèse d'interférons, complétée par le recrutement des cellules NK qui ciblent les cellules infectées, est le premier événement de la réponse immunitaire. La seconde réponse de l'immunité est représentée par la production durable d'immunoglobulines G anti-VZV par les lymphocytes B spécifiquement dirigés contre le VZV. Ces éléments deviennent détectables lors de la résolution des signes cliniques [22].

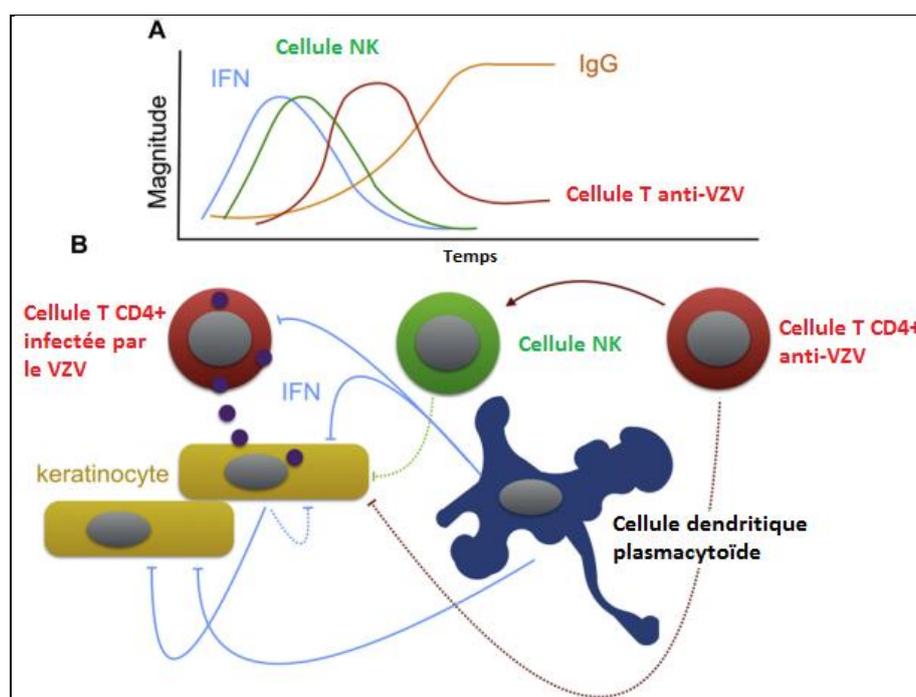


Figure 17 - Les principaux acteurs de la réponse immunitaire au VZV et leur cinétique [22]

### 1.4.1.1. LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense face aux agents pathogènes qui se sont introduits dans l'organisme. Elle se met en place de façon instantanée, juste après l'émission du signal danger. Les acteurs mis en jeu sont les cellules dendritiques, les cellules NK et les monocytes [68].

Les cellules dendritiques jouent un rôle crucial puisqu'elles sont à l'origine du signal danger. A leur surface, elles possèdent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui interagissent avec les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) du VZV [18]. En effet, les glycoprotéines et le matériel génétique du virus sont reconnus par les récepteurs au mannose-6-phosphate des cellules dendritiques. Après fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale, le matériel génétique du virus peut aussi être reconnu par des structures intracellulaires, comme les *Toll Like Receptors* (TLR), qui vont activer des voies de signalisation aboutissant à la synthèse des interférons  $\alpha$  et  $\beta$  (activateurs des macrophages) et du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, à l'origine de l'expression de nombreux gènes de l'inflammation (Figure 18).

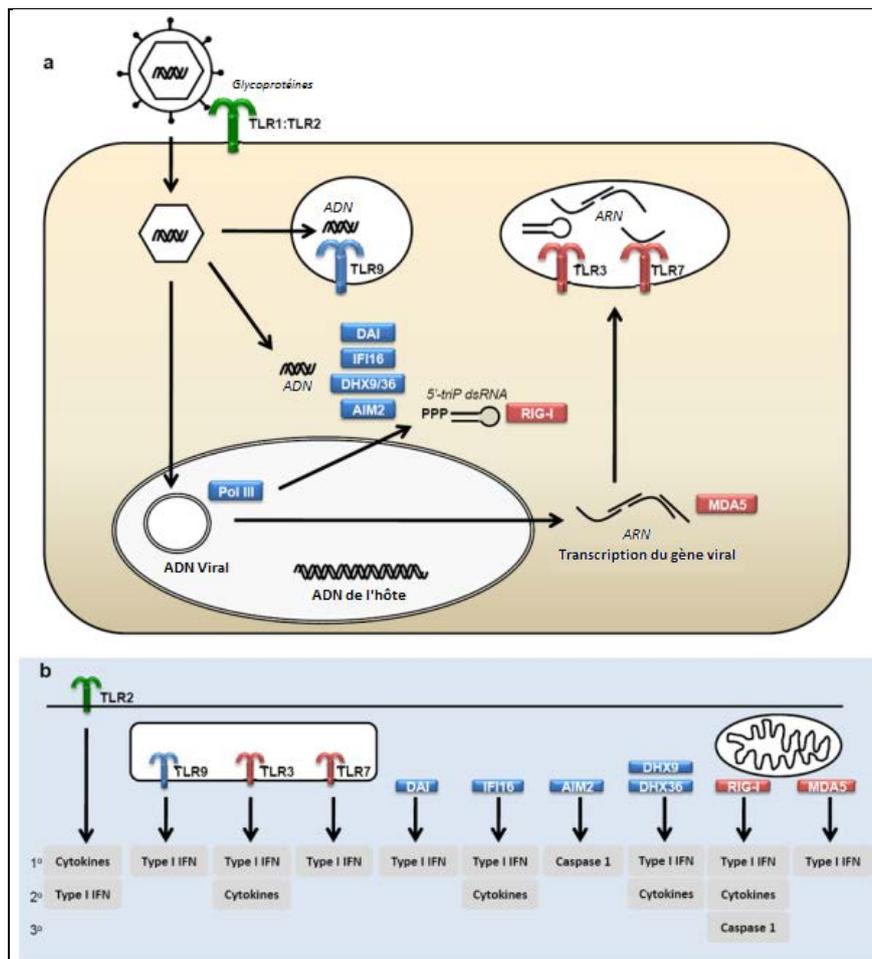


Figure 18 - La reconnaissance du virus varicelle-zona par le système immunitaire et les conséquences de son activation [59]

La production d'interféron de type I est réalisée par les cellules cutanées saines adjacentes aux cellules infectées d'une part, et par les cellules dendritiques plasmacytoïdes recrutées d'autre part. Le rôle des IFN- $\alpha/\beta$  est d'inhiber la réplication du virus, si bien que bloquer l'IFN- $\alpha$  conduit à une sévère complication de l'infection. Pour y arriver, les interférons ont des propriétés multiples :

- Induction de la synthèse d'une série de protéines à activité antivirale (dégradation du matériel génétique viral, réduction de la synthèse des protéines virales...) suite à la fixation de l'interféron sur son récepteur
- Activation des macrophages, des polynucléaires et des cellules NK
- Activité pro-inflammatoire

Les taux circulants d'interféron augmentent rapidement suite à l'infection au VZV, avant de diminuer avec la résolution de la varicelle [22].

La réponse immunitaire innée fait également intervenir les cellules *Natural Killer*. Ce sont des lymphocytes non B (CD19-) et non T (CD3-) mais caractérisés par les marqueurs CD56, CD16 et NK. Une fois activés par les cytokines (IL-12 et IL-15), les lymphocytes NK ont deux propriétés principales en fonction de la densité des marqueurs CD56 et CD16 [22]. Premièrement, les cellules NK CD56<sup>dim</sup> CD16+, majoritaires dans le sang, vont activer leur cytotoxicité naturelle par le mécanisme perforine/granzyme, qui est décrit par une théorie comme la polymérisation de perforine sous forme de canaux transmembranaires, permettant la sécrétion intracellulaire de granzyme qui entraîne l'apoptose de la cellule. Pour qu'une cellule soit prise pour cible, la cellule NK reconnaît des récepteurs inhibiteurs (KIR inhibiteurs) et des récepteurs activateurs (KIR activateurs et NCR) et prend en compte la balance entre ces deux types de récepteurs pour lyser ou non la cellule. Deuxièmement, les cellules NK CD56<sup>bright</sup> CD16-, majoritaires dans les ganglions, sont productrices de cytokines dont les TNF- $\alpha$ , impliqués dans l'inflammation, et l'IFN- $\gamma$  dont les rôles sont multiples : (i) induire l'expression des antigènes HLA de classe I et II (ii) différencier les monocytes en macrophages (iii) stimuler les fonctions de destruction des microbes phagocytés des macrophages [5].

Bien qu'elle soit incapable de contrôler l'infection, la réponse innée, grâce à sa rapidité d'action immédiate, n'en est pas moins indispensable pour freiner la progression du virus et pour activer et amplifier la réponse immunitaire adaptative [68].

#### 1.4.1.2. LA REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

Lorsque la réponse immunitaire innée est insuffisante pour éliminer un agent étranger, l'organisme a recours à une immunité, certes plus lente à mettre en place, mais beaucoup plus efficace car spécifique de l'agent en question. De manière générale, cette immunité adaptative nécessite une période de trois à cinq jours avant de se mettre en place lors d'une primo-infection. Néanmoins, pendant une infection au VZV, ce délai est allongé puisque les acteurs de cette immunité ne sont détectables qu'à partir des premiers jours du rash cutané varicelleux, qui met entre 10 et 21 jours à

apparaître. Ce laps de temps est ensuite raccourci pour les futures infections à un même agent pathogène.

L'immunité acquise peut être divisée en deux catégories, en fonction des cellules effectrices (Figure 19). D'une part, les lymphocytes T (marqueur caractéristique CD3+) sont les acteurs de l'immunité cellulaire. D'autre part, les lymphocytes B (marqueur caractéristique CD20+) contrôlent l'immunité humorale. Bien que distinctes, ces deux familles de cellules collaborent pour mener la résolution de l'infection à bien.

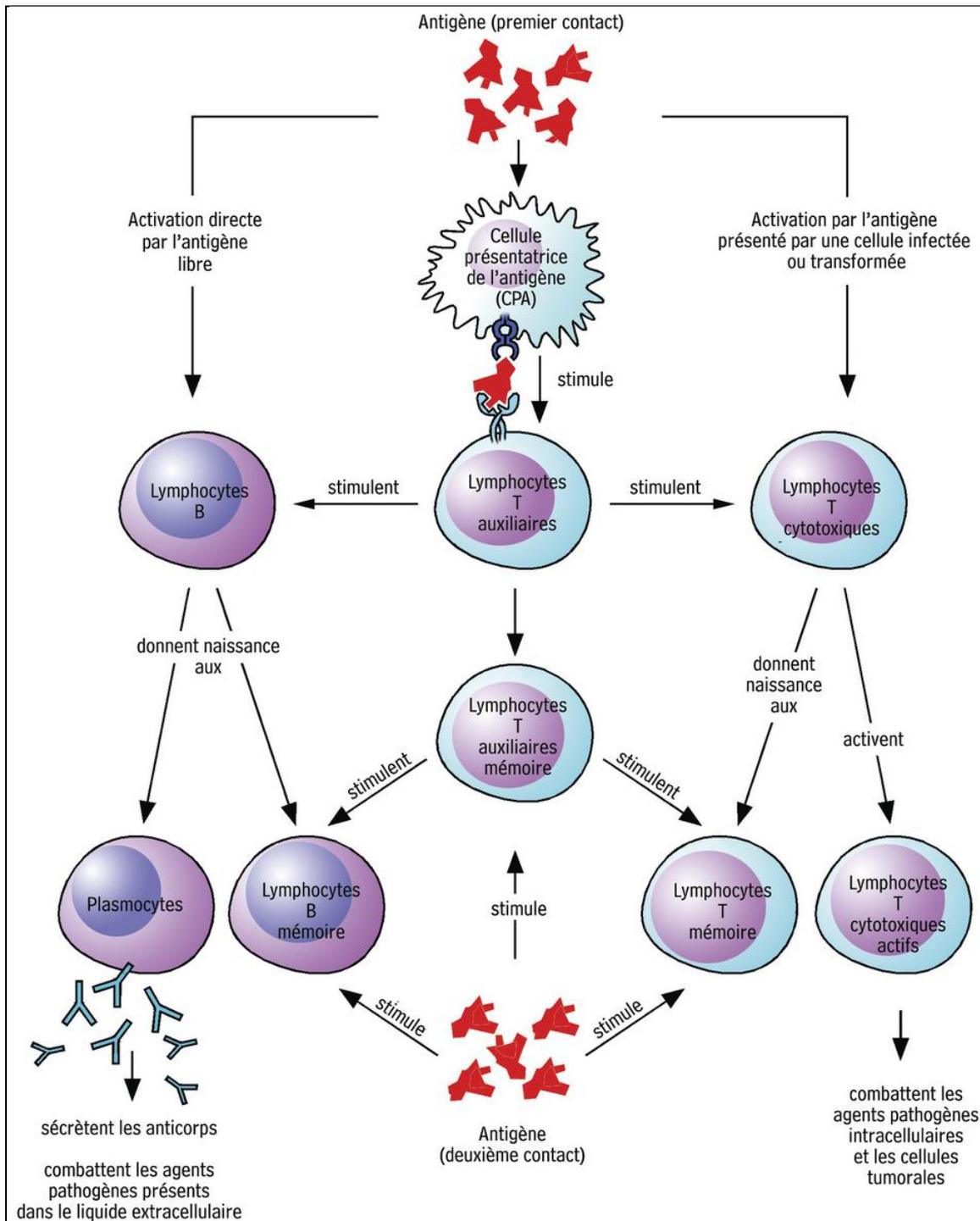


Figure 19 - Les cellules effectrices de l'immunité adaptative [40]

#### 1.4.1.2.1. LA REPONSE IMMUNITAIRE CELLULAIRE

La réponse immunitaire cellulaire est la composante de réponse immunitaire adaptative médiée par les lymphocytes T. Ces derniers sont indétectables pendant la période d'incubation du VZV et ne sont détectés que chez 12% des sujets malades au premier jour de l'apparition des signes cutanés de la varicelle. Ce pourcentage est de 47% au troisième jour. Pourtant, ils sont indispensables à la résolution de l'infection [5].

##### L'ORIGINE DES LYMPHOCYTES T [16]

Le progéniteur des lymphocytes T est le prothymocyte (CD3- CD4- et CD8-), une cellule qui provient de la moelle osseuse et qui va gagner le thymus, organe lymphoïde primaire dans lequel elle va maturer et acquérir la tolérance au soi.

La maturation des prothymocytes correspond à l'acquisition du TCR et des clusters de différenciation. Le TCR est le récepteur membranaire caractéristique des lymphocytes T : il est toujours lié au CD3 et son rôle est de reconnaître les molécules du CMH, présent à la surface de toutes les cellules du soi afin de présenter les antigènes aux lymphocytes. Quant aux clusters de différenciation, le CD3 est l'antigène commun des lymphocytes T qui sont séparés en deux sous-familles. On retrouve les lymphocytes T auxiliaires CD4+ dont le but est de coordonner la réponse immunitaire par la sécrétion de cytokines ; et les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ qui lysent les cellules cibles infectées.

La tolérance du soi est un processus très sélectif car il faut savoir que moins de 5% des prothymocytes y survivent. Il permet de conserver les lymphocytes dont le TCR reconnaît les antigènes du CMH en tant que tels, sans qu'ils ne réagissent aux antigènes du soi présentés par celui-ci. C'est également pendant cette étape que le thymocyte, qui est alors au stade dit double positif (CD3+ CD4+ et CD8+), devient soit CD4+ soit CD8+. Cette différenciation se fait en fonction de la classe du CMH à laquelle se lie le TCR. Les lymphocytes T CD4+ interagissent avec le CMH de classe II tandis que les lymphocytes T CD8+ interagissent avec le CMH de classe I.

##### L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

Pour être activés, les lymphocytes ont besoin d'interagir avec une cellule présentatrice d'antigènes. Cet événement intervient dans les organes lymphoïdes secondaires et engage le TCR d'un lymphocyte T naïf. Ce dernier reconnaît l'antigène présenté dans le contexte du CMH de la cellule présentatrice d'antigènes.

Une deuxième étape est nécessaire à l'activation des lymphocytes T naïfs. Lorsque celui-ci reconnaît le peptide logé dans le CMH d'une cellule présentatrice d'antigènes, l'interaction se renforce grâce à des molécules d'adhésion et à un second signal : le signal de costimulation. Le récepteur

CD28 à la surface des lymphocytes se lie aux ligands B7 de la cellule présentatrice d'antigènes, ce qui débouche sur l'activation des lymphocytes (Figure 20). Ils se mettent alors à synthétiser le récepteur CD25 à l'IL-2, cytokine indispensable à la prolifération lymphocytaire, et la protéine Bcl-2 qui augmente la survivabilité des cellules par son rôle anti-apoptotique [61].

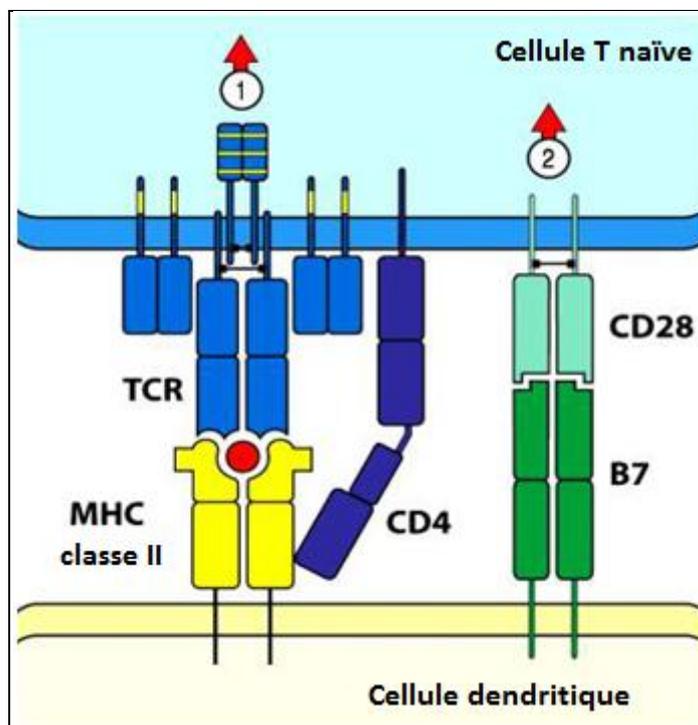


Figure 20 - L'activation d'un lymphocyte T CD4+ par une cellule présentatrice d'antigènes [61]

Les antigènes du VZV reconnus par les lymphocytes T ne sont pas tous étudiés, mais il est certain que les glycoprotéines et la protéine IE62 sont les principaux (Tableau V).

Essai	Sous-population	Protéines virales
Prolifération des cellules T		
Protéines		gE, gB, gH, gI, IE62
Peptides		gE, gB, gH, IE62
Cytotoxicité des cellules T		
Induction de l'expansion clonale	CD4+	gE, gB, gI
Reconnaissance des cellules cibles exprimant des protéines du VZV	CD4+, CD8+	gE, gI, gC, IE62

Tableau V - Les éléments du VZV reconnus par les lymphocytes T [6]

### LES LYMPHOCYTES T EFFECTEURS

En parallèle de la prolifération, les lymphocytes se différencient en cellules effectrices tout en migrant vers le site de l'infection. La famille des CD4+ se spécialise en fonction du milieu cytokinique ambiant. Peu importe la cellule finale, son activité se tournera principalement vers la production de cytokines. Sous l'impulsion de l'interleukine 12 produite par les

macrophages et les cellules dendritiques, les lymphocytes CD4+ se spécialisent en lymphocytes Th1 qui produisent IL-2, IFN- $\gamma$  et TNF $\alpha$  [6]. Ces cytokines interviennent dans l'inflammation et dans la défense contre les microbes intracellulaires (Figure 21). Les lymphocytes Th1 sont donc ceux les plus retrouvés lors d'une infection à VZV. L'autre sous-famille est très peu représentée puisque les lymphocytes Th2 sécrètent des cytokines impliquées dans la défense contre les helminthes et les réactions allergiques.

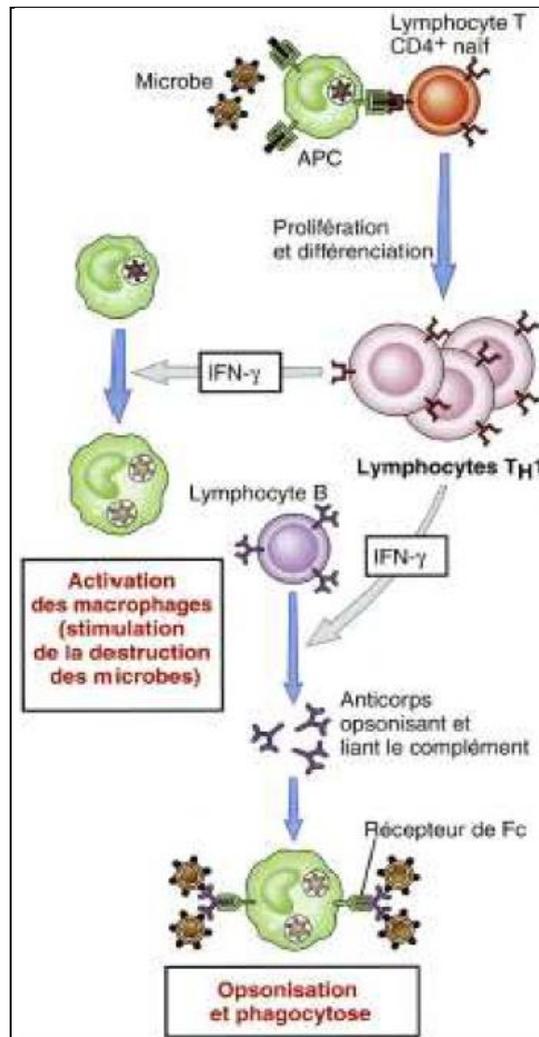


Figure 21 - Les effets de l'IFN- $\gamma$  sécrété par les lymphocytes Th1 [35]

Les lymphocytes CD8+ se différencient en lymphocytes T cytotoxiques. Ils s'attaquent aux cellules qui, par le biais du CMH de classe I, présentent les antigènes cibles du VZV (Tableau V). Leur cytotoxicité se traduit par le mécanisme perforine/granzyme.

#### 1.4.1.2.2. LA REPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE

La seconde composante de l'immunité adaptative est la réponse immunitaire humorale. Elle se fait sous la direction des lymphocytes B qui synthétisent les immunoglobulines. Au même titre que les lymphocytes T, les immunoglobulines sont indétectables pendant la période d'incubation du virus et sont retrouvées dans les trois premiers jours suivant l'apparition des

symptômes cutanés. Néanmoins, leur impact dans la résolution de l'infection semble faible.

#### L'ORIGINE DES LYMPHOCYTES B [15]

Le développement des lymphocytes B se fait à partir de la cellule pro-B. Ce progéniteur va entièrement maturer et acquérir la tolérance au soi dans la moelle osseuse par des interactions avec le stroma médullaire.

La maturation des lymphocytes B correspond à l'acquisition du BCR. Le BCR est le récepteur membranaire caractéristique des lymphocytes B : il est composé d'une IgM ancrée dans la membrane et associée à une chaîne glycoprotéique Iga (CD79a) et une chaîne glycoprotéique Igβ (CD79b).

La tolérance du soi intervient au stade « B immature » quand la cellule exprime l'immunoglobuline M. Les cellules stromales présentent alors les antigènes du soi par le biais du CMH : le lymphocyte B immature doit réagir avec une faible affinité sous peine de subir l'apoptose. Une fois cette étape passée, le lymphocyte B mature migre alors vers les organes lymphoïdes secondaires.

#### L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B [32]

A l'origine de l'activation des lymphocytes B, il y a une interaction entre le BCR et un antigène au niveau d'un organe lymphoïde secondaire tel que les ganglions et la rate. Après avoir phagocyté l'antigène en question, le lymphocyte B l'exprime à sa surface par le biais du CMH de classe II. Cela entraîne une coopération avec un lymphocyte T auxiliaire sensibilisé au même antigène. Après avoir reconnu l'antigène, le lymphocyte T auxiliaire se met à synthétiser le récepteur à CD40. A sa surface, le lymphocyte B possède CD40 dont la liaison avec son récepteur néoformé provoque la synthèse de cytokines par le lymphocyte T auxiliaire (Figure 22). Stimulés par ces cytokines, les lymphocytes B prolifèrent, se différencient et produisent des anticorps.

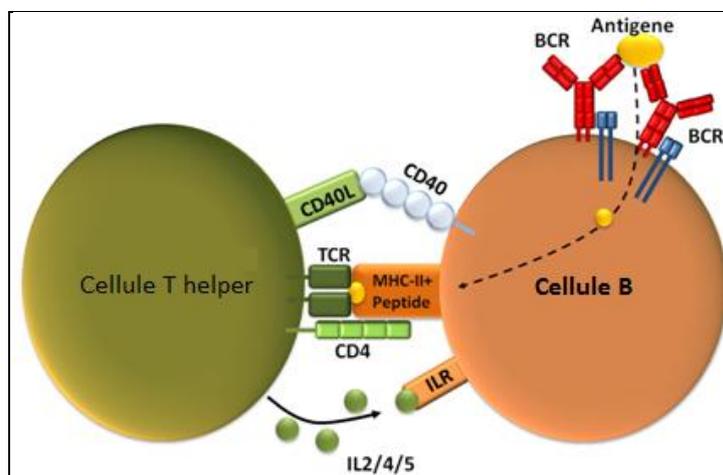


Figure 22 - La coopération entre un lymphocyte T auxiliaire et un lymphocyte B [36]

## LES IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines sont des protéines présentes sous forme membranaire (BCR) et sous forme soluble libre (anticorps). Leur synthèse est assurée dans les ganglions, la rate et la moelle osseuse par des lymphocytes B différenciés : les plasmocytes.

Elles sont composées de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L). Une chaîne légère est liée à une chaîne lourde formant un hétérodimère H-L, qui est lui-même lié à un autre hétérodimère H-L identique. Cet ensemble est divisé en deux régions : d'une part la région constante, qui porte le fragment Fc à l'origine des fonctions effectrices des anticorps ; et d'autre part la région variable, formée de deux fragments Fab qui lient spécifiquement un épitope de l'antigène (Figure 23).

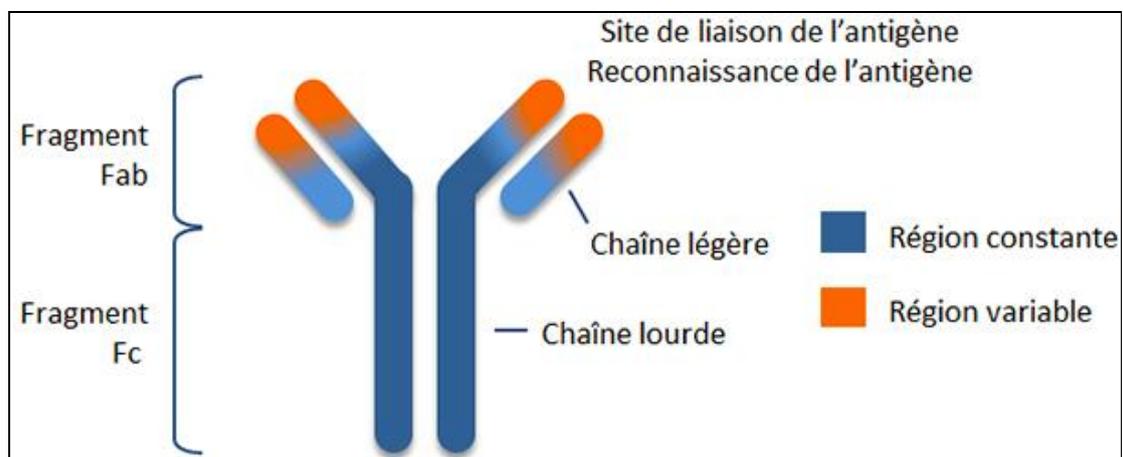


Figure 23 - Le schéma d'une immunoglobuline [33]

En fonction du type de chaîne lourde, on distingue plusieurs classes d'immunoglobulines :

<b>IgG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La plus abondante : 75% des Ig sériques</li> <li>• Peut traverser la barrière placentaire</li> <li>• Neutralisation des microbes et toxines</li> <li>• Fixation du complément</li> <li>• Opsonisation des antigènes pour la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles</li> <li>• Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps assurée par les cellules NK</li> </ul>
<b>IgM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La première à être produite</li> <li>• Partie du BCR</li> <li>• Fixation du complément</li> </ul>
<b>IgA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunité des muqueuses</li> <li>• Neutralisation des microbes et toxines</li> </ul>
<b>IgD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le sérum : rôle inconnu</li> <li>• A la surface des lymphocytes B : récepteur à l'antigène</li> </ul>
<b>IgE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunité des parasites</li> <li>• Dégranulation des mastocytes (allergie)</li> </ul>

Tableau VI - Les classes d'immunoglobulines et leurs caractéristiques

Une fois produites, les immunoglobulines sont relâchées dans le sang d'où elles vont pouvoir atteindre tous les organes grâce à leur fort pouvoir de diffusion. Cependant, les anticorps ne peuvent atteindre que les antigènes extracellulaires [32].

#### LA CHRONOLOGIE DE LA REPOSE HUMORALE

La réponse immunitaire humorale suit une cinétique particulière (Figure 24). On distingue la réponse primaire, qui est celle due à la première rencontre avec l'antigène, de la réponse secondaire, qui suit un autre contact avec ce même antigène.

La réponse primaire consiste majoritairement en la production d'IgM par les plasmocytes après une période de latence de plusieurs jours, avant de voir leur taux progressivement disparaître après quelques mois. Les IgG et les IgA apparaissent seulement à la fin de la réponse primaire avec un faible taux, mais ils vont persister plusieurs années après l'infection par le VZV. Les IgG présentent l'intérêt d'avoir une action plus complète que les IgM tandis que les IgA auront une action plus adaptée envers le VZV en protégeant la muqueuse respiratoire. La synthèse des IgG et des IgA est la conséquence d'un phénomène qu'on nomme la commutation de classe [15]. Il correspond à un réarrangement irréversible de l'ADN qui aboutit sur l'expression du gène de la région constante de la chaîne lourde correspondant à la classe d'immunoglobuline concernée.

Tout au long de la réponse immunitaire humorale, l'affinité des immunoglobulines pour les antigènes augmente. Ceci est dû à un autre phénomène qui touche le matériel génétique : les hypermutations somatiques. Ces hypermutations affectent les parties hypervariables des gènes des chaînes légères et lourdes. Les mutations apparaissent aléatoirement sur l'ADN, ainsi trois cas de figure sont possibles : les mutations qui diminuent l'activité, qui l'augmentent ou encore qui ne changent rien. Si le mutant est moins spécifique de l'antigène alors le lymphocyte B mourra. En revanche, un mutant présentant une meilleure affinité va proliférer [15].

Un type cellulaire particulier apparaît en fin de réponse primaire : le lymphocyte B mémoire. Ce sont des lymphocytes circulant dans le sang sans sécréter d'immunoglobulines avec une longue durée de vie. Lorsqu'ils rencontrent l'antigène auquel ils sont sensibilisés, même à une faible concentration, ils se réactivent et se différencient en plasmocytes afin d'enclencher la réponse humorale secondaire. Les lymphocytes B mémoire bénéficiant des avantages de la commutation de classe et des hypermutations somatiques, la réponse engendrée est plus rapide (cellules déjà présentes), plus spécifique (IgG-IgA) et plus intense (titre d'anticorps plus élevé).

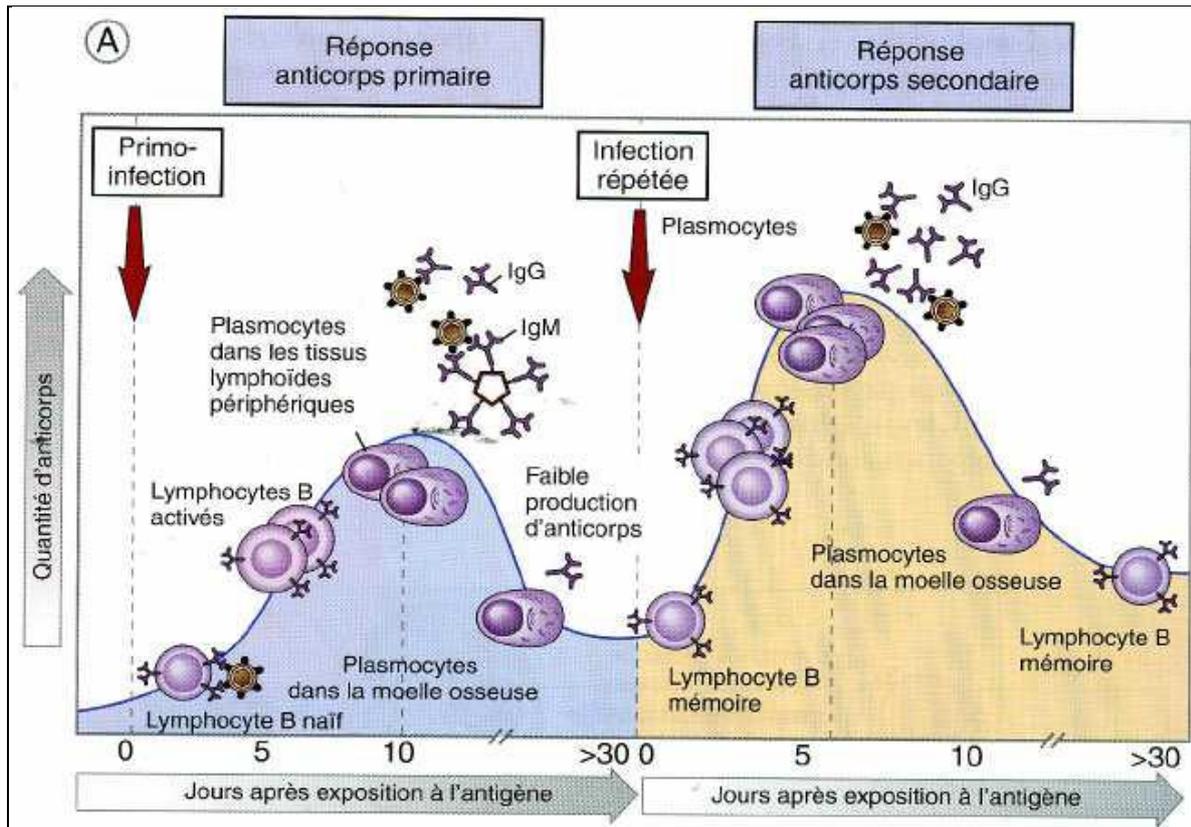


Figure 24 - La cinétique de la réponse humorale [35]

#### LES MECANISMES EFFECTEURS

Les anticorps sont dirigés uniquement vers les microbes extracellulaires. Cela pose problème pour le VZV puisqu'il est plus souvent intracellulaire que libre. Néanmoins, les immunoglobulines peuvent exercer leurs multiples fonctions avant qu'il ne pénètre dans une cellule.

Dans un premier temps, les anticorps ciblés contre les glycoprotéines gB, gC et gH ont des propriétés indépendantes du complément [6]. En effet, le simple fait que les fragments Fab de l'anticorps se fixent sur l'antigène va empêcher le virus de rentrer dans la cellule en inhibant l'interaction molécule virale-récepteur d'endocytose. On retrouve principalement cet effet chez les IgG et les IgA. De plus, une fois l'anticorps lié à son antigène, son fragment Fc peut être reconnu par des cellules du système immunitaire et enclenché des réactions. Le premier cas de figure est l'opsonisation : lorsqu'un pathogène est reconnu, il est complètement recouvert par les anticorps. Le fragment Fc peut alors être reconnu par des récepteurs à la surface des macrophages qui vont phagocyter l'antigène opsonisé avant de le détruire (Figure 25). Le second cas de figure est la reconnaissance d'antigènes exprimés à la surface d'une cellule. Les IgG s'y fixent et le fragment Fc est lié par les récepteurs CD16 des cellules NK. Les lymphocytes NK activent alors le mécanisme perforine/granzyme : c'est la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

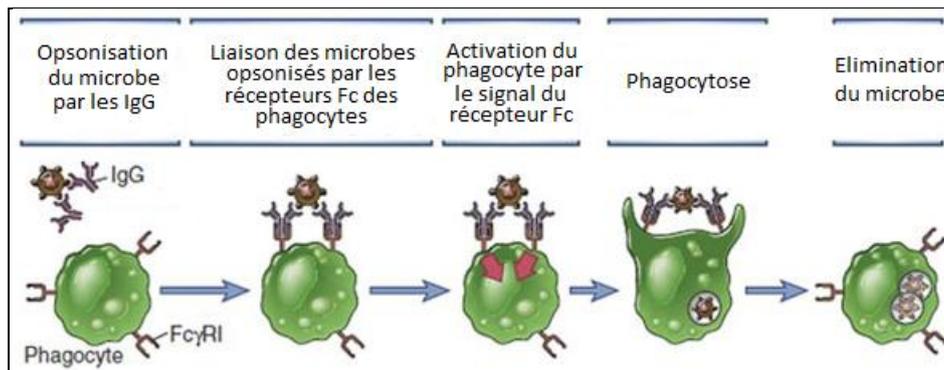


Figure 25 - L'opsonisation d'un antigène et ses conséquences [48]

Le rôle du fragment Fc est aussi d'activer la voie classique du complément (Figure 26). C'est un rôle plus précoce de la réponse immunitaire et ce sont principalement les IgM qui y participent, même si les IgG ont également cette capacité. Ce sont les anticorps ciblés contre les glycoprotéines gE et gI qui activent le complément en présence du VZV. Concrètement, la protéine C1q du complément reconnaît soit la structure particulière formée par 5 IgM, soit au moins 2 IgG liés à un antigène. S'en suit une cascade de réactions aboutissant à l'activation d'une enzyme zymogène : la C3 convertase. Cette protéine va libérer des composants du complément provoquant la réaction inflammatoire (C3a, C4a et C5a), la lyse des microbes par le complexe d'attaque membranaire et la phagocytose des microbes opsonisés par des fragments du complément (C3b, C4b) [17].

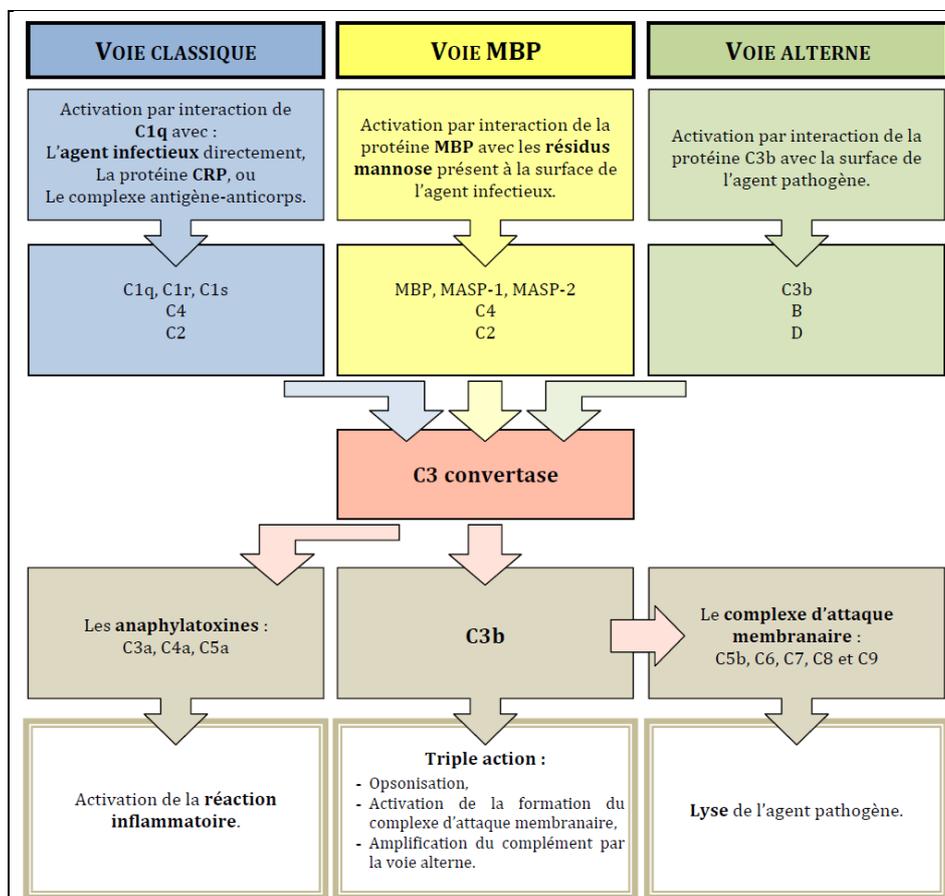


Figure 26 - Les trois voies d'activation du complément [17]

Plus récemment, une hypothèse selon laquelle les anticorps visant la glycoprotéine gH moduleraient la dissémination du VZV de cellule à cellule a été émise [6].

#### 1.4.1.3. L'IMMUNITÉ PENDANT LA LATENCE

Après la résolution de la primo-infection, la quasi-totalité des lymphocytes deviennent inutiles et meurent par apoptose. Cependant, les immunoglobulines IgA et IgG et les lymphocytes mémoire B et T spécifiques restent détectables encore de nombreuses années après la guérison de la varicelle. Ils reconnaissent les glycoprotéines gB, gC, gE, gH et gI et les protéines IE62 et IE63. Le rôle des immunoglobulines est de neutraliser le VZV au niveau des sites de contamination (muqueuse respiratoire) après un contact avec des individus atteints de la varicelle ou d'un zona [5].

De plus, la réponse immunitaire acquise est indispensable pour contenir les réactivations endogènes du virus. Ces dernières, ainsi que les contacts exogènes avec le virus, stimulent et renforcent cette immunité acquise qui les garde sous contrôle (Figure 27). En effet, on a détecté des taux d'IgG, IgM et IgA anti-VZV ainsi qu'une fréquence de lymphocytes T spécifiques du VZV augmentés chez des personnes en contact avec des sujets atteints de la varicelle [5].

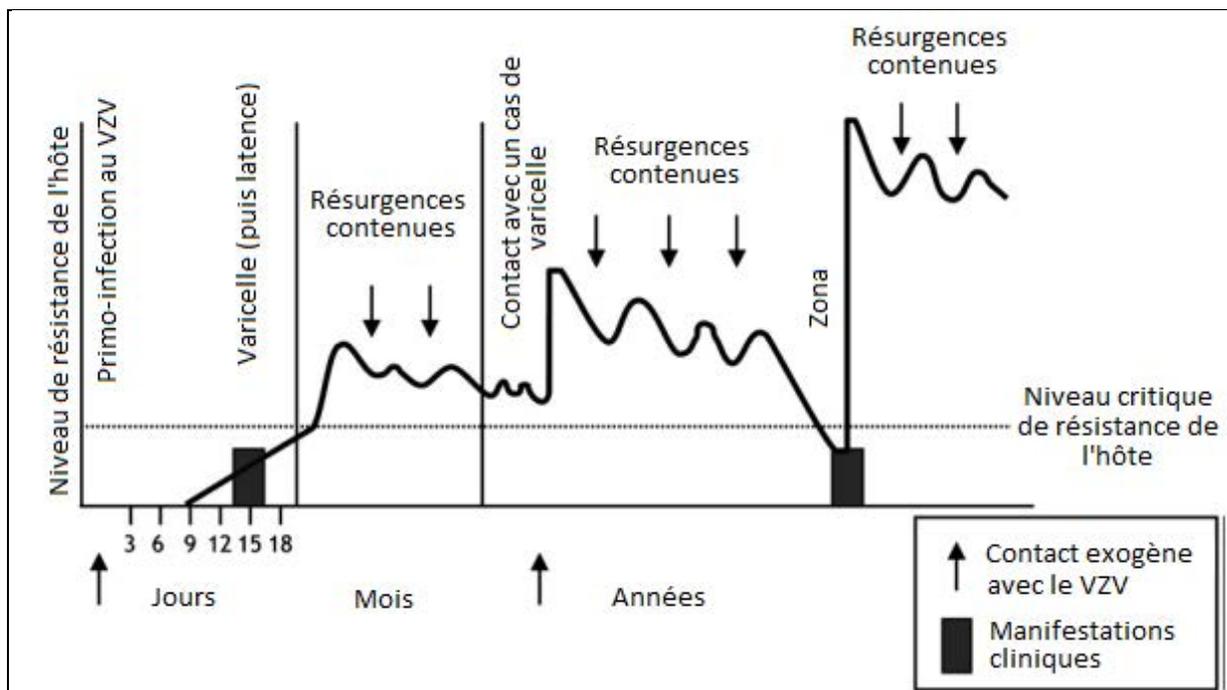


Figure 27 - Les fluctuations de l'immunité au zona au cours du temps [82]

#### 1.4.1.4. L'IMMUNITÉ PENDANT LA RESURGENCE

Lors d'une réactivation productive, le virus est rapidement pris en charge au niveau cutané puisque la répllication du virus cesse en une à deux semaines. Pendant les résurgences, on observe une prolifération des lymphocytes T spécifiques du VZV ainsi que la présence d'IFN- $\alpha$  dans les vésicules

cutanées. Ce serait ces éléments et seulement eux qui contrôleraient la réplication virale, puisque le dosage des anticorps anti-VZV (IgG, IgM et IgA) n'augmentent qu'après la guérison du zona. Il n'est donc pas certain que la réponse humorale intervienne dans la guérison des réactivations [7].

#### 1.4.2. LES STRATEGIES D'EVASION DU VZV A LA REPONSE IMMUNITAIRE

En temps normal, tous les acteurs de la réponse immunitaire adaptative sont détectables environ une semaine après l'entrée du microbe dans l'organisme. Cependant, ce délai est porté à 10 à 21 jours pour le VZV. Il ne fait donc aucun doute que ce dernier met en place des mécanismes pour échapper au système immunitaire dans le but de gagner du temps ; temps propice à la réplication et à la transmission du virus vers d'autres individus.

##### 1.4.2.1. L'INTERFERENCE AVEC LES INTERFERONS

Les interférons prennent une part importante de la réponse innée puisqu'ils font partie des premiers agents sécrétés par l'organisme pour se défendre contre le virus. D'ailleurs, que ce soit les interférons de type I ou de type II, tous deux inhibent la réplication du VZV *in vitro*. Ainsi, interférer avec ceux-ci libérerait du temps au virus pour se répliquer et se propager.

Concernant l'interféron  $\alpha$ , on a observé une diminution de son expression dans les cellules infectées par le VZV. Cette diminution est due à l'action de la protéine IE63. De plus, la kinase ORF66 intervient sur STAT1 en empêchant son activation. STAT1 est un facteur intracellulaire qui participe à la voie de signalisation cellulaire prenant place lorsque l'interféron se fixe sur son récepteur membranaire. De ce fait, le VZV diminue la production des interférons mais même s'ils se fixent à leurs récepteurs, il n'y aura pas stimulation des gènes qu'ils activent. Néanmoins, les cellules adjacentes non infectées ne subissent pas ces modifications ce qui permet de contenir l'infection [1].

La production de l'interféron  $\beta$  est également diminuée suite à l'inactivation du facteur de régulation des interférons 3 (IRF3) par IE62. Ce facteur intervient dans la voie de signalisation cellulaire déclenchée par l'activation d'un TLR et qui aboutit sur la synthèse d'IFN $\beta$  [84].

Quant à l'interféron  $\gamma$ , ses effets immunomodulateur et immunostimulant sur les cellules T sont affaiblis par la kinase ORF66. Le mécanisme est inconnu mais il est probable qu'ORF66 modifie le récepteur à l'IFN $\gamma$  [1].

Une des illustrations des conséquences d'une moindre synthèse d'interférons est la baisse d'activité de la protéine de la leucémie promyélocytaire (PML). Cette protéine a des propriétés antivirales qui sont stimulées par les interférons : les capsides virales néoformées sont capturées dans des cages intranucléaires formées par des PML. La défense contre le VZV est donc affaiblie, d'autant plus que la protéine ORF61 se lie aux PML pour encore plus affecter leurs actions [84].

#### 1.4.2.2. L'INTERFERENCE AVEC LA PRESENTATION DE L'ANTIGENE

Les antigènes du VZV peuvent être présentés à travers le complexe majeur d'histocompatibilité de type I, présent à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme (sauf les cellules germinales), et à travers celui de type II, retrouvé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Dans l'optique de favoriser l'infection, le VZV intervient sur chaque type de CMH.

##### 1.4.2.2.1. LE CMH DE CLASSE I

Les molécules du CMH de classe I sont indispensables pour la cytotoxicité médiée par les cellules CD8+. Pour échapper à la vue des lymphocytes T cytotoxiques et ainsi prolonger la durée de vie des cellules infectées, le VZV va inhiber l'expression du CMH de classe I. Pour arriver à ce résultat, la protéine codée par ORF66 séquestre les molécules du CMH de classe I dans des vésicules de l'appareil de Golgi [2]. Seulement 20 à 30% des cellules infectées par le VZV expriment le CMH de type I [7]. Ce phénomène survient lors de la phase virémique dans les cellules T, ce qui permet au virus d'être disséminé dans le corps ; et également au niveau cutané, ce qui se traduit par une réplication virale plus importante. En contrepartie, la moindre présence de molécules du CMH de classe I rendent les cellules plus visibles par les lymphocytes NK. Cependant, il se pourrait que le VZV passe à côté des cellules NK en exprimant un leurre du CMH de type I à la surface des cellules infectées [1].

##### 1.4.2.2.2. LE CMH DE CLASSE II

L'expression des molécules du CMH de classe II est retrouvée de façon constitutive sur les lymphocytes B, les monocytes et les cellules dendritiques. En outre, la sécrétion d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes Th1 induit l'expression de ces molécules sur des cellules qui ne les expriment pas normalement [1]. La présence du CMH de type II permet la reconnaissance des antigènes viraux par les CD4+ auxiliaires, aboutissant sur l'inflammation et la destruction des microbes. Le VZV peut empêcher la stimulation des cellules par l'IFN $\gamma$  et ainsi retarder l'interaction entre le TCR et les peptides viraux présentés au sein du CMH de classe II. De ce fait, il échappe à l'immunosurveillance au niveau cutané pendant les premiers instants de l'infection. Après la fixation de l'IFN $\gamma$  sur son récepteur membranaire, la voie cellulaire qui se met en place aboutit sur l'expression des gènes stimulés par l'interféron. Parmi ceux-ci se trouvent les gènes du CMH de classe II. Le VZV intervient donc à ce niveau en inhibant des acteurs de cette voie cellulaire : Stat1 $\alpha$  et Jak2 (Figure 28). Néanmoins, les cellules déjà activées par l'IFN $\gamma$  sont hors d'atteinte du VZV car il ne peut pas affecter le CMH de classe II si l'expression de ses molécules est déjà stimulée [1].

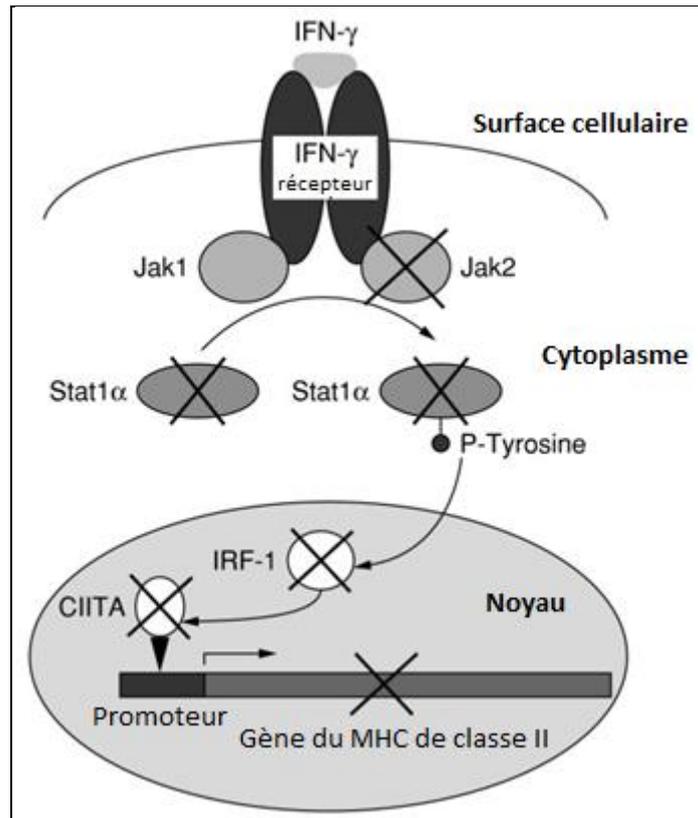


Figure 28 - La voie de signalisation Jak/Stat modifiée par le VZV [7]

#### 1.4.2.3. L'INTERFERENCE AVEC LA VOIE DU NFκB

Le NFκB est un facteur de transcription qui est présent dans le cytoplasme des cellules lié à sa protéine inhibitrice IκBα. Une fois celle-ci dégradée, NFκB se retrouve transloqué dans le noyau cellulaire où il va stimuler les gènes de la réponse immunitaire. Il en résulte la synthèse d'interférons α et β, et d'autres protéines antivirales [7].

Lors d'une infection au VZV, on note une faible activité des gènes sensibles à une stimulation au NFκB dans les cellules épidermales. En effet, le virus inhibe la dégradation de la protéine IκBα ce qui aboutit sur la séquestration et l'accumulation du facteur NFκB dans le cytoplasme des cellules infectées, tandis que les cellules adjacentes saines ne présentent pas cette modification [1]. Les protéines virales responsables de cet effet n'ont pas encore été découvertes, et cela sera probablement difficile à réaliser car les interactions avec ce facteur semblent être uniques au VZV [7].

#### 1.4.2.4. L'INTERFERENCE AVEC LES CELLULES DENDRITIQUES

A l'état immature, les cellules dendritiques sont hautement permissives aux antigènes et sont programmées pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires où elles matureront pour y présenter ces antigènes, par exemple aux cellules T dans le but de les activer. Concrètement, la maturation consiste en la perte des facultés à « attraper » les antigènes et en la hausse des capacités à les présenter à d'autres cellules. Pour se faire, les cellules

dendritiques vont exprimer d'une part les CMH de classe I et II, et d'autre part les molécules de costimulation CD40, CD80 et CD86 ainsi que d'autres molécules membranaires telles que CD83 et ICAM-1. C'est une fois ces modifications effectuées que les cellules dendritiques peuvent correctement activer les lymphocytes T naïfs [1].

Le VZV possède la capacité d'infecter les cellules dendritiques immatures et matures. Dans le premier cas, il tire profit des capacités migratoires des cellules pour augmenter sa dissémination dans l'organisme. Dans le second cas, il entraîne une baisse d'expression des molécules du CMH de classe I ainsi que de CD80, CD83 et CD86 (le CMH de classe II ne semble pas affecté). Ainsi, le virus échappe à la réponse immune en diminuant la capacité des cellules dendritiques à activer les cellules T [7].

#### 1.4.2.5. L'INDUCTION DE L'APOPTOSE DES CELLULES MONONUCLEES DU SANG PERIPHERIQUE

L'apoptose est la mort programmée des cellules. C'est un phénomène obligatoire à la survie car il est contrebalancé par la prolifération cellulaire qui permet un renouvellement des cellules. Pendant la phase virémique de l'infection, le VZV infecte les cellules mononuclées du sang, avec un tropisme particulier pour les lymphocytes T, afin de se disséminer dans l'organisme et notamment d'atteindre la peau. Ces lymphocytes ainsi que les lymphocytes B et les monocytes ont montré des signes d'apoptose plus importants que la normale. En effet, tous ces types de cellules avaient un ADN fragmenté et en moindre quantité de même que des changements morphologiques typiques de l'apoptose : intégrité des membranes cytoplasmique et nucléaire atteinte, chromatine condensée et marginée, perte des microvillosités et altérations des organites [39].

Les mécanismes par lesquels le VZV provoque l'apoptose de ces cellules ne sont pas élucidés. Cependant, ce phénomène expliquerait les faibles taux de lymphocytes avant l'éruption varicelleuse. De plus, le virus échapperait ainsi à la surveillance immunitaire opérée par ces cellules [39].

## 1.5. LES FACTEURS DE RISQUE DE ZONA

Pour comprendre quelles sont les populations à risque plus important de développer un zona, il faut savoir que l'élément essentiel de défense est l'immunité cellulaire. De ce fait, dès qu'une situation provoque une baisse de l'immunité, l'incidence du zona se trouve augmentée. A l'inverse, des réactivations asymptomatiques et des expositions au VZV permettent d'entretenir l'immunité spécifique de celui-ci.

### 1.5.1. L'AGE

Nous avons vu précédemment que deux tiers des cas de zona survenaient après 50 ans (Figure 5). L'âge est le principal facteur de risque car il entraîne une perte de capacité des cellules immunitaires. C'est par exemple le cas des lymphocytes T qui sont moins efficaces pour se répliquer et pour produire des interférons [4].

### 1.5.2. LA MODIFICATION DE LA CONDITION IMMUNITAIRE

Le second facteur de risque en terme d'importance est une modification de l'immunité.

Cela peut être du à une pathologie qui affecte le système immunitaire. L'exemple le plus évident est l'infection par le VIH, avec une incidence annuelle de zona chez les séropositifs à ce virus de 29,4‰ contre 5‰ en moyenne dans la population générale (Figure 29). Douze ans après la séroconversion au VIH, 30% de la population concernée a d'ailleurs fait un épisode de zona [9]. Il est également logique de citer les maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, qui impactent l'immunité et qui sont donc à l'origine d'une plus forte incidence du zona chez ces malades. Pour illustrer ce propos, les personnes de 40-50 ans atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont autant à risque de zona que les individus de plus de 60 ans dans la population générale. Enfin, nous pouvons évoquer les cancers qui eux aussi fragilisent les défenses immunitaires [78].

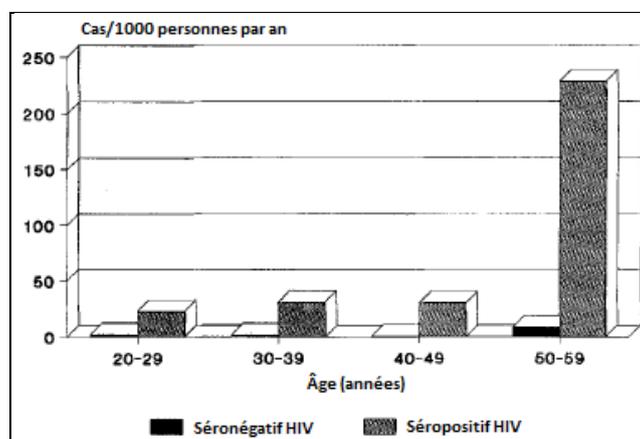


Figure 29 - L'incidence du zona chez des individus infectés ou non par le VIH [9]

Des médicaments peuvent aussi modifier le statut immunitaire. C'est le cas des immuno-modulateurs, utilisés pour traiter les maladies auto-immunes, qui dans le meilleur des cas ne modifieraient pas le risque de zona mais qui contribuent certainement à son augmentation. Potentiellement plus dangereux, les immunosuppresseurs sont aussi un facteur de risque de réactivation du VZV. Pour finir, les patients sous corticothérapie au long cours sont 1,5 à 2,5 fois plus à même de faire un zona selon la dose de corticoïdes, et ce même si elle est faible [78].

### 1.5.3. LE SEXE

La fréquence du zona est plus élevée chez les femmes avec un ratio femme/homme d'environ 1,4 [65].

### 1.5.4. LE STRESS CHRONIQUE

Le rôle du stress a été étudié mais les résultats sont divergents. Il en ressort néanmoins que ce dernier pourrait être un facteur de risque de zona en causant un vieillissement prématuré des cellules du système immunitaire [75].

### 1.5.5. LES TRAUMATISMES PHYSIQUES

Une étude a suggéré la relation entre un choc physique et l'apparition d'un zona dans le dermatome touché par le choc, et uniquement dans ce dermatome, dans le mois suivant. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le traumatisme cause la stimulation du nerf et par une réaction en chaîne, aboutisse sur la réactivation du virus latent dans ce nerf. Ce facteur de risque reste néanmoins à prouver puisque les traumatismes sont un phénomène assez commun (chutes, coups etc.) sans qu'ils soient pour autant suivis d'un zona [76].

## 1.6. LA CLINIQUE DU VZV

La primo-infection par le VZV a généralement lieu chez l'enfant et se manifeste par la varicelle. Lorsque le virus resté latent dans les ganglions sensitifs se réactive, il provoque un zona.

### 1.6.1. LA PRIMO-INFECTION PAR LE VZV : LA VARICELLE

Après une période d'incubation qui dure généralement 14 à 16 jours, le VZV provoque une éruption cutanée qui est précédée d'une courte phase prodromale de 24 à 48 heures. Les symptômes prodromaux ne sont pas caractéristiques. Ce sont par exemple une fièvre, des maux de tête ou encore des maux de ventre. L'éruption cutanée, prurigineuse, débute au niveau du tronc ou à la racine des cheveux et évolue de façon centrifuge en plusieurs poussées successives [25], tout en épargnant les paumes des mains et des pieds. Les lésions cutanées passent par plusieurs stades : ce sont d'abord des macules (lésion visible mais non palpable, sous forme d'une tache de couleur), qui deviennent rapidement des papules (lésion en relief de laquelle ne s'écoule aucun liquide) avant d'évoluer en vésicules remplies de liquide. Le stade croûte survient seulement 24 à 48 heures après que la lésion ne soit apparue (Figure 30). Sachant que des nouvelles lésions se forment pendant 3 à 5 jours, tous les stades de l'éruption se côtoient pendant la maladie. Elles guérissent naturellement en une à deux semaines le temps que les cellules épithéliales se renouvellent, ne laissant des cicatrices que très rarement sauf aux endroits où ont surgi les premières lésions. Au final, c'est entre 100 et 300 lésions qui se seront formées, mais ce chiffre peut monter jusqu'à 1500 [6].



Figure 30 - L'évolution d'une lésion varicelleuse : stade maculo-papule le matin du jour 1 - stade vésicule l'après-midi du jour 1 - formation d'une croûte et cicatrization jusqu'au jour 15 [31]

### 1.6.2. LA RESURGENCE DU VZV : LE ZONA

Si la réactivation du virus n'est pas contenue, le cycle lytique du VZV démarre ce qui aboutit sur un zona. Sur le même modèle que la varicelle, sa forme la plus classique est caractérisée par une éruption cutanée précédée de symptômes prodromaux.

### 1.6.2.1. LES PRODROMES

Dans les 4 jours et jusqu'à 2 semaines précédant l'éruption, les patients peuvent rapporter divers symptômes. Les plus souvent ressentis sont la douleur et des sensations cutanées anormales au niveau du dermatome qui sera atteint par le zona. La douleur revêt plusieurs formes. En effet, elle peut aussi bien être intermittente que continue, et décrite comme des pulsations, des coups de poignard, des brûlures ou lancinante [82]. Ce panel de ressentis s'explique par la double composante de la douleur de la phase aiguë : inflammatoire, causée par l'infection en cours, et neuropathique, consécutivement au cycle lytique du virus qui provoque des dégâts sur les neurones sensitifs qu'il a infectés. Cette dernière peut donc être présente même en l'absence de dommages sur les tissus non nerveux [23]. La paresthésie revêt plusieurs formes avec par exemple des picotements ou des démangeaisons [27]. Des cas de maux de tête, de photophobies et de malaises sont également fréquemment rapportés [82]. A noter qu'une fièvre n'a été que très rarement relevée. Cette phase prodromale dure habituellement deux à trois jours. Elle représente le temps nécessaire au virus pour se répliquer dans le ganglion puis pour atteindre la peau [23].

### 1.6.2.2. L'ERUPTION CUTANEE TYPIQUE

Le territoire cutané innervé par le nerf dans lequel le virus du zona s'est réactivé est le siège de l'éruption caractéristique du zona. Celle-ci est unilatérale avec une première phase fugace et souvent manquée : c'est la formation de macules, qui vont rapidement se transformer en papules [23]. Ces dernières évoluent en moins de 24 heures en vésicules, vésicules qui continuent de se former pendant 3 à 5 jours et qui ont la particularité d'être regroupées entre elles. Puis ces lésions évoluent en pustules en 3 jours avant d'ulcérer et croûter 7 à 10 jours plus tard (Figure 31). La guérison se fait généralement en 2 à 4 semaines [6]. Néanmoins, il n'est pas rare qu'elle soit incomplète avec des cicatrices et/ou des modifications de la pigmentation parfois définitives [27].

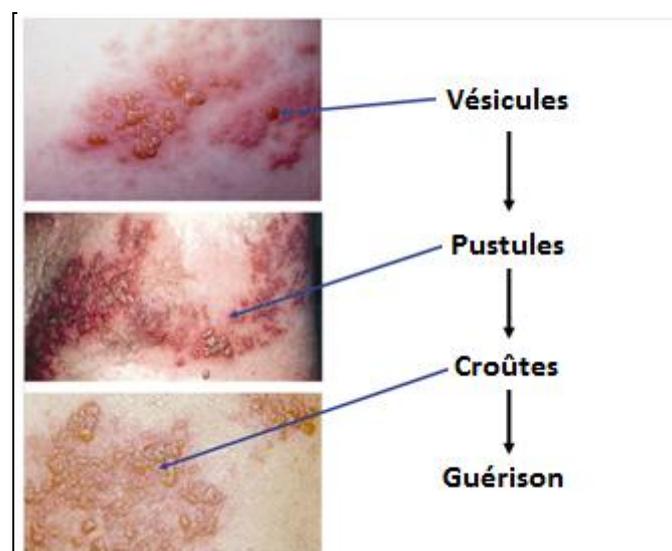


Figure 31 - L'évolution clinique d'une éruption cutanée de zona [82]

Les zones les plus souvent atteintes sont les dermatomes thoraciques (plus de 50% des cas), particulièrement T5 à T12. Le zona peut également atteindre les nerfs crâniens (14 à 20% des cas) ainsi que les dermatomes lombo-sacrés (16% des cas) [6] (Figure 32).

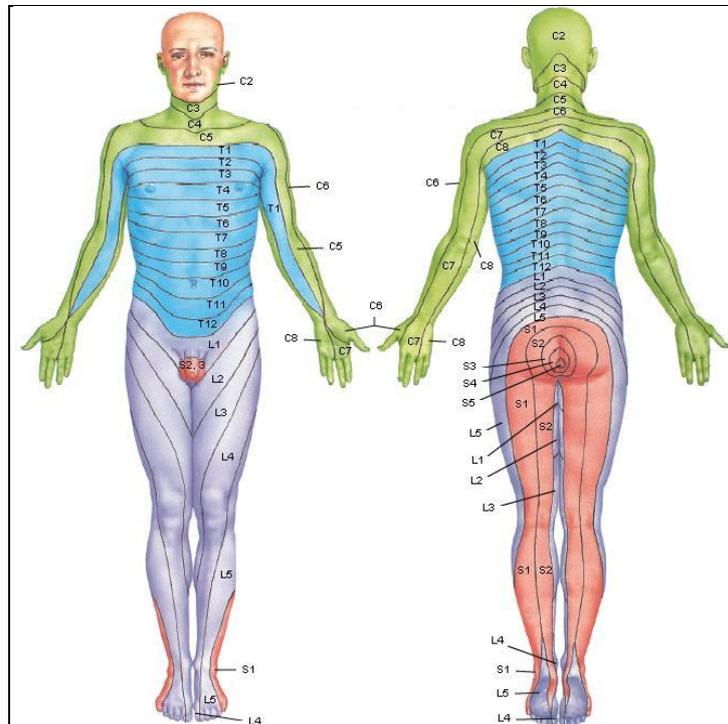


Figure 32 - La distribution des dermatomes [53]

L'éruption cutanée du zona est souvent accompagnée de symptômes adjacents. Des douleurs et des sensations cutanées anormales ont été ressenties pour 60 à 90% des patients. Les douleurs de la phase aiguë possède les mêmes propriétés que celles observées pendant les prodromes, à savoir inflammatoire et neuropathique. L'intensité de la douleur est plus importante au début de l'éruption, mais elle diminue au fur et à mesure de la guérison avant de disparaître en quelques jours. Les sensations cutanées anormales décrites sont l'allodynie (douleur provoquée par un stimulus normalement indolore), l'hyperalgésie (sensibilité excessive à la douleur) ou les démangeaisons [82]. D'autres symptômes ont été notifiés tels qu'une fièvre, des maux de tête ou de la fatigue [23].

### 1.6.2.3. DEUX CAS PARTICULIERS DE ZONA

#### 1.6.2.3.1. LE ZONA OPHTALMIQUE

Dans 10 à 15% des cas, le virus se réactive dans la première branche du nerf trijumeau, qui s'avère être le nerf ophtalmique. Cette résurgence aboutit sur un zona très douloureux localisé sur le front, le nez et la zone autour de l'œil [82]. Cette éruption présente les mêmes caractéristiques qu'un zona cutané classique et notamment le fait qu'elle reste unilatérale [27].



Figure 33 - Un cas de zona ophtalmique [27]

#### 1.6.2.3.2. LE ZONA *SINE HERPETE*

Le concept de zona *sine herpette* est récent. Dans des prélèvements de patients se plaignant simplement de douleurs cutanées, sans éruption cutanée quelle qu'elle soit, il a été mis en évidence de l'ADN de VZV et des anticorps spécifiques du VZV [23]. Plus récemment, ces éléments ont été détectés chez des individus atteints d'une maladie du système nerveux comme une méningo-encéphalite [51]. Ces résultats supportent l'hypothèse de la réactivation du VZV sans éruption et définissent le zona *sine herpette*.

## 1.7. LES COMPLICATIONS DU ZONA

Les cas de zona sont habituellement bénins. Cependant, les complications potentielles font la gravité de la maladie. Celles-ci sont nombreuses (Tableau VII), mais les plus communes sont les douleurs postzostériennes (DPZ), les atteintes oculaires, neurologiques et les surinfections cutanées. L'incidence des complications est du même acabit que celle du zona : les personnes âgées de plus de 65 ans sont 8 fois plus à risque que les moins de 25 ans [42]. Cela est d'autant plus important que la population gériatrique est particulièrement sensible au fait qu'une courte altération de la santé peut affecter la qualité de vie pendant une longue période [56].

<b>Neurologiques</b>	<b>Oculaires</b>	<b>Viscérales</b>
Douleur postzostérienne	Ulcération cornéenne	Pneumonie
Paralysie motrice	Conjonctivite, kératite, uvéite	Myocardite
Méningo-encéphalite	Névrite optique	Hépatite
Myélite transverse	Nécrose rétinienne	Œsophagite
Vascularite cérébrale	Glaucome	
Paralysie cérébrale		

Tableau VII - Les complications potentielles après un zona [82]

### 1.7.1. LES DOULEURS POSTZOSTERIENNES

Les douleurs post-zostériennes sont la complication la plus fréquente et la plus invalidante. Aucune définition n'a été validée, néanmoins il est couramment admis que des douleurs persistant plus de 3 mois après l'éruption cutanée du zona sont des DPZ [37]. Ces dernières compliquent 10 à 15% des zonas dans la population générale et plus de 50% chez les patients de 60 ans ou plus. Hormis l'âge, les cas de zona avec des prodromes douloureux, avec une forte douleur pendant l'éruption cutanée et ceux avec une localisation sur plusieurs dermatomes sont à plus fort risque de DPZ [42].

La manifestation clinique des DPZ est variée, tout comme les douleurs présentes lors de l'éruption cutanée : douleur permanente, intermittente, allodynie, etc. Elles sont parfois accompagnées de fatigue chronique, d'insomnie ou d'anorexie [82].

L'origine des DPZ est neurologique. Des biopsies ont mis en évidence une perte drastique de l'innervation des territoires cutanés concernés par ces douleurs [54]. Le message nociceptif est supposé provenir des axones des nocicepteurs qui ont été sensibilisés et endommagés pendant le zona [82].

La douleur chronique qui en résulte perturbe la qualité de vie des individus atteints dans les trois dimensions de la santé telle que la décrit l'OMS [55] « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social » (Tableau VIII). L'atteinte de la santé physique interfère avec des activités quotidiennes aussi basiques que s'habiller, se laver ou manger. Il va de soi que les activités qui amènent à côtoyer du monde comme voyager ou faire du

shopping par exemple sont plus difficiles, ce qui résulte en une détérioration de la vie sociale. La dimension mentale n'est donc pas épargnée puisqu'elle subit les altérations des deux autres dimensions de la santé [37].

<b>Physique</b>	<b>Mental</b>	<b>Social</b>
Fatigue	Dépression	Retrait social
Anorexie	Anxiété	Isolement
Perte de poids	Détresse émotionnelle	Perte d'indépendance
Mobilité réduite	Difficulté de concentration	
Inactivité physique	Peur	
Insomnie		

Tableau VIII - Les différents impacts des DPZ sur la santé [37]

Une étude observationnelle prospective française [10] s'est notamment intéressée aux conséquences du zona et de ses complications sur la qualité de vie des patients. 7595 d'entre eux ont répondu au questionnaire MOS SF-36, pour « Questionnaire court 36 d'étude de la santé », visant à évaluer les douleurs et la qualité de vie. Les résultats de cette étude vont dans le même sens avec par exemple 58,8% des sondés se plaignant d'un impact sur le sommeil ou encore 28,6% des individus subissant un handicap à la marche.

#### 1.7.2. LES COMPLICATIONS OCULAIRES

En soit, un cas de zona ophtalmique n'est pas dangereux ou difficile à traiter, mais il entraîne un fort risque de complications oculaires [82] (Tableau VII) : environ un patient sur deux sera concerné en l'absence de traitement antiviral. De surcroît, celles-ci peuvent s'avérer graves jusqu'à provoquer la cécité [27]. De ce fait, une consultation chez un ophtalmologue est grandement recommandée face à un cas de zona ophtalmique.

#### 1.7.3. LES COMPLICATIONS MOINS FREQUENTES

##### 1.7.3.1. LES DEMANGEAISONS POSTZOSTERIENNES

De la même façon que les douleurs postzostériennes, les sensations de démangeaisons ressenties pendant le zona peuvent persister après la guérison. Ces dernières sont particulièrement handicapantes puisque impossibles à soulager. En 2002, le cas d'une femme atteint de démangeaisons après un épisode de zona ophtalmique a été reporté. Celle-ci a gratté, sans ressentir aucune douleur, jusqu'à atteindre son cerveau (Figure 34). Cela s'explique d'une part par la baisse de la sensibilité à la douleur qui accompagne souvent les démangeaisons postzona ; et d'autre part par le fait que se gratter est un réflexe involontaire qu'il est difficile de contrôler, notamment pendant les périodes de sommeil [54].



Figure 34 - Le cas d'une femme atteinte de démangeaisons postzostériennes [54]

#### 1.7.3.2. LE SYNDROME DE RAMSAY-HUNT

La zone de Ramsay-Hunt correspond à la zone innervée par le nerf facial (VII) : conque du pavillon de l'oreille, paroi postérieure du conduit auditif externe et tympan. Lorsque le VZV se réactive dans un ganglion de ce nerf, il peut se produire le syndrome de Ramsay-Hunt qui se traduit par une paralysie faciale périphérique homolatérale, des douleurs auriculaires et une éruption vésiculeuse dans le conduit auditif externe et sur le pavillon de l'oreille. Cette triade peut être accompagnée de troubles gustatifs, digestifs, oculaires, de l'équilibre, de l'audition et du larmoiement. Le diagnostic est rendu difficile lorsque l'éruption vésiculeuse n'apparaît qu'après la paralysie faciale. Or, celui-ci est d'autant plus important que le retour de la mobilité est entravé par le risque de dénervation [42].

#### 1.7.3.3. LES AUTRES COMPLICATIONS

Dans la grande majorité des cas, le zona se limite à la peau. Néanmoins, il arrive que le virus se dissémine dans les viscères et provoque par exemple une pneumonie ou une hépatite [27]. La rarissime atteinte du système nerveux central peut se compliquer en encéphalite (0,2 à 0,5% des patients) ou en AVC. Enfin, des pertes du goût ont été répertoriés après une atteinte de la langue [6].

#### 1.7.4. LE CAS PARTICULIER DES INDIVIDUS AVEC UNE IMMUNITE REDUITE

Chez les individus immunodéficients, les complications liées au zona sont plus importantes et occasionnent une hausse de la mortalité et de la morbidité. Il est couramment observé une atteinte de plusieurs dermatomes lors de l'éruption cutanée, avec un risque de dissémination du virus dans l'organisme avec une atteinte viscérale pouvant provoquer pneumonie, hépatite ou encore myocardite [6].

## 1.8. L'IMPACT ECONOMIQUE D'UN CAS DE ZONA

Pour étudier l'impact économique d'un zona, il faut envisager deux composantes. D'un côté, il faut considérer les dépenses selon la perspective de la sécurité sociale et de l'autre côté, les dépenses selon la perspective de la société. Ces dépenses sont à répartir entre le coût du traitement, celui des consultations médicales et paramédicales, celui de l'hospitalisation, celui des examens et enfin le coût lié à l'arrêt de travail.

En France, Mick G., Gallais JL., Simon F. et al [49] ont estimé le coût d'un cas de zona non compliqué de DPZ. Il est de 183€ selon la perspective de la sécurité sociale et de 347€ selon la perspective de la société ; pour un total de 530€. Si des douleurs postzostériennes viennent compliquer le cas, les dépenses se voient augmentées avec un coût de 340€ selon la perspective de la sécurité sociale et de 556€ selon la perspective de la société ; soit un total de 896€. La répartition des coûts montre qu'une part importante des dépenses (près de 50%) va aux traitements (Figure 35).

Ainsi, ces données permettent d'estimer à 170 millions d'euros, dont 61 millions d'euros supportés par la sécurité sociale, le coût annuel global de la prise en charge du zona et des névralgies postzostériennes.

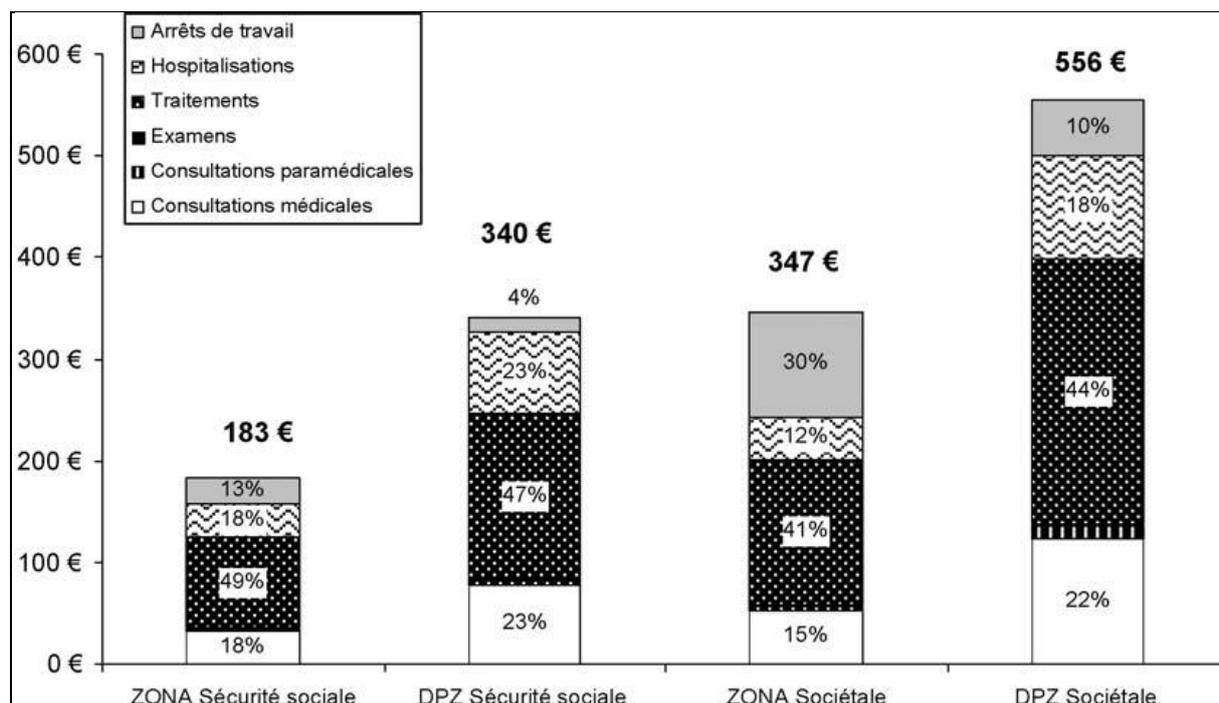


Figure 35 - La distribution du coût moyen de prise en charge d'un cas de zona compliqué ou non de DPZ selon les perspectives de la sécurité sociale et de la société [49]

L'étude anglaise de Scott F., Johnson R., Leedham-Green M. et al. [72] inclut une composante supplémentaire aux dépenses dues au zona : le coût pour le patient, qui correspond essentiellement aux frais non remboursés par le système de soins, comme par exemple le reste à charge sur une consultation

médicale. Elle porte aussi un regard sur la différence des soins entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus.

D'une vision globale, un cas de zona aura un coût total de 524£, soit environ 600€ répartis de la façon suivante :

- A la charge du patient : 22£ (environ 25€)
- A la charge du système de soins : 198,2£ (environ 230€)
- A la charge de la société : 303,8£ (environ 350€)

Il est important de notifier que les coûts pour le système de soins et pour la société sont radicalement opposés en fonction de l'âge des patients. En effet, les personnes de 65 ans n'impactent que très peu les dépenses sociétales puisque les dépenses liées aux jours non travaillés sont très faibles. Au final, le coût total s'équilibre (Tableau IX).

<b>Age</b>	<b>Coût pour le patient (£)</b>	<b>Coût pour le système de soins (£)</b>	<b>Coût pour la société (£)</b>	<b>Coût total (£)</b>
< 65 ans	10,8	85,6	430	526,3
≥ 65 ans	42,5	400,9	76,6	519,9
Moyenne	22,1	198,2	303,8	524

Tableau IX - Le coût moyen d'un cas de zona par tranche d'âge [72]

En conclusion, bien que le système de soins anglais soit différent du nôtre, les conséquences économiques du zona sont sensiblement les mêmes entre les deux pays.

## **2. LA PRISE EN CHARGE DU ZONA**

## **2.1. LE DIAGNOSTIC**

Dans la grande majorité des cas, la clinique d'un zona suffit généralement à poser le diagnostic. En effet, l'éruption cutanée spécifique et le caractère habituellement bénin de la maladie rendent toute investigation plus poussée non nécessaire. Cependant, certaines circonstances amènent à réaliser un diagnostic virologique.

### 2.1.1. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'aspect et la localisation des lésions cutanées sont le plus souvent suffisants pour faire le diagnostic de zona. Ainsi, une sensation douloureuse ou un prodrome sensitif (pas toujours présent) ; respectant un dermatome ; suivi d'une éruption unilatérale de vésicules groupées ; en l'absence d'éruption identique dans le(s) même(s) dermatome(s) (pour exclure une récurrence d'un HSV) ; associées à une douleur et/ou une allodynie dans le territoire de l'éruption, sont les caractéristiques pathognomoniques de l'éruption associée au zona [44].

### 2.1.2. LE DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Le diagnostic virologique est la mise en évidence de la présence du virus dans des prélèvements biologiques soit de façon directe, soit de manière indirecte. Il faut savoir qu'il n'est pas réalisé en routine, mais uniquement dans des cas particuliers.

#### 2.1.2.1. QUAND PRATIQUER LE DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE ?

Le groupe Révir [28] décrit plusieurs situations nécessitant de rechercher la présence du VZV. C'est par exemple le cas lors d'une forme grave de varicelle (pneumonie varicelleuse ou atteinte du système nerveux central) ou d'une forme grave de zona chez l'adulte et chez le nourrisson de moins d'un an. Le but ici est de différencier la varicelle ou le zona d'une autre pathologie.

Une éruption atypique peut nécessiter la recherche du VZV afin de confirmer le diagnostic de varicelle ou zona, surtout dans l'entourage d'un immunodéprimé afin de lui éviter une infection.

Devant tout doute clinique chez la femme enceinte de moins de 24 semaines, le diagnostic virologique est indiqué car la varicelle peut provoquer, exceptionnellement, des malformations chez le fœtus.

Enfin, la détermination du statut immunitaire avant un traitement immunodépresseur ; chez un nouveau-né dont la mère a eu la varicelle 5 jours avant à 2 jours après l'accouchement ; ou chez le personnel médical de services recevant des patients à risque d'infection grave permet de prévenir une varicelle grave.

#### 2.1.2.2. LES PRELEVEMENTS

Les prélèvements biologiques peuvent avoir différentes origines. De manière courante, le virus est recherché dans les lésions vésiculeuses cutanées. Cette recherche doit se faire sur des lésions n'ayant pas atteint le stade croûteux, et avant toute instauration de traitement local. Plusieurs techniques de recueil sont possibles : un écouvillonnage sur les bords des lésions ou une ponction du liquide de vésicule, ou même encore une biopsie. Le VZV peut également être recherché au niveau du pharynx par écouvillonnage pharyngé (pendant les 3 premiers jours de la varicelle) ; dans le liquide céphalorachidien par ponction lombaire ; dans le sang (diagnostic sérologique) ; dans le liquide amniotique par amniocentèse (en cas de varicelle maternelle) ; ou encore dans des prélèvements oculaires [38].

Etant donné la fragilité du virus, le temps entre le recueil du prélèvement et la mise en culture doit être inférieur à 30 minutes, en prenant soin d'utiliser un milieu virologique de transport. Cet impératif amène parfois à démarrer la culture « au lit du malade », c'est-à-dire directement après le prélèvement [28].

#### 2.1.2.3. LES METHODES

##### 2.1.2.3.1. L'ISOLEMENT DU VIRUS SUR CULTURE CELLULAIRE

La culture cellulaire emploie des cellules humaines telle que la lignée MRC-5 (fibroblastes) ou encore les cellules A549 (carcinome du poumon) [28]. L'effet cytopathogène est caractérisé par un arrondissement des cellules infectées qui se détachent du tapis sous-jacent et qui présentent, après fixation et coloration, des inclusions intranucléaires éosinophiles (rouges-orangées). Ces inclusions sont en fait des nucléocapsides virales qui provoquent un autre phénomène visible par coloration : un éclatement de la chromatine qui margine en périphérie du noyau [25]. Son délai d'apparition est fonction du titre viral dans le prélèvement et peut donc varier de 2 jusqu'à 12 jours. Néanmoins, il est possible de détecter les antigènes viraux 48h après inoculation [28]. Ajoutons le fait que le virus est fragile, la culture cellulaire du VZV est donc lente et difficile.

##### 2.1.2.3.2. LA DETECTION DES ANTIGENES VIRAUX DANS LE PRELEVEMENT

Les cellules infectées par le VZV sont mises en évidence par une technique immunologique : soit l'immunofluorescence, soit l'immunoperoxydase. Cette méthode nécessite une prise en charge contraignante : un prélèvement riche en cellules intactes, rapidement transmis au laboratoire (en moins de 4h) à température ambiante ; mais elle permet un diagnostic rapide, simple et spécifique [28].

#### 2.1.2.3.3. LA DETECTION ET LA CARACTERISATION DES ACIDES NUCLEIQUES

Cette méthode emploie la PCR. Deux alternatives sont possibles en fonction de l'objectif recherché : soit amplifier une région spécifique de l'ADN du VZV, soit amplifier une région d'ADN commune aux Herpesvirus. Les prélèvements utilisés sont le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique, la vitrée et l'humeur aqueuse, la salive, les biopsies ou encore les prélèvements cutanés [28].

La PCR est une méthode récente qui a tendance à supplanter les autres techniques plus anciennes [25] ; mais elle reste réserver au diagnostic des formes compliquées (neurologiques, oculaires, viscérales) et des formes atypiques cutanéomuqueuses car elle est coûteuse. Elle aussi nécessite que le prélèvement soit rapidement utilisé ou au pire, congelé [38].

#### 2.1.2.3.4. LA DETECTION DES ANTICORPS SPECIFIQUES

Le but est de détecter les IgG et les IgM spécifiques du VZV. Pour cela, les laborantins ont recours à des techniques immunoenzymatiques et d'immunofluorescence, les plus utilisées étant celles de type ELISA [38].

Chez le sujet non infecté par le VZV, les IgG sont absentes. Quand il contracte la varicelle, ces dernières sont synthétisées par les lymphocytes B mais il faut patienter un délai de 3 à 5 jours pour qu'elles soient détectables ; donc une sérologie IgG négative n'élimine pas un diagnostic de varicelle. Pendant un épisode de zona, il peut se produire une hausse conséquente des IgG mais cela n'est pas obligatoire [38]. Ainsi, il ne faut pas se contenter d'un seul prélèvement sanguin : deux sérums prélevés à 8 jours d'intervalle sont nécessaires pour constater une séroconversion ou une augmentation du titre des anticorps [25]. Cet impératif rend le diagnostic sérologique très lent.

En ce qui concerne les IgM, elles sont retrouvées lors de la primo-infection varicelleuse. Leur poids moléculaire est trop important pour qu'elles passent la barrière fœtoplacentaire ; ainsi, leur présence chez le nouveau-né signe une infection congénitale [25]. Elles peuvent également être synthétisées lors des réactivations du VZV. Néanmoins, leur détection manque de spécificité car elle peut donner des faux positifs si le titre d'IgG est élevé [38].

L'intérêt de ces méthodes dans le diagnostic virologique est donc faible, et ne s'adresse quasi exclusivement qu'à la varicelle. En revanche, la recherche des anticorps permet de déterminer le statut immunitaire d'un individu.

#### 2.1.2.4. LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

##### 2.1.2.4.1. LA DETERMINATION DU STATUT IMMUNITAIRE

Le statut immunitaire est déterminé par le biais de la détection des anticorps anti-VZV. Les IgG sont plus particulièrement intéressantes, car elles persistent plusieurs années après une primo-infection. Chez un individu non

malade, leur présence dans un prélèvement sanguin signifie donc l'acquisition de l'immunité suite à une infection ancienne. L'intérêt de cette détermination se situe chez les personnes séronégatives pour les IgG anti-VZV ; qui sont à risque de développer une varicelle potentiellement grave. C'est notamment le cas pour les femmes enceintes, les immunodéprimés et les soignants qui peuvent être en contact avec un varicelleux [28].

#### 2.1.2.4.2. LE DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION AIGUË

##### Le cas d'une éruption vésiculeuse

La recherche du VZV peut être demandée dans le cas d'une éruption vésiculeuse atypique chez l'immunocompétent ainsi que pour faire la différence avec une infection à HSV chez l'immunodéprimé [28].

##### Le cas des infections neurologiques

Dans tous les cas de figure, et même sans signe clinique, une atteinte neurologique doit entraîner la recherche du VZV par PCR dans le liquide céphalorachidien. Si le patient est atteint d'une paralysie faciale, la recherche doit également se faire dans la salive. Le diagnostic peut aussi se faire par la détection d'IgG anti-VZV dans le liquide céphalorachidien et le sérum. L'inconvénient de cette dernière méthode est qu'elle ne peut être réalisée que de manière tardive ; car les IgG ne sont synthétisées dans une localisation intrathécale qu'une à deux semaines après le début des signes cliniques [28].

##### Les cas des infections oculaires (zona ophtalmique)

Deux types d'infections oculaires amènent à pratiquer une PCR. Celle-ci sera réalisée sur des prélèvements de cornée en cas de kératoconjonctivite et sur des prélèvements d'humeur aqueuse ou de vitrée au cours d'une rétinite nécrosante [28].

##### Le cas d'une infection maternofoetale

Le diagnostic virologique est indiqué devant tout doute clinique chez la mère sans antécédent de varicelle. Il consiste en une PCR réalisée sur du liquide amniotique. Le risque d'une varicelle pour le fœtus est le développement de malformations, mais une PCR qui revient positive ne signifie pas forcément la présence d'anomalies fœtales [28]. A savoir que le diagnostic virologique peut également consister en une recherche d'IgM dans le sang fœtal, mais cette technique souffre d'un manque de sensibilité [38].

Il est à noter que si la mère contracte une varicelle dans les 5 jours précédant l'accouchement, il vaut mieux essayer de retarder l'accouchement pour laisser le temps à la synthèse des IgG maternels de se faire. En effet, leur capacité à passer la barrière maternofoetale leur permet de protéger le fœtus [38].

## 2.2. LE TRAITEMENT

### 2.2.1. LE TRAITEMENT DU ZONA

De manière systématique, il faut toujours traiter un zona. Les objectifs sont d'accélérer la guérison des lésions cutanées, de soulager la douleur et de réduire les complications [81].

Le traitement sera symptomatique dans un premier temps [81], mais certaines circonstances amènent à administrer un traitement antiviral dans les 72 heures au plus tard suivant le début de l'éruption : les patients de plus de 50 ans, les patients atteints de zona ophtalmique et les patients immunodéprimés. Un traitement antiviral peut également être proposé dans le zona non ophtalmique chez des personnes de moins de 50 ans, si et seulement s'il existe des facteurs prédictifs d'évolution vers des algies postzostériennes (niveau de preuve faible) [74] (Figure 36).

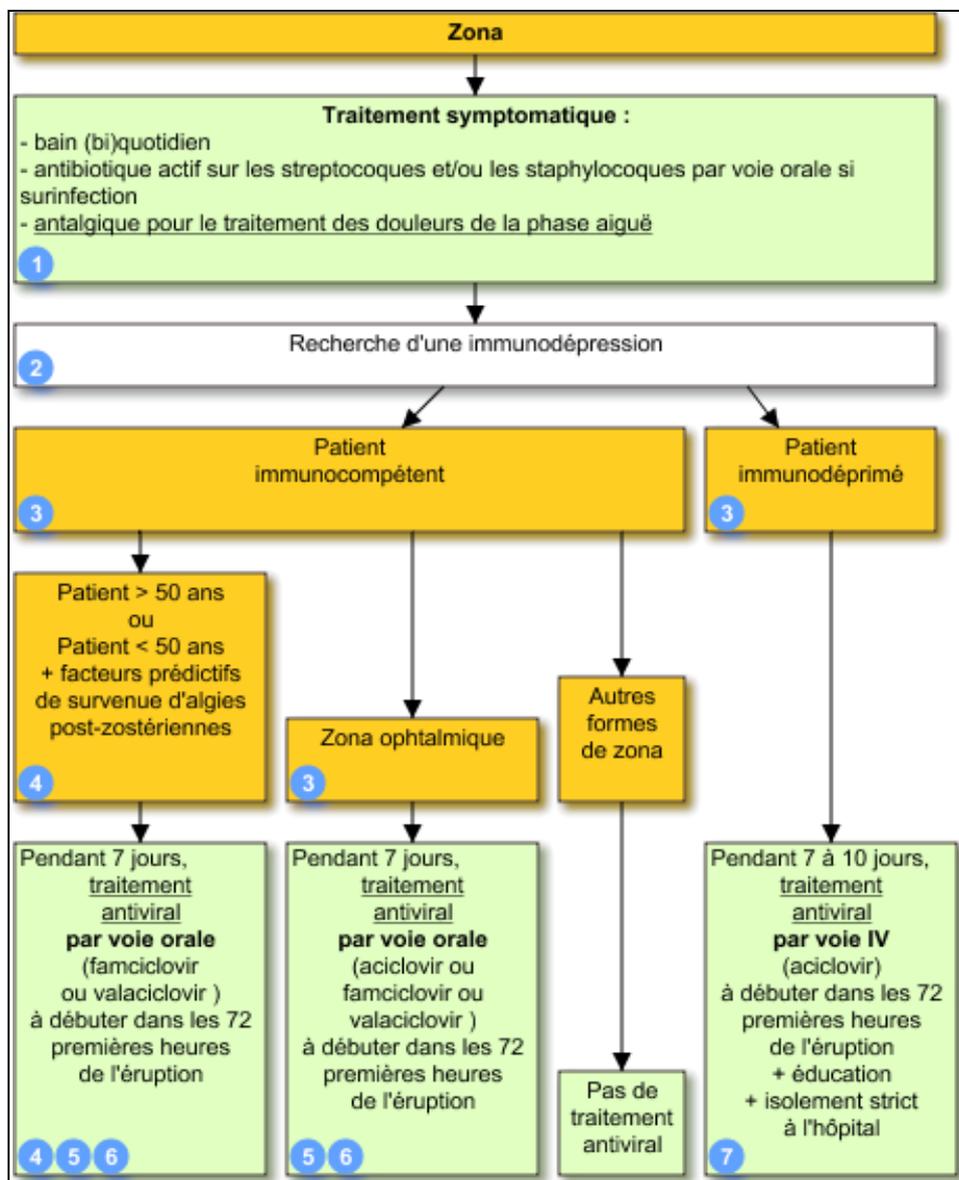


Figure 36 - L'arbre décisionnel pour le traitement d'un cas de zona [81]

#### 2.2.1.1. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le traitement symptomatique se limite à des soins cutanés locaux à base de bains quotidiens ou biquotidiens avec un pain, savon ou lavant dermatologique sans antiseptique [81]. En l'absence de surinfection, que l'on peut prévenir avec de la chlorhexidine en solution aqueuse, les traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux n'ont pas d'indication [74].

En cas de douleur à la phase aiguë de l'éruption, il est proposé un traitement antalgique adapté en fonction de la sévérité de l'algie. Les douleurs légères sont généralement prises en charge par le paracétamol ou par un antalgique de palier II, qui est le plus souvent suffisant pour traiter les douleurs plus sévères ; même si l'utilisation d'un morphinique est parfois nécessaire [81].

La médecine non conventionnelle trouve également sa place et amène un complément aux traitements médicamenteux habituels dans le traitement symptomatique du zona. Dans la phytothérapie, l'application de compresses imbibées d'une infusion de chardon béni (50 grammes pour 1 litre d'eau bouillante - infuser 10 minutes) aura des vertus apaisantes sur le système nerveux et les douleurs [52]. L'aromathérapie apporte une réponse complète avec l'application locale 6 fois par jour jusqu'à guérison totale d'un mélange d'huiles essentielles aux propriétés antivirales, cicatrisantes et antalgiques [24] :

- Huile essentielle de niaouli : 4 gouttes
- Huile essentielle de ravintsara : 2 gouttes
- Huile essentielle de menthe poivrée : 2 gouttes
- Huile essentielle de lavande aspic : 2 gouttes
- Huile végétale de millepertuis : 10 gouttes

#### 2.2.1.2. LE TRAITEMENT ANTIVIRAL

Avant de l'administrer, la recherche d'une immunodépression est censée être systématique. C'est particulièrement le cas pour l'adulte jeune chez qui un zona doit amener la recherche du VIH [81].

##### 2.2.1.2.1. LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

Si le patient répond à un des critères d'inclusion cités précédemment, un traitement antiviral sera débuté. Pour le patient immunocompétent, la première ligne de traitement est représentée par les antiviraux oraux, les topiques cutanés étant trop peu efficaces [23].

A l'heure actuelle, trois molécules sont disponibles : l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir. De multiples études cliniques viennent appuyer le fait que la prise orale de ces molécules permet de réduire la dissémination virale et la formation de nouvelles lésions, tout en accélérant la guérison des lésions déjà présentes et en réduisant la sévérité et la durée de la douleur aiguë.

Certaines études (mais pas toutes) avancent même un effet des antiviraux sur l'incidence et la durée des DPZ [42]. Ces résultats sont obtenus lors d'une prise précoce du traitement, c'est-à-dire dans les 72 premières heures de l'éruption. Cependant, l'intérêt de commencer le traitement une fois ce délai écoulé est bien réel puisque les avantages potentiels, bien que non étudiés, sont bien plus importants que les risques minimes présentés par ce traitement [23]. Dans la pratique, c'est parfois le cas car plus d'un tiers des patients atteints d'un zona consultent après les trois jours suivant le début de la phase éruptive [65]: le temps de s'inquiéter des symptômes, puis de consulter un médecin et enfin de se rendre à la pharmacie sont autant d'étapes qui retardent la prise de l'antiviral.

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont des analogues nucléosidiques. Après avoir été phosphorylés trois fois, ces molécules ont une double action : ce sont des inhibiteurs compétitifs et sélectifs de l'ADN polymérase virale [69] d'une part ; et d'autre part, leur incorporation stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, avec pour résultat l'interruption de la synthèse d'ADN viral. Leur très bon profil de tolérance s'explique par le fait que ces antiviraux n'interfèrent pas avec le métabolisme des cellules saines. En effet, la première étape de phosphorylation ne peut se faire que par une thymidine kinase virale spécifique du VZV et de l'Herpes Simplex types 1 et 2, uniquement présente dans les cellules infectées [21]. Ainsi, les effets indésirables les plus couramment (10-20%) cités sont des maux de tête et des nausées avec des pourcentages similaires dans le groupe placebo [69].

#### L'ACICLOVIR

L'aciclovir a été une petite révolution dans le traitement des infections virales par HSV et par VZV. Sa mise sur le marché en France ne remonte qu'en 1995. Il a donc été le traitement de référence du zona à une posologie, *per os*, de 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours, avec un excellent profil de tolérance. Cependant, sa biodisponibilité orale est seulement de 10 à 20%, avec une demi-vie plasmatique de 2 à 3 heures justifiant 5 prises quotidiennes [25][42]. Par conséquent, des nouvelles molécules ont été développées pour parer à ces points faibles : le valaciclovir et le famciclovir.

#### LE VALACICLOVIR

Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir [42]. Il en conserve sa bonne tolérance, mais sa biodisponibilité orale est supérieure à 50% [25], ce qui correspond à des niveaux plasmatiques atteints lors d'une administration intraveineuse d'aciclovir. Sa posologie est donc adaptée à 1000 mg 3 fois par jour pendant 7 jours [80].

#### LE FAMCICLOVIR

Le famciclovir est également une prodrogue. Une fois absorbé au niveau gastro-intestinal, il est rapidement converti dans la paroi intestinale et le foie en penciclovir [42]. Sa biodisponibilité orale est de 77% avec une demi-vie

intracellulaire de 7 à 20 heures qui a même amené à poser l'hypothèse d'une seule prise journalière [25]. Sa posologie est de 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours [21].

#### 2.2.1.2.2. LE PATIENT IMMUNODEPRIME

Chez le sujet immunodéprimé, tout zona justifie un antiviral. L'aciclovir par voie intraveineuse est indiqué à la dose de 10 mg/kg chez l'adulte et 500 mg/m<sup>2</sup> chez l'enfant, toutes les 8 heures pendant une durée minimale de 7 à 10 jours [74]. Chez le patient immunodéficient, des formes rares de zona résistant à l'aciclovir ont été rapportées. Elles sont généralement dues à l'absence de la thymidine-kinase virale responsable de la première étape de phosphorylation de l'aciclovir ; ou dans une moindre mesure, à une modification de la thymidine-kinase et/ou de l'ADN polymérase virale [21]. L'alternative est le foscarnet 40 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse (hors AMM) [81].

#### 2.2.2. LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

Bien que les thérapies antivirales aient fait leurs preuves, leur efficacité pour le contrôle des douleurs zostériennes n'est pas exhaustive. Ainsi, il est courant d'administrer des traitements antalgiques pour soulager ces douleurs aiguës. De plus, même si cela n'a pas été prouvé, l'association des antiviraux et des antalgiques seraient plus performante pour diminuer le risque de développer des DPZ que les antiviraux seuls [23] ; car ce sont près de 20% des patients de plus de 50 ans qui souffrent de douleurs 6 mois après la guérison de l'éruption cutanée, et ce malgré la prise du traitement antiviral dans les 72 premières heures [69]. De ce fait, différents antidouleurs sont parfois associés et même si cela peut présenter des avantages, il ne faut pas pour autant négliger l'addition de leurs effets indésirables (sommolence, vertiges, nausées, etc.) ; d'autant plus que la prise en charge des douleurs liées au zona n'est régie par aucune recommandation officielle [80].

##### 2.2.2.1. LES ANTALGIQUES

Du paracétamol aux doses minimales efficaces de morphine, tous les antalgiques peuvent être utilisés. L'utilisation des antalgiques du palier I seuls est rarement payante. Dans cette classe, on ne considérera que le paracétamol car les AINS et l'aspirine peuvent causer des complications cutanées graves. En général, il est donc associé avec un antalgique du palier II (codéine, tramadol). Pour les douleurs réfractaires à ces molécules, il est recommandé une prise en charge par les morphiniques [23]. Cependant, il ne faut pas négliger les effets indésirables qui peuvent apparaître plus la dose est forte : constipation, nausées, vertiges, somnolence, etc.

Dans les cas de DPZ, l'origine neuropathique de la douleur rend souvent insuffisant le recours aux antalgiques de palier II et aux morphiniques [81].

#### 2.2.2.2. LA CORTICOTHERAPIE ORALE

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la prise orale d'un corticoïde (prednisone, prednisolone) lors du traitement d'un zona par un antiviral. Globalement, des effets positifs ont été observés sur l'intensité et la durée des douleurs aiguës. Néanmoins, ces effets ne sont que fugaces car des études à long terme n'ont mis en avant aucun avantage des corticostéroïdes contre les DPZ. De plus, ces bénéfices sont à contrebalancer avec les effets indésirables parfois graves rencontrés. Enfin, ces études excluent les sujets présentant une contre-indication (diabète, hypertension, ulcère gastro-duodéal etc.) aux corticoïdes, ce qui réduit considérablement la population cible [80].

#### 2.2.2.3. LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

Les antidépresseurs tricycliques ont une efficacité certaine contre les algies postzostériennes, et contre les douleurs de la phase aiguë du zona. L'amitriptyline à une posologie de 25 mg par jour provoque une réduction des douleurs du zona chez 47 à 67% des sujets et, pris à long terme (3 mois), réduit l'incidence des DPZ d'au moins 50% à 6 mois [80]. Ces résultats ont fait des antidépresseurs tricycliques la première ligne de traitement contre les douleurs neuropathiques du zona. Cependant, leur mauvais profil de tolérance a remis ce statut en question [23] : nombreux effets indésirables (anticholinergiques, somnolence, troubles du rythme cardiaque...), interactions médicamenteuses risquant de provoquer un syndrome sérotoninergique et précautions d'emploi chez le sujet atteint de troubles prostatiques, d'un glaucome, de troubles du rythme et chez le sujet âgé [80].

#### 2.2.2.4. LES ANTI-EPILEPTIQUES

Du fait d'un meilleur profil de tolérance, les anti-épileptiques ont remplacé les antidépresseurs tricycliques en tant que première ligne de traitement contre les douleurs neuropathiques. Ils sont donc prescrits contre les névralgies postzostériennes mais aussi en association avec les antiviraux dans les douleurs de la phase aiguë du zona [80]. Les deux molécules les plus étudiées sont la gabapentine et la prégabaline. Le traitement doit être instauré progressivement :

<b>Gabapentine</b>	<b>Prégabaline</b>
Jour 1 : 300 mg Jour 2 : 300 mg x 2 Jour 3 : 300 mg x 3	Dans un premier temps : 150 mg par jour
Par la suite, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée de 300 mg tous les 2-3 jours sans dépasser 3600 mg par jour	Par la suite, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être portée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, puis à un maximum de 600 mg par jour après un nouvel intervalle de 7 jours

Tableau X - La posologie de la gabapentine et de la prégabaline dans l'AMM "Traitement des douleurs neuropathiques périphériques" [21]

L'effet indésirable le plus fréquent est la somnolence. Celle-ci peut être atténuée en répartissant la dose journalière de gabapentine en trois prises et celle de prégabaline en deux prises [23].

Un autre antiépileptique possède l'AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte : il s'agit de la carbamazépine. Cependant, c'est un puissant inducteur enzymatique qui possède de nombreuses interactions médicamenteuses, ce qui restreint son utilisation. L'instauration du traitement est là aussi progressive avec une posologie initiale de 200 à 400 mg par jour en deux prises pour les formes à libération prolongée et en deux ou à trois prises pour les autres formes ; qui sera augmentée jusqu'à un maximum de 1200 mg par jour [21].

#### 2.2.2.5. LES ANESTHESIQUES LOCAUX

La lidocaïne à 5% sous forme d'emplâtre dispose d'une indication d'AMM pour les névralgies postzostériennes [81]. Jusqu'à trois dispositifs peuvent être appliqués simultanément, sans jamais dépasser un temps de pose de 12 heures, et en respectant un intervalle de 12 heures avant l'application de l'emplâtre suivant. Hormis l'action pharmacologique, il est intéressant de souligner la protection mécanique de la zone hypersensible apportée par l'emplâtre. Ce traitement est donc un complément à la thérapie orale par les antiépileptiques en apportant une solution topique.

L'application de capsaïcine sous forme de patch est parfois utilisée dans les centres spécialisés. C'est un acte qui doit être fait par un médecin selon un protocole précis. Les patchs (maximum quatre) sont appliqués sur les zones les plus douloureuses pendant 60 minutes. Le traitement par patch à la capsaïcine ne peut être réitéré que 90 jours plus tard [81].

### **2.3. LA PREVENTION**

Pour prévenir le zona et ses complications, il n'existe pas énormément de solutions. Pour commencer, l'éducation des populations à risque, et notamment du patient immunodéprimé, sur la maladie et ses premiers signes permettent un traitement plus précoce et donc plus efficace [81]. Informer ces personnes du risque de transmission du VZV aux individus qui n'ont jamais eu la varicelle permet d'éviter des complications telle qu'une varicelle à risque [23]. Il faut d'ailleurs savoir que la survenue d'un zona chez une personne âgée en institution n'est pas une indication d'isolement, et donc qu'un effort d'information doit être fait auprès des personnels médicaux et paramédicaux concernés [74]. Il reste au pharmacien d'officine, qui est souvent sollicité pour des problèmes dermatologiques, à bien aiguiller le patient et à ne pas dispenser de corticoïdes topiques trop facilement.

Depuis le mois de juin 2015, une considérable réponse à ce manque de moyens a été apportée par la mise sur le marché français d'un vaccin contre le zona.

# **3. LA VACCINATION CONTRE LE ZONA**

Maintenant qu'il est possible de soigner ou au moins de contrôler un épisode de zona, il est apparu logique de vouloir prévenir la pathologie. Jusqu'à peu, la seule prévention possible était celle des complications grâce à l'éducation des patients à risque et grâce à l'effet des antiviraux sur les DPZ, qui reste néanmoins controversé. A l'heure actuelle, se faire vacciner est donc le seul moyen d'éviter la survenue de la maladie et de ses complications.

### 3.1. LE ZOSTAVAX®

#### 3.1.1. LA FORME, LA PRESENTATION ET LA COMPOSITION

Le Zostavax® est un vaccin vivant atténué ; c'est-à-dire qu'il contient une souche du virus de la varicelle et du zona, en l'occurrence la souche Oka/Merck, dont la virulence a été suffisamment diminuée pour ne pas provoquer la pathologie. A noter que cette souche est également exploitée pour produire le vaccin contre la varicelle Varivax®, avec un titre plus faible [29].

La boîte (Figure 37) contient une poudre (compacte et cristalline, blanche à blanc cassé) et un solvant (liquide clair, incolore) pour suspension injectable. Le solvant est de l'eau pour préparations injectables et les excipients retrouvés dans la poudre sont les suivants [67] :

- Saccharose
- Gélatine hydrolysée
- Chlorure de sodium
- Phosphate de potassium dihydrogéné
- Chlorure de potassium
- L-Glutamate monosodique monohydraté
- Phosphate de sodium
- Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
- Urée

Il est pertinent de noter que le Zostavax® échappe à la controverse sur la présence d'aluminium dans les vaccins ; controverse qui accuse cet adjuvant, utilisé comme stimulant de la réponse immunitaire, de provoquer des complications comme la sclérose en plaques ou encore la myofasciite à macrophages.

Après reconstitution, une dose de vaccin (0,65 mL) ne contient pas moins de 19 400 UFP de la souche Oka/Merck ; contre 1 350 UFP pour le Varivax® à titre de comparaison [67].

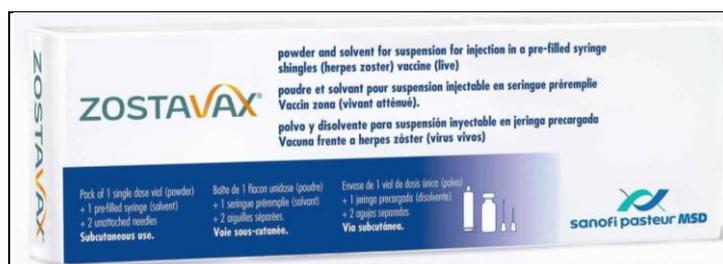


Figure 37 - Le conditionnement du Zostavax® [77]

### 3.1.2. LA POSOLOGIE ET LE MODE D'ADMINISTRATION

Le schéma vaccinal actuellement recommandé est d'une dose unique (0,65 mL), la nécessité d'une dose de rappel n'étant pas connue [67]. A noter qu'en raison de la différence de titre, Varivax® et Zostavax® ne sont absolument pas interchangeables.

L'injection peut se faire par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne ; mais en aucun cas par voie intravasculaire [67]. En effet, cette voie, même à fortes doses, n'est pas très immunogène et rendrait l'acte de vaccination inefficace.

### 3.1.3. LA PHARMACODYNAMIE

Comme nous l'avons vu plutôt, l'immunité qui joue un rôle important contre le VZV est l'immunité cellulaire. La forte incidence du zona dans les populations plus âgées serait d'ailleurs due à un déclin de cette immunité. En effet, les cellules CD4+ spécifiques du VZV, bien que présentes en plus grand nombre chez les personnes âgées, sont moins fonctionnelles [47]. Il apparait donc clair qu'il soit nécessaire de stimuler les acteurs de la réponse immunitaire cellulaire en vue de prévenir la réactivation du virus [44].

Du fait de sa composition, le Zostavax® provoque une infection avec peu ou pas de symptômes à laquelle l'organisme fait face grâce à une réponse immunitaire cellulaire on ne peut plus classique (Figure 38). Cette dernière est ainsi renforcée [67]. Ceci a été mis en lumière dans deux études [58][71] dans lesquelles les sujets ayant reçu une dose du vaccin voyaient leur taux de cellules T (CD4+ et CD8+) augmenté, avec un pic 2 semaines après la vaccination et des valeurs à 6 semaines doublées par rapport au groupe placebo.

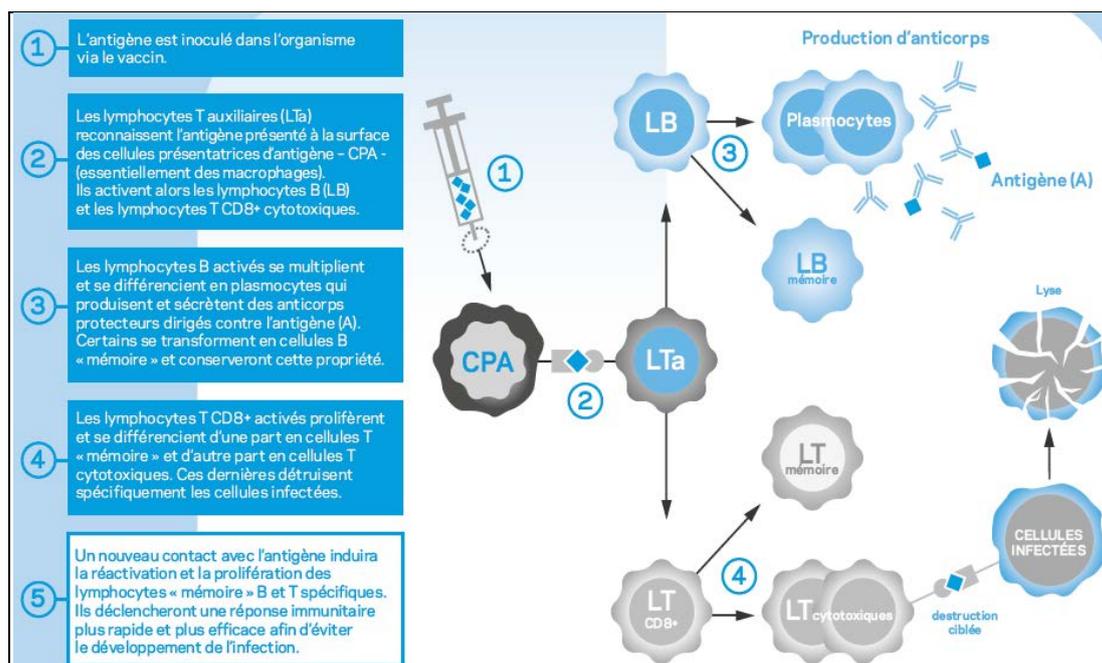


Figure 38 - Le schéma explicatif du mode d'action d'un vaccin [57]

D'ailleurs, le VZV joue quelque part son propre rôle de vaccin tout au long de la vie d'un individu en se réactivant ; pas assez fortement pour produire un cas de zona, mais suffisamment pour stimuler l'immunité du sujet qui va contrôler la sortie de latence du virus [47]. Il en va de même pour l'apparition d'un zona qui a également cet effet stimulant sur le système immunitaire. Pour cette raison, un second épisode de zona est extrêmement rare et surtout le vaccin n'est plus totalement justifié après le développement d'un zona ; le médecin jugera de sa nécessité en fonction du contexte global autour du patient.

#### 3.1.4. LES MODALITES DE CONSERVATION ET DE MANIPULATION

Le vaccin doit être conservé dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière au réfrigérateur, précisément entre 2°C et 8°C (ne pas congeler). Dans ces conditions, sa durée de conservation est de 18 mois [67].

Pour reconstituer le vaccin, il faut injecter la totalité du solvant contenu dans la seringue préremplie dans le flacon du vaccin lyophilisé, puis agiter doucement afin de mélanger complètement. La solution obtenue doit être trouble à translucide et d'une couleur blanc cassé à jaune pâle. Si tel n'est pas le cas ou si des particules sont présentes, le vaccin ne doit pas être injecté. Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement afin de minimiser la perte d'activité ; et si nécessaire, il reste stable pendant 30 minutes entre 20°C et 25°C. L'injection de la totalité de la dose est réalisée avec la même seringue, mais avec une aiguille différente que celle utilisée pour la reconstitution [67].

#### 3.1.5. L'AMM ET LES INDICATIONS

En premier lieu, l'Agence européenne du médicament a accordé une autorisation de mise sur le marché au Zostavax® le 19 mai 2006. Celle-ci s'appliquait à la forme congelée du vaccin dans la prévention du zona et des douleurs postzostériennes chez les sujets immunocompétents de 60 ans ou plus [42].

En décembre 2006, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) s'était alors prononcé contre l'utilisation du Zostavax® pour plusieurs raisons : l'insuffisance de données sur le lien entre l'immunité obtenue et la protection clinique, l'absence de recul sur la durée de protection, le manque de praticité de la forme congelée, et l'efficacité des traitements antiviraux. Le CSHPF n'avait pas fermé la porte en indiquant que des données nouvelles pourraient l'amener à reconsidérer sa position [14].

Au fur et à mesure, l'AMM initiale s'est vue rectifiée [14] :

- 3 janvier 2007 : la forme réfrigérée du vaccin, ayant fait preuve de la même efficacité que la forme congelée, fait son apparition ; et l'administration du Zostavax® peut se faire en même temps que celle du vaccin antigrippal

- 24 juillet 2007 : l'AMM est étendue aux personnes de 50 ans ou plus
- 28 juillet 2008 : le vaccin peut être administré chez des sujets ayant déjà contracté un zona
- 21 février 2012 : le vaccin peut être administré pendant un traitement par corticoïdes à faible dose

Dans le même temps que ces rectificatifs, le Zostavax® devenait disponible aux Etats-Unis, au Canada ainsi que dans plusieurs pays européens qui édictaient même des recommandations nationales sur son utilisation [42].

Suite à ces modifications et à la publication de nouvelles données sur l'efficacité du vaccin, le Haut Conseil de la Santé Publique s'est autosaisi en 2013 pour finalement préconiser la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans. Suivant cette recommandation, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a rendu son avis en octobre 2014 : le Zostavax® est pris en charge à hauteur de 30% pour les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. A noter que jusqu'au 28 février 2017, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pouvaient également se faire vacciner dans le cadre d'un rattrapage [14].

Ainsi, en France, il faut bien distinguer d'une part l'AMM qui est la prévention du zona et des névralgies postzostériennes chez les sujets de 50 ans et plus [67] et d'autre part, les critères de prise en charge par l'Assurance Maladie du Zostavax®.

Enfin, l'AMM est associé à un Plan de Gestion des Risques. Ce dernier est un outil qui permet de surveiller les médicaments contenant une nouvelle substance active afin de : mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et surveiller les conditions réelles d'utilisation. Si nécessaire, il peut être renforcé par une pharmacovigilance renforcée, des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation et des mesures de minimisation du risque [3].

### 3.1.6. LES CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS, MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Selon le RCP du Zostavax®, le vaccin présente, au même titre que tout autre médicament, des contre-indications, des interactions, des mises en garde ainsi que des précautions d'emploi.

Certaines situations contre-indiquent l'injection du Zostavax® :

- Antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux résidus à l'état de traces, comme la néomycine (présente pour éviter la contamination du vaccin par des bactéries)
- Immunodéficience primaire ou acquise (leucémies, lymphomes, VIH etc.)
- Traitement immunosuppresseur : l'administration d'un vaccin vivant atténué peut conduire à une infection disséminée chez les sujets

immunodéprimés ou immunodéficients. Cela concerne les fortes doses de corticoïdes ; sauf les corticoïdes par voie locale, en inhalation, par voie parentérale à faible dose ou chez des patients recevant des corticoïdes en traitement substitutif, comme par exemple pour une insuffisance surrénale

- Tuberculose active non traitée
- Grossesse : par manque de données et hors AMM

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, peu ont été évaluées. C'est le cas de l'administration concomitante du Zostavax® avec le vaccin contre la grippe qui est possible si elle est réalisée en deux sites différents. C'est également le cas de l'administration simultanée du Zostavax® et du vaccin pneumococcique polysidique comportant 23 valences (Pneumovax®) qui n'est pas possible ; car elle diminue l'efficacité du vaccin contre le zona. Leur injection doit donc être espacée d'au moins 4 semaines. Ce sont les seules données disponibles car les administrations concomitantes avec d'autres vaccins et avec les traitements antiviraux n'ont pas été étudiées.

Il est porté une attention particulière sur la transmission du virus vaccinal. Aucun cas n'a été rapporté, cependant ceci reste un risque théorique. De ce fait, le risque de transmettre le virus vaccinal atténué d'un vacciné à un contact dit réceptif (*e.g.* enfant n'ayant pas contracté la varicelle) doit être évalué par rapport au risque de développer un zona naturel et de transmettre potentiellement le VZV sauvage à un contact réceptif.

Enfin, il faut respecter quelques précautions d'emploi comme préférer la voie sous-cutanée à la voie intramusculaire chez les sujets ayant une thrombocytopénie sévère ou un trouble de la coagulation à cause du risque de saignement ; ou encore ne pas vacciner des individus souffrant de fièvre ou d'une infection.

### 3.1.7. L'EFFICACITE CLINIQUE

#### 3.1.7.1. CHEZ L'ADULTE AGE DE 60 ANS ET PLUS

La *Shingles Prevention Study* [58] est l'étude principale ayant mené à la commercialisation du Zostavax®. Son objectif est de démontrer que la vaccination contre le zona améliorerait l'incidence et/ou la sévérité du zona et des névralgies post-zostériennes chez les sujets de 60 ans et plus.

Pour ce faire, 38 456 adultes âgés de 60 ans et plus ont été enrôlés entre novembre 1998 et septembre 2001 dans une étude randomisée *versus* placebo en double aveugle. Ces personnes devaient avoir contracté la varicelle ou avoir résidé au moins 30 ans aux Etats-Unis pour participer. Cependant, l'existence de critères d'exclusion a restreint la population cible : immunosuppression, antécédent de zona ou vaccination contre la varicelle, hypersensibilité aux composés du vaccin testé ou du placebo, administration d'un produit dérivé du sang dans les trois mois précédant ou l'avoir prévu pendant la durée de l'étude, vaccination par un vaccin vivant dans le mois

précédant la randomisation ou par un vaccin inactivé dans les deux semaines avant, traitement antiviral en cours, ou n'importe quelle situation jugée interférant avec l'étude. Deux groupes ont alors été formés : leurs caractéristiques (âge, sexe, origine, état physique) étaient très similaires avec une moyenne d'âge de 69 ans de part et d'autre. Au final, 19 270 ont reçu le vaccin et 19 276 ont eu le placebo.

Le suivi de l'étude s'est terminé en avril 2004 avec plus de 95% des sujets ayant été au bout de l'étude. Ainsi, la durée moyenne de suivi d'un sujet est de 3,13 ans. Pour obtenir ce très bon taux, les participants devaient contacter mensuellement un numéro de téléphone auquel il devait répondre à un questionnaire standardisé automatique. En cas d'oubli, ce système téléphonique joignait directement les retardataires et s'ils ne donnaient pas suite, une personne compétente se chargeait de les contacter directement. En cas de réponses au questionnaire faisant suspecter un zona, le site référent était prévenu et le patient était invité à le contacter au plus vite. En plus de ce suivi mensuel, les sujets ont reçu une formation pour reconnaître les symptômes de la maladie afin de ne pas passer à côté d'un cas de zona. Afin de confirmer le diagnostic, un test PCR était réalisé ainsi qu'un examen clinique.

L'étude s'est également penchée sur la mesure de la douleur et de l'inconfort associés au zona. Pour évaluer ces données subjectives, les conducteurs de l'étude ont eu recours au *Zoster Brief Pain Inventory* : un questionnaire établi pour rendre exploitable objectivement le ressenti de la douleur et de critères tels que l'impact sur qualité de vie. Les sujets contractant un zona ont donc du répondre à ce questionnaire plusieurs fois pendant au moins six mois.

Suite à cela, les auteurs de l'étude ont décidé de retenir trois critères d'efficacité. Le critère principal était ce qu'ils appellent le fardeau associé à la maladie ; qui correspond à la mesure de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la douleur et de l'inconfort associés au zona, notamment évaluée par le *Zoster Brief Pain Inventory*, et qui reflète l'effet du vaccin sur la sévérité de la maladie et de ses conséquences. Les critères secondaires étaient l'incidence du zona et celle des névralgies post-zostériennes, définies ainsi : toute douleur associée au zona, évaluée à 3 ou plus sur une échelle de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur maximale), persistant ou apparaissant plus de 90 jours après le début du rash zostérien. Les auteurs considéraient qu'un score inférieur à 3 (0, 1 ou 2) traduisait une douleur sans impact sur la qualité de vie et/ou les activités de la vie quotidienne et donc que celle-ci n'était pas une douleur post-zostérienne.

Les premiers résultats obtenus concernent l'incidence du zona. 957 cas ont été retenus : 315 dans le groupe test et 642 dans le groupe placebo. L'efficacité globale du vaccin sur l'incidence du zona était donc de 51%, mais elle était plus importante pour la tranche d'âge 60-69 ans (64%) que pour les personnes de 70 ans et plus (38%) (Tableau XI). Il est également bon de préciser que dans plus de 93% des cas, la PCR a révélé l'ADN du virus sauvage et que l'ADN du virus vaccinal n'a jamais été détecté.

Âge (ans)	ZOSTAVAX			Placebo			Efficacité du vaccin
	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	
≥ 60	19 254	315	5,4	19 247	642	11,1	51%
60-69	10 370	122	3,9	10 356	334	10,8	64%
≥ 70	8 884	193	7,2	8 891	308	11,5	38%
70-79	7 621	156	6,7	7 559	261	11,4	41%

Tableau XI - Le détail des cas de zona survenus lors de la SPS [67]

Deuxièmement, le critère principal d'évaluation : le fardeau associé à la maladie, était significativement réduit dans le groupe vacciné avec une efficacité globale de 61,1% ; avec là aussi un meilleur score chez les 60-69 ans (65,5%) que chez les 70 ans et plus (55,4%). Plus précisément, la durée médiane des douleurs et de l'inconfort était de 21 jours pour les sujets vaccinés contre 24 jours pour le groupe placebo. Du point de vue des scores de sévérité-durée de la maladie, la moyenne de ces scores était significativement plus basse dans le groupe vaccin (141,2) que dans le groupe placebo (180,5). Par exemple, sur une période de suivi de six mois des douleurs aiguës et chroniques, une diminution de 22% du score de sévérité-durée a été observée, ainsi qu'une diminution du risque de développer un zona avec des douleurs intenses de 52% et de longue durée de 6,2% à 3,5%. De plus, le vaccin a également eu un effet sur la durée des DPZ (Tableau XII) et sur la douleur qui les accompagne avec, sur la période allant du 90<sup>ème</sup> jour après l'éruption jusqu'à la fin du suivi, une diminution de 57% du score de sévérité-durée.

Durée	ZOSTAVAX		Placebo		Efficacité du vaccin
	Nombre de cas de DPZ	Incidence des DPZ pour 1000 personnes-années	Nombre de cas de DPZ	Incidence des DPZ pour 1000 personnes-années	
30 jours	81	1,39	196	3,39	59%
60 jours	45	0,77	113	1,96	60%
90 jours	27	0,46	80	1,38	67%
120 jours	17	0,29	54	0,93	69%
182 jours	9	0,16	33	0,57	73%

Tableau XII - Le détail de la persistance des DPZ dans la SPS [58]

Enfin, le Zostavax® a diminué significativement l'incidence des névralgies post-zostériennes : sur 107 cas recensés, 27 ont eu lieu dans le groupe vacciné contre 80 dans le groupe placebo, ce qui représente une efficacité globale de 66,5%. Pour ce critère, l'efficacité est même meilleure chez les personnes plus âgées (Tableau XIII). Cela représente un risque global de développer des DPZ après un zona de 9% dans le groupe vacciné contre 13% dans le groupe placebo ; valeurs qui sont respectivement de 10% et 19% chez les plus de 70 ans.

Âge (ans)	ZOSTAVAX			Placebo			Efficacité du vaccin
	Nombre de sujets	Nombre de cas de DPZ	Incidence des DPZ pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets	Nombre de cas de DPZ	Incidence des DPZ pour 1000 personnes-années	
≥ 60	19 254	27	0,5	19 247	80	1,4	67%
60-69	10 370	8	0,3	10 356	23	0,7	66%
≥ 70	8 884	19	0,7	8 891	57	2,1	67%
70-79	7 621	12	0,5	7 559	45	2,0	74%

Tableau XIII - Le détail des cas de DPZ survenus lors de la SPS [67]

Dans la SPS, le Zostavax® a donc fait preuve de son efficacité dans les trois critères observés. Cependant, elle diminuait plus les participants étaient âgées dans le cas de l'incidence du zona (de 64% pour les 60-69 ans contre à 38% pour les plus de 70 ans) et du fardeau associé à la maladie, alors qu'elle restait stable pour l'incidence des DPZ.

### 3.1.7.2. CHEZ L'ADULTE AGE DE 50 A 59 ANS

Suite à l'extension d'AMM du 24 juillet 2007, le Zostavax® est devenu indiqué chez les personnes de 50 ans et plus, sans aucune preuve d'efficacité. Bien que les statistiques épidémiologiques montrent une hausse des cas de zona dès l'âge de 50 ans, l'étude principale qu'est la SPS ne s'est pas intéressée à cette tranche d'âge. Ainsi, les auteurs de la *Zostavax Efficacy and Safety Trial* [70] ont voulu déterminer l'efficacité du vaccin à prévenir le zona chez les personnes âgées de 50 à 59 ans.

22 439 adultes ont alors été enrôlés entre octobre 2007 et janvier 2010 dans une étude randomisée *versus* placebo en double aveugle. Hormis l'âge, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques à ceux de la SPS. La randomisation a créé un groupe vaccin de 11 211 sujets et un groupe placebo de 11 228 sujets.

L'étude s'est clôturée avec 21 105 (94%) sujets l'ayant complétée, chacun d'entre eux ayant été suivi en moyenne 1,3 ans. Tout comme dans la SPS, les participants avaient reçu une formation pour reconnaître les symptômes de la maladie afin de contacter leur centre référent si besoin ; en plus d'un contact mensuel avec ce dernier. Afin de confirmer le diagnostic, un test PCR était réalisé pour rechercher l'ADN du VZV.

Le seul critère d'efficacité alors retenu est l'incidence du zona : 129 cas de zona ont été confirmés dont 30 dans le groupe vaccin contre 99 dans le groupe placebo ; ce qui place l'efficacité du vaccin à 72,4% chez les 50-59 ans (Tableau XIV).

<b>ZOSTAVAX</b>			<b>Placebo</b>			<b>Efficacité du vaccin</b>
Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	
11 211	30	2,0	11 228	99	6,6	72,4%

Tableau XIV - Le détail des cas de zona survenus lors de la *Zostavax Efficacy and Safety Trial* [67]

Comparé à celui de la SPS, ce résultat confirme le fait que le vaccin est plus efficace dans les populations les plus jeunes. Cependant, ce résultat est à contre-balancer avec une courte durée de suivi.

### 3.1.7.3. LES ETUDES DE SUIVI

Après avoir prouvé l'efficacité du vaccin sur une période de suivi de 3,13 ans, les auteurs de la SPS ont souhaité explorer la persistance de la protection conférée par le Zostavax®. Celle-ci a été évaluée par la sous-étude de la persistance à court terme (*Short-Term Persistence Substudy*) et par la sous-étude de persistance à long terme (*Long-Term Persistence Substudy*).

#### 3.1.7.3.1. LA SOUS-ETUDE DE LA PERSISTANCE A COURT TERME

La STPS [71] a été initiée pour compléter les informations obtenues sur la persistance de l'efficacité du vaccin lors de la SPS.

Une fois la SPS terminée, une cohorte de 14 270 sujets (7 320 ayant reçu le Zostavax® et 6 950 ayant reçu le placebo) a été recrutée pour étudier la persistance de l'efficacité 4 à 7 ans après la vaccination. L'étude s'est déroulée de décembre 2004 à mai 2007 avec une médiane de suivi d'environ 1,2 an.

Les caractéristiques de l'étude (critères d'inclusion et d'exclusion, méthodes de suivi et de diagnostic, critères d'efficacité) sont semblables à celle de la SPS avec un regard sur l'incidence du zona, des DPZ et sur le fardeau associé à la maladie.

Durant cette étude, 84 personnes du groupe vacciné ont développé un zona contre 95 dans le groupe placebo ; ce qui équivaut à des incidences de 8,4/1000 personnes-années et 14,0/1000 personnes-années. L'incidence des DPZ était respectivement de 0,70/1000 personnes-années contre 1,76/1000 personnes-années. Globalement, l'efficacité sur l'incidence du zona était ainsi de 39,6% ; sur l'incidence des DPZ de 60,1% ; et sur le fardeau associé à la maladie de 50,1%. En combinant ces résultats avec ceux obtenus lors de la SPS, l'efficacité du vaccin pour une durée de suivi de 7 ans passe à 48,7% sur l'incidence du zona ; à 64,9% sur l'incidence des DPZ ; et à 58,6% sur le fardeau associé à la maladie.

<b>Temps après la vaccination</b>	<b>Efficacité sur l'incidence du zona</b>	<b>Efficacité sur l'incidence des DPZ</b>	<b>Efficacité sur le fardeau associé à la maladie</b>
1 an	62,0%	83,4%	79,2%
2 ans	48,9%	69,8%	54,9%
3 ans	46,8%	38,3%	44,4%
4 ans	44,6%	60,7%	66,9%
5 ans	43,1%	73,8%	74,9%
6 ans	30,6%	32,0%	23,6%
7 ans	52,8%	60,0%	72,5%
<b>SPS</b>	51,3%	66,5%	61,1%
<b>STPS</b>	39,6%	60,1%	50,1%
<b>SPS + STPS</b>	48,7%	64,9%	58,6%

Tableau XV - L'efficacité du Zostavax® dans la SPS et la STPS [71]

L'exploitation de ces résultats montre une très nette perte d'efficacité dans la 6<sup>ème</sup> année spécifiquement. Cela est dû à une hausse des cas de zona dans le groupe vaccin et à une baisse conjointe des DPZ dans le groupe placebo. Au final, le vaccin montre une diminution globale d'efficacité avec le temps : 11,7 points de moins sur l'incidence du zona, 6,4 points de moins sur l'incidence des DPZ et 11,0 points de moins sur le fardeau associé au zona (par rapport aux données de la SPS). Néanmoins, le Zostavax® démontre son efficacité certaine sur les trois critères jusque 5 ans après la vaccination. En effet, les années 6 et 7 sont biaisées par le nombre restreint de cas de zona à étudier.

### 3.1.7.3.2. LA SOUS-ETUDE DE PERSISTANCE A LONG TERME

Pour terminer l'étude de la persistance du vaccin, la LTPS [50] est venue compléter les données de la SPS et de la STPS.

6 867 sujets ont ainsi été recrutés à partir de mars 2006 et jusque juin 2007, pour déterminer l'efficacité du vaccin durant les 7 à 11 années suivant son injection. Tous faisaient partie du groupe vaccin car aucun contrôle placebo n'était disponible, puisque le Zostavax® a été proposé aux sujets de la STPS. Pour pallier à ce problème, les auteurs se sont appuyés sur les données des groupes placebo de la SPS et de la STPS pour élaborer des hypothèses statistiques. L'étude s'est clôturée en février 2011 avec 88% des individus l'ayant complétée et une médiane de suivi d'environ 3,9 ans.

Les caractéristiques de l'étude (critères d'inclusion et d'exclusion, méthodes de suivi et de diagnostic, critères d'efficacité) sont semblables à celle de la SPS avec un regard sur l'incidence du zona, des DPZ et sur le fardeau associé à la maladie.

Durant cette étude, 263 cas de zona ont été confirmés, ce qui représente 10,3/1000 personnes-années. L'incidence des DPZ était elle de 1,27/1000 personnes-années. Globalement, l'efficacité sur l'incidence du zona était ainsi de 21,1% ; sur l'incidence des DPZ de 35,4% ; et sur le fardeau associé à la maladie de 37,3% (Tableau XVI).

<b>Temps après la vaccination</b>	<b>Efficacité sur l'incidence du zona</b>	<b>Efficacité sur l'incidence des DPZ</b>	<b>Efficacité sur le fardeau associé à la maladie</b>
<b>SPS + STPS</b>			
1 an	62,0%	83,4%	79,2%
2 ans	48,9%	69,8%	54,9%
3 ans	46,8%	38,3%	44,4%
4 ans	44,6%	60,7%	66,9%
5 ans	43,1%	73,8%	74,9%
6 ans	30,6%	32,0%	23,6%
<b>LTPS</b>			
7 ans	46,0%	26,3%	47,7%
8 ans	31,1%	27,5%	46,2%
9 ans	6,8%	60,5%	27,6%
10 ans	14,1%	44,2%	33,3%
11 ans	-1,7%	11,5%	7,9%
<b>SPS</b>	51,3%	66,5%	61,1%
<b>STPS</b>	39,6%	60,1%	50,1%
<b>LTPS</b>	21,1%	35,4%	37,3%

Tableau XVI - L'efficacité du Zostavax® dans la SPS, la STPS et la LTPS [50]

L'analyse de ces résultats confirme la tendance observée dans la STPS : plus le temps s'écoule après son injection, moins le vaccin est efficace sur les trois critères de jugement. Les données obtenues dans la LTPS montre l'intérêt du Zostavax® jusqu'à la 8<sup>ème</sup> année post-vaccination.

### 3.1.8. LE PROFIL DE TOLERANCE

Lors des essais cliniques, la tolérance générale du Zostavax® a été évaluée chez plus de 57 000 adultes vaccinés [67], les deux études ayant fourni le plus de données étant la SPS et la ZEST.

Durant ces deux dernières, tous les effets indésirables suivant les 42 jours post-vaccination ont été recensés. Passé ce délai, seuls les effets indésirables graves faisaient l'objet d'un signalement si et seulement si les médecins les jugeaient en rapport avec la vaccination.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans ces études ont été des réactions au site d'injection. Ces réactions (érythème, douleur, œdème, prurit) étaient plus fréquentes dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo aussi bien dans la SPS (48% contre 17%) que dans la ZEST (63,9% contre 14,4%). A noter que les effets indésirables au site d'injection surviennent plus fréquemment chez les sujets âgés de 50 à 59 ans par rapport aux sujets âgés de 60 ans et plus ; et qu'ils sont significativement moins fréquents par voie intramusculaire que par voie sous-cutanée. Enfin, très peu de ces réactions étaient considérées comme sévères.

Après les réactions au site d'injection, les effets indésirables les plus avus sont des effets systémiques type céphalées et douleurs des extrémités,

également de faible intensité. Ceux-ci concernent dans la même mesure le groupe vaccin et le groupe placebo : la ZEST donne des pourcentages de 35% et 34% respectivement.

Le Zostavax® a provoqué des effets indésirables graves chez la même proportion (0,01%) de sujets vaccinés et de sujets ayant reçu le placebo dans les deux études. C'était par exemple une réaction anaphylactique 15 minutes après l'injection ou encore une exacerbation d'asthme 2 jours après l'injection.

Un effet particulier, bien que très rare, est l'apparition d'un zona, d'une varicelle ou d'une éruption cutanée y ressemblant. Dans la plupart des cas, ce phénomène était léger à modéré, sans complication, et imputable à la souche sauvage du VZV. Cependant, dans une très faible proportion de cas, la souche vaccinale (Oka/Merck) a été identifiée par analyse PCR.

<b>Classes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Varicelle, zona (souche vaccinale)	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie (cervicale, axillaire)	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Affections oculaires	Rétinite nécrosante (patients sous traitement immunosuppresseur)	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, douleurs des extrémités	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Site d'injection : érythème, douleur/sensibilité au toucher, à la pression, prurit, gonflement	Très fréquent
	Site d'injection : induration, hématome, chaleur, éruption cutanée Fièvre	Fréquent
	Urticaire au site d'injection	Rare

Tableau XVII - Les événements indésirables liés à l'injection du Zostavax® [67]

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Au delà des études, les données de pharmacovigilance reposant sur plus de 10 millions de doses vendues dans le monde n'ont pas exposé de risque potentiel concernant l'innocuité avec un taux de notifications de l'ordre de

85 cas/100 000 doses vaccinales et de 5,2 cas graves/100 000 [30]. Au final, le profil de tolérance du Zostavax® est donc satisfaisant.

### 3.1.9. LE POINT DE VUE ECONOMIQUE

En France, afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre des stratégies actuelles de vaccination de l'adulte, le Haut Conseil de la Santé Publique a pris en considération les données épidémiologiques du zona et des douleurs post-zostériennes, les données d'efficacité et de tolérance provenant de la SPS pour réaliser une estimation du ratio coût-efficacité de la vaccination contre le zona [44].

L'expression des résultats introduit la notion de QALY, qui signifie « année de vie pondérée par la qualité ». C'est une mesure d'efficacité qui reflète l'intensité avec laquelle un état de santé est préféré à un autre état de santé. Sa valeur oscille entre 1, qui correspond à une année de santé parfaite ; et 0, qui correspond au décès [79]. Chaque société définit un montant maximal à ne pas dépasser pour gagner un QALY. Celui-ci n'est pas connu mais l'étude française montre que la stratégie de vaccination la plus coût-efficace est la vaccination des sujets âgés de 70 ans. En effet, 100% des simulations sont sous le seuil de 50 000€/QALY gagnée et 30% sous le seuil de 30 000€/QALY gagnée ; ce qui traduit un coût faible pour une QALY gagnée. Les résultats étaient très semblables pour une vaccination à 65 ans ou 75 ans [44].

Il est intéressant de préciser que dans cette analyse, le coût de la vaccination a été estimé à 137,5€. Ce montant correspond à un prix du vaccin fixé arbitrairement à 125€ (127,24€ en France) et à une hypothèse d'une demi-consultation en moyenne de médecin généraliste pour l'administration du vaccin (considérant que 50 % des patients iront consulter uniquement pour la vaccination). Ce chiffre est à mettre en comparaison avec le coût global d'un zona, détaillé au paragraphe 1.8., qui est, pour rappel, en moyenne de 530€ pour un zona simple et de 896€ pour un zona compliqué de DPZ [44].

Toutes ces données rendent pertinent le remboursement du Zostavax® à hauteur de 30% par la Sécurité Sociale chez l'adulte âgé de 65 à 74 ans.

### 3.1.10. LES LIMITES DU ZOSTAVAX®

Zostavax® est le premier vaccin indiqué pour la prévention du zona et des douleurs postzostériennes chez les sujets de 50 ans et plus. A travers plusieurs études, il a fait preuve de son efficacité, de sa bonne tolérance ainsi que de sa pertinence économique. Cependant, la Commission de la Transparence ne lui a accordé qu'un Service Médical Rendu modéré à cause de plusieurs éléments [14].

Premièrement, l'efficacité du vaccin est considérée modeste : la valeur apportée par la SPS n'est « que » de 51,3% sur l'incidence du zona, qui n'était d'ailleurs qu'un critère secondaire de jugement. Il aurait été plus judiciable

de le placer comme critère principal par rapport à la mesure du fardeau associé à la maladie, qui est plus difficile à objectiver même si les auteurs s'y sont attelés. En outre, la protection vaccinale perd en intensité avec l'âge et au cours du temps ; ce qui pose le problème d'un potentiel report de la survenue du zona à un âge plus avancé, chez des personnes plus fragiles pour lesquelles les complications de la maladie sont plus fréquentes et plus graves [14].

Le déclin d'efficacité peut probablement s'expliquer par la moindre capacité du vaccin à stimuler l'immunité au VZV au fur et à mesure du temps après son administration, ainsi que chez les individus les plus âgés et donc plus touchés par l'immunosénescence [50]. Cela est illustré par le fait que la hausse de population des lymphocytes CD8+ spécifiques du VZV est en grande partie effacée déjà 6 semaines après la vaccination [47]. Les données fournies par la LTPS ne prouvent donc pas l'efficacité du Zostavax® au delà de 8 ans.

Malgré cela, l'administration d'un vaccin contre le zona et ses complications n'en reste pas moins importante. Des solutions ont donc été explorées pour optimiser l'efficacité et le maintien de la protection vaccinale [47] :

- Des doses plus élevées (jusqu'à 67 000 UFP) du vaccin ont été administrées et même si cela n'a pas modifié le profil de tolérance, la stimulation de l'immunité n'était pas plus forte. Cependant, la persistance de cette stimulation n'a pas été étudiée alors qu'il est probable qu'elle soit plus longue.
- Une deuxième injection à 6 semaines (pic de la réponse) améliore la réponse, ici aussi sans approfondissement sur la persistance.
- L'effet d'une dose de rappel 5 ou 10 ans après la primovaccination est à l'étude.
- L'ajout d'un adjuvant spécifique pour augmenter l'immunogénicité pourrait être bénéfique ; cependant des risques sont à craindre comme une interférence sur la réplication de la souche vaccinale par exemple.
- L'injection du vaccin par voie intradermique est à l'étude car elle pourrait renforcer la réponse au vaccin.

Enfin, le Zostavax® est un vaccin vivant atténué et la conséquence directe est la contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression. La question de son efficacité chez les patients immunodéprimés ou sous traitements immunosuppresseurs n'est donc pas rentrée dans les études. Plusieurs questions se posent donc : peut-on utiliser le vaccin avant ou pendant la période d'immunodépression ? Si oui, serait-il efficace ? [78] La seule solution pouvant s'offrir à cette catégorie de personnes serait la création d'un vaccin non vivant... qui n'existait pas jusqu'à la très récente homologation du Shingrix® au Canada en octobre 2017.

### 3.2. LE SHINGRIX®

Une alternative au vaccin vivant est l'utilisation d'un vaccin sous-unité. A la différence des vaccins vivants atténués qui utilisent le pathogène vivant entier, les vaccins sous-unités sont constitués de protéines antigéniques associées à des adjuvants qui stimulent leur pouvoir immunogène.

#### 3.2.1. LA FORME, LA PRESENTATION ET LA COMPOSITION

Le Shingrix® est un vaccin sous-unitaire composé d'une protéine virale (glycoprotéine E) et d'un adjuvant (AS01B) [66]. Le choix de la glycoprotéine E est une évidence car d'une part, elle est la cible maîtresse de la réponse immunitaire cellulaire et humorale contre le VZV [78] ; et d'autre part, elle est la protéine la plus abondante dans les virions et dans les cellules infectées par le VZV [46].

Le vaccin est à reconstituer. On retrouve donc d'un côté la glycoprotéine E sous forme d'une poudre blanche dans une ampoule ; et de l'autre côté l'adjuvant AS01B sous forme d'une solution opalescente, sans couleur à brunâtre pâle [66].

La glycoprotéine E est obtenue à partir d'une culture de cellules d'ovaires d'hamster chinois ; tandis que l'adjuvant AS01B est défini par deux composants : le MonoPhosphoryl Lipide A (MPL), un lipopolysaccharide de *Salmonella minnesota* ; et QS-21, qui est une saponine extraite de l'écorce de *Quillaja saponaria* [66].

Après reconstitution, une dose de 0,5 mL de vaccin contenant 50 µg de chacun des trois composants décrits est obtenue. Chaque dose contient également des excipients mais ni conservateur ni aluminium.

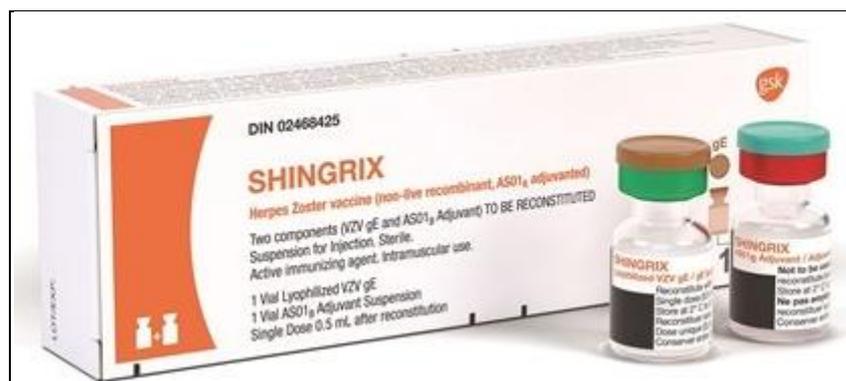


Figure 39 - Le conditionnement du Shingrix® [60]

#### 3.2.2. L'INDICATION, LA POSOLOGIE ET LE MODE D'ADMINISTRATION

Le Shingrix® est indiqué dans la prévention du zona chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Deux doses du vaccin doivent être administrées par voie intramusculaire : la seconde dose étant injectée indifféremment à 2 ou à 6 mois après la première [66].

### 3.2.3. LA PHARMACODYNAMIE

Le mécanisme d'action du Shingrix® est basé sur le même principe que celui du Zostavax®, c'est-à-dire la stimulation de l'immunité spécifique du VZV, qui a tendance à décliner avec l'âge [66].

L'adjuvant AS01B a été choisi pour sa capacité à activer le TLR-4 et à stimuler les cellules dendritiques. Le TLR-4 est un récepteur membranaire retrouvé à la surface des macrophages qui permet leur activation et plus globalement celle de l'immunité innée. Ainsi, AS01B provoque le renforcement de la réponse des cellules T CD4+ à la glycoprotéine E du virus [46].

### 3.2.4. LES MODALITES DE CONSERVATION ET DE MANIPULATION

Le Shingrix® doit être conservé entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière (ne pas congeler). Afin d'utiliser le vaccin, il faut procéder à sa reconstitution en utilisant la totalité de l'adjuvant et de la poudre. Une solution opalescente, sans couleur à brunâtre pâle est obtenue et doit être inspectée visuellement : la présence de particules en suspension ou d'une décoloration devant conduire à ne pas administrer le vaccin. Une fois reconstitué, le vaccin doit aussitôt être injecté, ou à défaut remis au réfrigérateur entre 2°C et 8°C mais être utilisé dans les 6 heures [66].

### 3.2.5. LES CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS, MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La seule contre-indication au Shingrix® indiquée dans le RCP concerne un antécédent de réaction allergique à un composant du vaccin, ou au vaccin lui-même après la première administration.

Une étude s'est intéressée à la coadministration du Shingrix® et du vaccin antigrippal FluarixTetra® (les deux étant produits par GlaxoSmithKline). Aucune modification de l'immunogénicité des deux vaccins n'a été remarquée.

Enfin, il est précisé que les thérapies immunosuppressives pourraient réduire l'efficacité du Shingrix®.

### 3.2.6. L'EFFICACITE CLINIQUE

#### 3.2.6.1. CHEZ LES SUJETS AGES DE 50 ANS ET PLUS

L'étude « ZOE-50 » [41] est une étude clinique randomisée *versus* placebo en double aveugle de phase 3 qui a pour but de démontrer l'efficacité du Shingrix® chez les adultes de 50 ans et plus. Elle fait suite à une étude clinique de phase 1-2 [46]. Cette dernière portait sur un petit nombre d'individus et avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin avant de réaliser des essais sur une population plus importante.

Une cohorte de 15 411 participants a été recrutée entre août 2010 et juillet 2011. Les critères de participation étaient les suivants : être âgé de 50 ans ou plus, ne pas avoir développé de zona, ne pas avoir été vacciné contre la varicelle ou le zona, ne pas être immunodéprimé. Au final, le groupe vaccin était formé de 7 698 sujets et le groupe placebo de 7 713 sujets. Chacun des individus a reçu une première injection puis une seconde deux mois plus tard.

Afin de collecter tous les cas de zona, les participants ont été formés à reconnaître les symptômes d'un zona et ils devaient contacter au plus vite leur site référent en cas de doute. Le suivi était assuré pendant au moins 90 jours après le début du rash, ou jusqu'à résolution du rash et disparition des douleurs dans les 4 semaines suivantes. Enfin, le diagnostic était confirmé par un test PCR et un comité d'experts. A terme, la médiane de suivi était de 3,1 années.

Le critère principal d'efficacité retenu par les auteurs est l'efficacité du vaccin sur l'incidence du zona dans la population totale. Le critère secondaire était d'observer l'effet sur l'incidence du zona dans des strates de population : 50-59 ans, 60-69 ans et  $\geq 70$  ans.

Au dénouement de l'étude, 210 cas de zona sont apparus dans le groupe placebo contre 6 dans le groupe vaccin. Cela équivaut à une incidence de 9,1/1000 personnes-années contre 0,3/1000 personnes-années et donc a une efficacité globale de 97,2% (Tableau XVIII).

<b>Âge (ans)</b>	<b>SHINGRIX</b>			<b>Placebo</b>			<b>Efficacité du vaccin</b>
	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	
$\geq 50$	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	97,2%
50-59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	96,6%
60-69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	97,4%
$\geq 70$	1 711	1	0,2	1 724	48	9,4	97,9%

Tableau XVIII - Le détail des cas de zona survenus lors de ZOE-50 [66]

Le Shingrix® présente donc un véritable intérêt par rapport à un placebo dans la prévention du zona, avec une efficacité constante selon l'âge des sujets.

### 3.2.6.2. CHEZ LES SUJETS AGES DE 70 ANS ET PLUS

Concomitamment à « ZOE-50 », l'étude « ZOE-70 » [20] se concentrant sur l'étude de l'efficacité du Shingrix® chez les personnes âgés de 70 ans et plus a été conduite.

Un groupe vaccin de 6 541 sujets et un groupe placebo de 6 622 ont été suivis pendant une période moyenne de 3,7 années selon les mêmes critères que ceux pour l'étude « ZOE-50 ». Néanmoins, les auteurs se sont également intéressés aux douleurs postzostériennes, dont la définition est la même que dans la SPS : toute douleur associée au zona évaluée à 3 ou plus sur une échelle de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur maximale) persistant ou apparaissant plus de 90 jours après le début du rash zosterien.

Les critères d'évaluation sont triples. Concernant « ZOE-70 » à proprement parlé, le critère principal d'évaluation est l'incidence du zona. Les auteurs ont décidé d'étudier les populations combinées de « ZOE-50 » et « ZOE-70 » en traitant comme critère principal l'incidence des DPZ chez les personnes âgées de 70 ans et plus ; le critère secondaire étant l'incidence des DPZ dans la population totale des deux études.

Dans « ZOE-70 », 246 cas de zona ont eu lieu : 23 dans le groupe vaccin (0,9/1000 personnes-années) et 223 dans le groupe placebo (9,2/1000 personnes-années). Cela représente une efficacité globale de 89,8% (Tableau XIX).

Âge (ans)	SHINGRIX			Placebo			Efficacité du vaccin
	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets	Nombre de cas de zona	Incidence du zona pour 1000 personnes-années	
≥ 70	6 541	23	0,9	6 622	223	9,2	89,8%
70-79	5 114	17	0,9	5 189	169	8,8	90,0%
≥ 80	1 427	6	1,2	1 433	54	11,0	89,1%

Tableau XIX - Le détail des cas de zona survenus lors de ZOE-70 [66]

Dans les cohortes combinées, les résultats obtenus pour l'incidence des DPZ concernent 8 250 individus ayant reçu le Shingrix® et 8 346 sujets ayant reçu le placebo. Le nombre de névralgies postzostériennes recensées est de 4 pour le groupe placebo contre 36 dans le groupe vaccin, ce qui correspond à une efficacité globale de 88,8% (Tableau XX).

Âge (ans)	SHINGRIX			Placebo			Efficacité du vaccin
	Nombre de sujets	Nombre de cas de DPZ	Incidence des DPZ pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets	Nombre de cas de DPZ	Incidence des DPZ pour 1000 personnes-années	
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	88,8%
70-79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	93,0%
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	71,2%

Tableau XX - Le détail des cas de DPZ survenus chez les personnes âgées de 70 ans et plus dans les cohortes combinées de ZOE-50 et de ZOE-70 [66]

De ce fait, les résultats acquis dans « ZOE-70 » sont cohérents avec ceux acquis dans « ZOE-50 ». L'efficacité du Shingrix® reste conséquente et stable selon l'âge des sujets ; quand bien même une légère baisse d'efficacité de 8,1 points chez les personnes âgées de 70 ans et plus apparaît lorsque l'étude porte sur une cohorte plus importante en nombre. Le vaccin induit également une baisse des cas de DPZ avec une efficacité pertinente ; néanmoins, cet effet est certainement la conséquence du très faible nombre de zonas et non pas une propriété intrinsèque du vaccin.

### 3.2.6.3. LES ETUDES CHEZ LES SUJETS IMMUNODEFICIENTS

Un des avantages des vaccins sous-unitaires est la possibilité de les utiliser chez les sujets immunodéprimés. Hors, il s'avère que les personnes infectées par le VIH ont un risque supérieur de développer un zona, même sous trithérapie. Dans une étude randomisée [8], des adultes porteurs du VIH ont reçu soit 3 doses de Shingrix® soit 3 doses d'un placebo dans un schéma à 0, 2 et 6 mois. Un mois après la dernière dose, les concentrations plasmatiques en anticorps anti-gE ainsi que les lymphocytes T CD4+ spécifiques de la glycoprotéine E étaient plus élevés chez le groupe vaccin que dans le groupe placebo. La réponse immunitaire s'est maintenue jusqu'au terme de l'étude (18 mois), sans impacter la charge virale du VIH.

D'autres études ont été menées, par exemple chez des adultes ayant bénéficié d'une greffe autologue de moelle osseuse récente (dans les 50–70 jours). Le Shingrix® a également fait preuve de son efficacité et d'une bonne tolérance [78].

Tous ces résultats restent à confirmer à plus grande échelle et dans différentes populations de patients immunodéprimés.

### 3.2.7. L'ETUDE DE SUIVI

Pour aller plus loin que l'étude « ZOE-70 » au bout de laquelle l'efficacité du vaccin dans la 4<sup>ème</sup> année postvaccination était de 87,9%, une étude [11] s'est penchée sur la persistance de l'immunogénicité induite par Shingrix® jusqu'à 6 ans après la vaccination.

Cette étude de phase 2 a été conduite sur un seul groupe de 129 sujets ayant reçu deux doses de Shingrix® durant l'étude de Leroux-Roels I. et al. La persistance de l'efficacité a été évaluée en mesurant la fréquence des cellules T CD4+ spécifiques du VZV et la concentration plasmatique des anticorps anti-gE.

Sur les 129 sujets de départ, 119 (92,2%) ont terminé l'étude. La figure 40 représente l'intensité des réponses cellulaires (à gauche) et humorales (à droite) au fil du temps et en comparaison avec les valeurs prévacination (droite en tirets). On observe un pic au 3<sup>ème</sup> mois, qui diminue ensuite durant la première année jusqu'à former un plateau à partir du 24<sup>ème</sup> mois environ. Ce plateau se maintient 3,8 fois plus haut que les valeurs avant

vaccination pour la réponse cellulaire ; et 7,3 fois plus haut pour la réponse humorale.

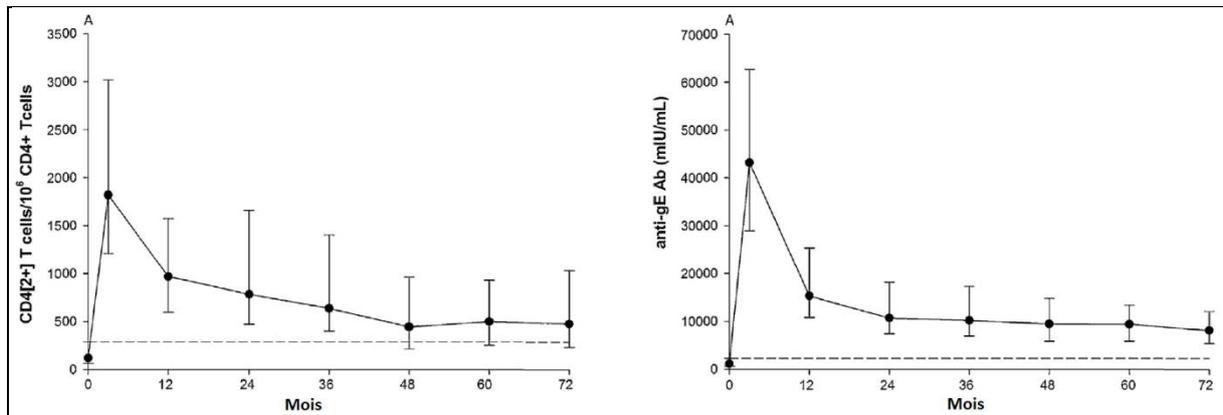


Figure 40 - Les réponses immunitaires cellulaire et humorale après deux doses de Shingrix® [11]

La conclusion de cette étude est que le Shingrix® maintient son activité jusque 6 ans après son injection, avec des quantifications de réponses immunitaires semblables au 24<sup>ème</sup> mois et au 72<sup>ème</sup> mois. Cependant, ce résultat est à confirmer par une étude de phase 3 contre placebo (voire contre Zostavax®) de plus grande ampleur et sur une période encore plus longue.

### 3.2.8. LE PROFIL DE TOLERANCE

Le profil de tolérance du Shingrix® a pu être évalué lors de 17 études durant lesquelles 17 041 adultes ont reçu au moins une dose du vaccin [66]. Les deux études que sont « ZOE-50 » et « ZOE-70 » restent les deux principales sources de données.

Afin de collecter les effets indésirables, les participants à ces études avaient en leur possession un formulaire à remplir sur les événements prévisibles ayant lieu le jour de la vaccination et les 6 jours suivants. Les effets indésirables non attendus étaient enregistrés durant les 30 jours suivant la vaccination sur un autre formulaire et enfin, les effets indésirables graves étaient suivis pendant 1 an.

Les événements indésirables rapportés dans les 6 jours suivant la vaccination sont à la fois d'ordre local : douleur (78,0%), rougeur (38,1%) et gonflement (25,9%) ; et d'ordre systémique : douleurs musculaires (44,7%), fatigue (44,5%), maux de tête (37,7%), tremblements (26,8%), fièvre (20,5%) et troubles gastrointestinaux (17,3%). Ces effets ont la particularité d'être plus fréquents après la deuxième dose qu'après la première. Ceux-ci durent en général entre 2 et 3 jours.

Les effets indésirables qui avaient lieu dans les 30 jours suivant la vaccination les plus fréquents et statistiquement significatifs par rapport au groupe placebo sont : frissons (3,5%), démangeaisons au site d'injection

(2,2%), malaise (1,7%), douleurs articulaires (1,7%), nausée (1,4%) et vertiges (1,2%).

Enfin, des effets indésirables graves ont été reportés à des fréquences très similaires chez les patients ayant reçu Shingrix® et chez ceux ayant reçu le placebo : respectivement 10,1% et 10,4% à 1 an. Le plus préoccupant d'entre eux est l'apparition ou l'exacerbation d'une maladie auto-immune (moins de 1% des cas).

Le profil de tolérance du Shingrix® était identique selon le schéma vaccinal : à 0 et 2 mois ou à 0 et 6 mois.

D'un point de vue global, le profil de tolérance du Shingrix® ne pose pas de problème de sécurité ; même si les effets indésirables au site d'injection et les effets systémiques immédiats après l'injection du vaccin sont présents, les effets indésirables graves ne sont pas imputables au vaccin.

### 3.2.9. LES LIMITES DU SHINGRIX®

A première vue, le Shingrix® semble être un vaccin très efficace contre le zona. Cependant, la question de son efficacité à long terme reste en suspend. L'étude « ZOE-70 » apporte un début de réponse avec une efficacité estimée à 87,9% dans la 4<sup>ème</sup> année postvaccination, mais il y a un réel manque de certitude pour le plus long terme car les limites de l'étude de Chlibek *et al.* ne permettent pas d'affirmer la persistance de l'efficacité jusque 6 ans.

Un doute peut être posé sur le schéma vaccinal en 2 doses qui peut amener une potentielle inobservance et donc un déclin de l'efficacité.

Enfin, et même si son profil de tolérance est bon, un doute subsiste sur l'aptitude du Shingrix® à provoquer ou à exacerber une maladie auto-immune, ce qui est un effet indésirable grave.

### 3.3. LA COMPARAISON ENTRE LE ZOSTAVAX® ET LE SHINGRIX®

Bien que le Zostavax® et le Shingrix® entrent tous deux dans le cadre de la vaccination contre le zona, leurs similitudes ne sont pas si nombreuses au regard de leurs divergences.

Les deux vaccins présentent quelques similitudes :

- Conditionnement sous forme d'une poudre et d'un solvant à conserver entre 2°C et 8°C avant la reconstitution et l'administration
- Mécanisme d'action dont le principe est la stimulation de l'immunité cellulaire spécifique du VZV
- Co-administration possible avec le vaccin antigrippal
- Profil de tolérance correct (attention tout de même sur la potentielle influence du Shingrix® sur les maladies auto-immunes)

Les divergences sont quant à elles plus marquées :

- Shingrix® n'est indiqué que dans la prévention du zona chez les personnes âgées de 50 ans et plus alors que Zostavax® inclut en plus la prévention des DPZ chez les personnes âgées de 50 ans et plus
- Schéma vaccinal en 1 dose pour le Zostavax® contre 2 doses pour Shingrix®
- Type de vaccin : vaccin vivant atténué (Zostavax®) et vaccin sous-unitaire (Shingrix®)
- Contre-indication du Zostavax® chez les populations immunodéprimées
- Différence d'efficacité apparente. Un point doit cependant être éclairci car présentés dans cet état brut, les résultats tendent à placer le Shingrix® nettement devant le Zostavax®. En effet, l'efficacité du vaccin indépendamment de l'âge des patients et le maintien de cette efficacité sont des avantages certains du Shingrix®. Il n'en reste pas moins qu'une étude comparative entre ces deux vaccins est nécessaire. Il s'avère d'ailleurs qu'elle est en cours (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02114333>) et son terme est prévu pour décembre 2019

Par la suite, plutôt que chercher à choisir entre l'un et l'autre, il serait plutôt judicieux de chercher à combiner les différentes propriétés du Zostavax® et du Shingrix® pour obtenir une meilleure efficacité thérapeutique.

	<b>ZOSTAVAX®</b>	<b>SHINGRIX®</b>
<b>Conditionnement</b>	Poudre et solvant à reconstituer	Poudre et solvant à reconstituer
<b>Conservation</b>	Entre 2°C et 8°C	Entre 2°C et 8°C
<b>Schéma vaccinal</b>	1 dose	2 doses à 0 et à 2 ou 6 mois
<b>Voie d'injection</b>	Sous-cutanée Intramusculaire	Intramusculaire
<b>Mécanisme d'action</b>	Stimulation de l'immunité spécifique du VZV	Stimulation de l'immunité spécifique du VZV
<b>Type de vaccin</b>	Vivant atténué	Sous-unitaire
<b>AMM</b>	Prévention du zona et des névralgies postzostériennes chez les sujets de 50 ans et plus	Prévention du zona chez les sujets de 50 ans et plus
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité Immunodépression	Hypersensibilité
<b>Interactions</b>	Co-administration possible avec le vaccin antigrippal, impossible avec le vaccin pneumococcique à 23 valences	Co-administration possible avec le vaccin antigrippal
<b>Efficacité</b>	51% sur l'incidence du zona 67% sur l'incidence des DPZ 61% sur le fardeau associé à la maladie [58]  Diminue avec l'âge du patient et avec le temps en restant pertinente jusqu'à la 8 <sup>ème</sup> année postvaccination	≥ 89% (jusqu'à 97%) sur l'incidence du zona [20][41]  Indépendante de l'âge du patient et constante jusqu'à la 4 <sup>ème</sup> année postvaccination
<b>Effets indésirables</b>	Réactions au point d'injection Fièvre Arthralgies, myalgies Eruption cutanée	Réactions au point d'injection Fièvre Arthralgies, myalgies Apparition ou exacerbation d'une maladie auto-immune

Tableau XXI - Le résumé de la comparaison entre le Zostavax® et le Shingrix®

### **3.4. LE ROLE DU PHARMACIEN POUR AMELIORER LA COUVERTURE VACCINALE**

A ce jour, la vaccination reste le moyen le plus efficace de se protéger contre la réactivation du virus de la varicelle et du zona. D'une façon générale, la couverture vaccinale est insuffisante même en France. Plusieurs facteurs viennent expliquer cela : controverses politiques ou scientifiques, individualisme croissant, érosion de l'intérêt pour la santé publique... et plus les maladies infectieuses disparaissent plus le public s'interroge sur l'utilité de la vaccination [57] !

Le pharmacien a toute sa place dans la démarche d'amélioration du taux de vaccination. L'article L. 4231-1 du code de la santé publique [12] rappelle cette mission : « L'ordre national des pharmaciens a pour objet [...] de contribuer à promouvoir la santé publique ». C'est donc avant tout à lui de communiquer et de relayer les recommandations vaccinales en vigueur. Dans le cas de la vaccination contre le zona, la population à atteindre est de 690 000 personnes par an [14].

Pour arriver à cet objectif, le pharmacien dispose de plusieurs outils :

- Une brochure explicative sur le zona, ses complications et la vaccination comme celle distribuée au Canada (Annexe I)
- Le DP-vaccins grâce auquel le pharmacien a une visibilité de 21 ans sur l'historique des vaccinations
- Plusieurs sites internet parmi lesquels : [www.infovac.fr](http://www.infovac.fr), [www.vaccination-info-service.fr](http://www.vaccination-info-service.fr) ou encore [mesvaccins.net](http://mesvaccins.net). Ce dernier donne la possibilité au patient de créer leur carnet de vaccination électronique, dont le contenu devra être validé par un médecin ou un pharmacien
- La semaine européenne de la vaccination : créée en 2005 par l'Organisation Mondiale de la Santé, elle représente un moment clef de communication [63]. Elle est malheureusement peut-être noyée parmi toutes les journées et semaines dédiées à un évènement particulier

Enfin, la co-administration du vaccin contre le zona avec un autre vaccin tel que celui contre la grippe serait probablement une stratégie efficace à proposer compte tenu de la population cible [42].

# **CONCLUSION**

Paradoxalement, le virus de la varicelle et du zona provoque une première pathologie très connue de tous : la varicelle ; mais sa réactivation qui cause le zona est encore ignorée à la fois du grand public mais aussi des scientifiques et professionnels de santé. La prise de conscience de ces dernières années a permis d'approfondir les connaissances sur le virus (ses caractéristiques, son cycle de vie et sa physiopathologie) et sur le zona (clinique et complications). Cependant, de nombreuses inconnues subsistent, notamment en ce qui concerne les mécanismes régissant l'établissement et le maintien de la latence de ce virus, sa réactivation ou encore les interactions directes qu'il entretient avec son hôte.

Ainsi, la prise en charge de cette pathologie n'a fait qu'évoluer : d'un simple traitement symptomatique local et antalgique, les patients ont maintenant accès à une thérapie antivirale qui accélère la guérison tout en réduisant la sévérité et la durée de la douleur associée au rash zostérien. Cependant, cette prise en charge ne permet pas d'atténuer les complications du zona, dont la plus redoutable est la névralgie postzostérienne.

Un nouveau pas a ainsi été franchi en juin 2015 avec la mise sur le marché français du Zostavax®. Ce vaccin indiqué dans la prévention du zona et des névralgies postzostériennes chez les personnes âgées de 50 ans et plus est le premier du genre. Il a démontré son efficacité sur l'incidence du zona, sur l'incidence des douleurs postzostériennes ainsi que sur le fardeau associé à la maladie en améliorant la qualité de vie des malades ; tout en prouvant sa pertinence économique. Malgré tout, Zostavax® montre des limites car cette efficacité diminue d'une part dans le temps, et d'autre part plus l'âge des sujets vaccinés est élevée ; de plus, il ne peut être administré chez les populations immunodéprimées, pourtant particulièrement à risque de développer un zona. Ces éléments ont conduit, du moins en France, à restreindre son indication uniquement chez les personnes âgées de 65 à 74 ans.

La dernière avancée en terme de vaccination contre le zona est l'homologation d'un second vaccin au Canada : le Shingrix®, qui est disponible sur leur marché depuis janvier 2018. En France, ce vaccin en est au stade de la procédure d'enregistrement. Ce dernier présente des résultats plus encourageants que le Zostavax®, avec notamment un taux de 97% d'efficacité atteint qui ne décroît ni avec le temps ni avec l'âge des sujets. De plus, il possède le grand avantage d'être utilisable pour les personnes immunodéprimées. Des études ont déjà été menées mais d'autres sont en cours pour confirmer ces éléments.

Le zona est une pathologie qui touche particulièrement les personnes de 50 ans et plus. Avec le vieillissement de la population, les cas de zona accompagnés de leurs complications vont très certainement s'accroître. Avec un objectif annoncé de 690 000 personnes vaccinées par an, la lutte contre celui-ci est lancée. Les professionnels de santé disposent maintenant d'outils concrets et solides sur lesquels s'appuyer pour prévenir cette maladie. Il ne reste qu'à y recourir.

**ANNEXE I**  
**La brochure du Zostavax®**



**Voici ce qu'est le zona...**

Le zona est plus courant que vous ne le croyez. Lisez ce qui suit pour savoir si vous présentez un risque de développer le zona.

## Qu'est-ce que le zona?

Le zona est une éruption cutanée boursouflée et douloureuse qui peut durer plusieurs semaines. Bien que l'éruption survienne généralement dans une région délimitée du corps, comme le torse, le zona peut également toucher le visage et les yeux.



*On estime que le zona ophthalmique représente de 10 % à 25 % de tous les cas de zona\*.*

Les personnes qui souffrent du zona décrivent cette douleur de plusieurs façons. Certains disent ressentir une sensation de brûlure ou une douleur pulsatile. D'autres la décrivent comme une douleur en coups de poignard, sous forme d'élanements ou une douleur vive. Des choses aussi simples qu'un vent léger ou le contact d'un vêtement sur la peau peuvent causer une douleur intense.



**On estime que près d'une personne sur trois sera atteinte de zona au cours de sa vie.**

\*ZOSTAVAX® Il est indiqué pour prévenir le zona. Il ne peut pas être utilisé pour réduire ou traiter les complications associées au zona actif.

## LE DOULOUREUX CHEMIN DU ZONA†

Chez la plupart des gens, la douleur disparaît après la guérison de l'éruption cutanée, mais, chez d'autres, le zona peut causer une névralgie à long terme. La névralgie peut être insupportable (on parle alors de *névralgie postzostérienne* ou *NPZ*), et elle peut durer des mois, voire des années après la guérison de l'éruption cutanée.

Chez certaines personnes, cette névralgie peut nuire aux activités quotidiennes courantes, telles que marcher et dormir, et aux activités sociales. Cette douleur peut être invalidante et entraîner une perte d'autonomie, de l'anxiété et une dépression.

## Le zona peut-il causer d'autres complications‡?

En plus de la douleur intense, les personnes atteintes du zona peuvent présenter d'autres complications, notamment :

- la formation de cicatrices
- des infections de la peau causées par des bactéries
- de la faiblesse
- une paralysie musculaire
- une perte de l'audition ou de la vision

Le zona peut nécessiter une hospitalisation. Dans de rares cas, il peut même menacer la vie.

†ZOSTAVAX® Il est indiqué pour prévenir le zona. Il ne peut pas être utilisé pour réduire la mortalité liée au zona existant ou diminuer et traiter les complications qui y sont associées.

## Quelle est la cause du zona?

Le zona est dû au même virus qui cause la varicelle. Après la guérison de l'éruption cutanée due à la varicelle, le virus demeure dans les cellules nerveuses de l'organisme. Le virus responsable de la varicelle et du zona peut demeurer dans ces cellules pendant de nombreuses années sans causer de problème. Parfois, pour des raisons inconnues, le virus redevient actif et cause le zona.

## Suis-je à risque?

Au Canada, presque tous les adultes ont eu la varicelle et sont, de ce fait, susceptibles de présenter un zona.

Selon les experts médicaux, le risque à vie de présenter un zona peut atteindre **1 personne sur 3...** et le risque *augmente* après l'âge de 50 ans.

À l'âge de 85 ans, **1 personne sur 2** aura déjà eu un épisode de zona.

---

## N'attendez pas qu'un être cher ou vous-même développiez le zona.

Si vous avez 50 ans et plus, consultez votre médecin ou votre professionnel de la santé au sujet du vaccin contre le zona.

---

## Que puis-je faire pour me protéger contre le zona?

ZOSTAVAX® II est le seul vaccin qui peut aider à prévenir le zona.

Parce que chacun est différent, ZOSTAVAX® II ne confère pas une protection contre le zona chez toutes les personnes vaccinées.

Si vous présentez un zona bien que vous ayez été vacciné, ZOSTAVAX® II peut réduire l'intensité et la durée de la douleur reliée au zona.

## Quelle est la prochaine étape?

Si vous avez 50 ans et plus, consultez votre médecin ou votre professionnel de la santé au sujet du vaccin contre le zona.



---

**N'attendez pas qu'un être cher ou vous-même développiez le zona.**

**Si vous avez 50 ans et plus, consultez votre médecin ou votre professionnel de la santé au sujet du vaccin contre le zona.**

**LeVaccinZona.ca**

---

ZOSTAVAX® II ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées, certaines d'entre elles peuvent quand même développer un zona. Cependant, si vous présentez un zona malgré la vaccination, ZOSTAVAX® II peut aider à diminuer l'intensité et la durée de la douleur.

ZOSTAVAX® II est indiqué pour prévenir le zona et pour l'immunisation contre le zona chez les personnes âgées de 50 ans et plus. ZOSTAVAX® II ne peut pas être utilisé pour traiter un zona existant ou la douleur reliée à un zona existant. ZOSTAVAX® II n'a pas été étudié chez des personnes qui ont déjà eu un épisode de zona. Des effets indésirables et des réactions allergiques peuvent survenir. Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient les réactions au point d'injection qui comptaient, entre autres, une rougeur, une douleur, une enflure, un durcissement localisé, des démangeaisons, une chaleur et une ecchymose. Des maux de tête et une douleur dans le bras ou dans la jambe ont aussi été signalés. L'utilisation de ZOSTAVAX® II est déconseillée si vous présentez un trouble sanguin ou tout type de cancer qui affaiblit le système immunitaire, si votre système immunitaire est affaibli à cause d'une maladie, d'un médicament ou d'un autre type de traitement, si vous présentez une tuberculose évolutive non traitée ou si vous êtes enceinte.

Demandez à votre professionnel de la santé si ZOSTAVAX® II peut vous convenir.

**ZOSTAVAX® II**

**(vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck],  
stable au réfrigérateur)**



Membre, Médicaments novateurs Canada



© Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2016 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.

Merck Canada Inc., 16750, route Transcanadienne, Kirkland (Québec) Canada H9H 4M7  
VACC-1166898-0001 JA 2017

DIN: 02375516

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Abendroth A., Kinchington P.R. et Slobedman B.** Varicella zoster virus immune evasion strategies. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2010, 342, pp.155-171
- [2] **Alain S.** Varicelle et zona : aspects virologiques. Disponible sur <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI10/symposium/JNI2010-Alain.pdf> (page consultée en septembre 2017)
- [3] **ANSM.** Surveillance des médicaments. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/%28offset%29/0> (page consultée en décembre 2017)
- [4] **Arvin A.** Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352, pp.2266-2267
- [5] **Arvin A.** Humoral and cellular immunity to Varicella-Zoster Virus : an overview. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197, pp.58-60
- [6] **Arvin A.** Varicella-Zoster Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, Vol.9, No.3, 1996, pp.361-381
- [7] **Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E. et al.** Human Herpesviruses : Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis, Cambridge : Cambridge University Press, 2007, 1408p.
- [8] **Berkowitz E., Moyle G., Stellbrink H-J. et al.** Safety and immunogenicity of an adjuvanted Herpes Zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults : a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2015, 211, pp.1279-1287
- [9] **Buchbinder S.P., Katz M.H., Hessel N.A. et al.** Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 1992, 166, pp. 1153-1156
- [10] **Childiac C., Bruxelles J., Daures JP. et al.** Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis.*, 2001, 33(1), pp.62-69
- [11] **Chlibek R., Pauksens K., Rombo L. et al.** Long-term immunogenicity and safety of an investigational Herpes Zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*, 2016, 34, pp.863-868
- [12] **Code de la santé publique.** Article L4231-1. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEX>

T000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689094 (page consultée en décembre 2017)

- [13] **Cohen J.I.**, The Varicella-Zoster Virus Genome. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2010, pp.1-14
- [14] **Commission de la Transparence de la HAS.** Avis du 15 octobre 2014
- [15] **Cours-pharmacie.** Les lymphocytes B. Disponible sur <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html> (page consultée en août 2017)
- [16] **Cours-pharmacie.** Les lymphocytes T. Disponible sur <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html> (page consultée en août 2017)
- [17] **Cours-pharmacie.** Les PRR. Disponible sur <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html> (page consultée en août 2017)
- [18] **Cours-pharmacie.** L'immunité innée. Disponible sur <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunité-innée.html> (page consultée en août 2017)
- [19] **Crainic R. et Nicolas J-C.** *Virologie médicale.* 1<sup>ère</sup> édition, Tec & Doc (éditions), 1993, 527p.
- [20] **Cunningham A., Lal H., Kovac M. et al.** Efficacy of the Herpes Zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*, 2016, 375, pp.1019-1032
- [21] **Dictionnaire VIDAL.** Edition 2008, p.2613
- [22] **Duncan C.J.A. et Hambleton S.** Varicella zoster virus immunity : A primer. *Journal of Infection*, 2015, 71, pp.47-53
- [23] **Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J. et al.** Recommendations for the management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44 (Suppl 1), pp.1-26
- [24] **Festy D.** *Ma bible des huiles essentielles.* Leduc.s éditions, 2008, pp.500-501
- [25] **Fleury H.J.A.** *Virologie humaine.* 5<sup>ème</sup> édition, Elsevier/Masson, 2009, 265p.
- [26] **Fox G.N.** Varicella-zoster virus infections in pregnancy. *American Family Physician*, 1989

- [27] **Gnann J.W. et Whitley R.J.** Clinical practice - Herpes zoster. *N Engl J Med.*, 347(5), pp.340-346
- [28] **Groupe Révir.** Révir Référentiel en virologie médicale. 2<sup>ème</sup> édition, Vivactis Plus, 2007, pp.51-52
- [29] **Haut Conseil de la Santé Publique.** Avis du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®
- [30] **Haut Conseil de la Santé Publique.** Vaccination des adultes contre le zona - Place du vaccin Zostavax®. 2013
- [31] **Health Life Media.** What is chickenpox (varicella). Disponible sur <http://healthlifemedia.com/healthy/what-is-chickenpox-varicella/> (page consultée en septembre 2017)
- [32] **iMedecin.** Les différentes phases de la réponse humorale. Disponible sur <http://imedecin.com/Immunologie/les-differentes-phases-de-la-reponse-humorale.html> (page consultée en août 2017)
- [33] **innate pharma.** Une technologie de référence : les anticorps monoclonaux. Disponible sur <http://innate-pharma.com/fr/porte-feuille/technologie-reference-anticorps-monoclonaux> (page consultée en août 2017)
- [34] **INRS.** Virus Varicelle-Zona (VZV) Agent de la Varicelle. Disponible sur [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCVZV?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVZV?OpenDocument) (page consultée en janvier 2017)
- [35] **Janeway C.** Immunobiology. 1<sup>ère</sup> édition, Garland Science, 1998.
- [36] **Janeway C., Travers P. Walport M. et Shlomchik M.J.** Immunobiology. 5<sup>ème</sup> édition, Garland Science, 2001.
- [37] **Johnson R.W., Bouhassira D., Kassianos G. et al.** The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Medicine*, 2010, 8:37, 13p.
- [38] **Karray-Hakim H.** Diagnostic virologique des infections à Herpes simplex virus - Virus de la varicelle et du zona. Disponible sur <http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/mnastir111109/karray.pdf> (page consultée en mars 2017)
- [39] **König A., Hömme C., Häuroder B. et al.** The varicella-zoster virus induces apoptosis in vitro in subpopulations of primary human peripheral blood mononuclear cells. *Microbes Infect.*, 2003, 5(10), pp.879-889
- [40] **L'Italien R.** Immunohématologie. CCDMD, 2008, 568p.

- [41] **Lal H., Cunningham A., Godeaux O. et al.** Efficacy of an adjuvanted Herpes Zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2015, 372, pp.2087-2096
- [42] **Lang P-O., Belmin J. et Michel J-P.** Zona des sujets âgés. *Presse Med.*, 2009, 38, pp.571-583
- [43] **Lang P-O., Hasso Y. et Michel J-P.** Le fardeau associé au zona, définition et stratégies de prévention. *Ann Gerontol.*, 2009, 2(3), pp.141-147
- [44] **Lang P-O et Trivalle C.** Le vaccin contre le zona : vos questions et leurs réponses. *NPG*, 2015(15), pp.200-205
- [45] **Le Noc Y.** Vaccins varicelle-zona : les incertitudes. *John Libbey Eurotext*, 2017, 13(4), pp.160-162
- [46] **Leroux-Roels I., Leroux-Roels G., Clément F. et al.** A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in young and older adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 2012, 206, pp.1280-1290
- [47] **Levin M.** Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Current Opinion in Immunology*, 2012, 24, pp.494-500
- [48] **Medicoapps.** Oponisation. Disponible sur <http://medicoapps.org/online-test-on-opsonisation-based-on-previous-year/> (page consultée en août 2017)
- [49] **Mick G., Gallais JL., Simon F. et al.** Evaluation de l'incidence du zona, de la proportion des douleurs post-zostériennes, et des coûts associés dans la population française de 50 ans ou plus. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2010, 58, pp.393-401
- [50] **Morrison V., Johnson G., Schmader K. et al.** Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 60(6), pp.900-909
- [51] **Mueller N.H., Gilden D.H., Cohrs R.J. et al.** Varicella Zoster Virus infection : Clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.*, 2008, 26(3), pp.675-685
- [52] **Mulot M-A.** Secrets d'une herboriste - La bible des plantes. 22<sup>ème</sup> édition, Dauphin, 2015, p.576
- [53] **Netter F.H.** Atlas d'anatomie humaine. 6<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, 2015, 624p.

- [54] **Oaklander A.** Mechanisms of pain and itch caused by Herpes Zoster (Shingles). The Journal of Pain, Vol 9, No 1 (January), Supplement 1, 2008, pp.10-18
- [55] **OMS.** Définition de la santé. Disponible sur : <http://www.who.int/about/mission/fr/> (page consultée en septembre 2017)
- [56] **Opstelten W., McElhaney J., Weinberger B. et al.** The impact of varicella zoster virus : Chronic pain. Journal of Clinical Virology, 2010, 48 S1, pp.8-13
- [57] **Ordre national des pharmaciens.** Les pharmaciens et la vaccination - Comment améliorer la couverture vaccinale ? 2016, p.32
- [58] **Oxman M., Levin M., Johnson G. et al.** A vaccine to prevent Herpes Zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med, 2005, 352, pp.2271-2284
- [59] **Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A. et Fitzgerald K.A.** Recognition of herpesviruses by the innate immune system. Nat Rev Immunol., 2011, 11(2), pp.143-154
- [60] **Panjwani R.** Shingles vaccine by Mississauga's GSK gets nod for use in Canada. 2017. Disponible sur <https://www.mississauga.com/news-story/7683371-shingles-vaccine-by-mississauga-s-gsk-gets-nod-for-use-in-canada/> (page consultée en décembre 2017)
- [61] **Parham P.** The immune system. 3<sup>ème</sup> édition, Garland Science, 2009, 506p.
- [62] **Pinchinat S., Cebrian-Cuenca A., Bricout H. et al.** Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infectious Diseases, 2013, 13:170.
- [63] **Qu'est-ce que la semaine de la vaccination ?** Disponible sur <http://www.semaine-vaccination.fr/> (page consultée en décembre 2017)
- [64] **Reichelt M., Zerboni L. et Arvin A.** Mechanisms of Varicella-Zoster Virus neuropathogenesis in human dorsal root ganglia. Journal of Virology, 2008, Vol. 82, No. 8, pp.3971-3983
- [65] **Réseau Sentinelles.** Bilans annuels de 2006 à 2016. Disponible sur : <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan> (page consultée en novembre 2017)
- [66] **Résumé des Caractéristiques du Produit du Shingrix.** Disponible sur [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF) (page consultée en décembre 2017)

- [67] **Résumé des Caractéristiques du Produit du Zostavax.** Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000674/WC500053462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf) (page consultée en décembre 2017)
- [68] **Sadzot-Delvaux C., Di Valentin E. et Bontems S.** Le virus de la varicelle et du zona : un alphaherpesvirus pas vraiment comme les autres... *Virologie*, 2006, 10, pp.219-32
- [69] **Schmader K. et Dworkin R.** Natural history and treatment of Herpes Zoster. *The Journal of Pain*, 2008, Vol 9, No 1 (January), Supplement 1, pp.3-9
- [70] **Schmader K., Levin M., Gnann J. et al.** Efficacy, safety, and tolerability of Herpes Zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54(7), pp.922-928
- [71] **Schmader K., Oxman M., Levin M. et al.** Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55(10), pp.1320-1328
- [72] **Scott F., Johnson R., Leedham-Green M. et al.** The burden of herpes zoster : a prospective population based study. *Vaccine*, 2006, 24, pp.1308-1314
- [73] **Sen N., Mukherjee G. et Arvin A.** Single cell mass cytometry reveals remodeling of human T cell phenotypes by varicella zoster virus. *Methods*, 2015, 90, pp.85-94
- [74] **Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).** Prise en charge des infections à VZV. *Méd Mal Infect.*, 1998, 28, pp.1-8
- [75] **Thomas S.L. et Hall A.J.** What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster ? *Lancet Infect Dis.*, 2004, 4(1), pp.26-33
- [76] **Thomas S.L., Wheeler J.G. et Hall A.J.** Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ*, 2004, 328, p.439
- [77] **Tommycat.info.** Image du conditionnement du Zostavax. Disponible sur <http://tommycat.info/wp-content/uploads/2017/09/clinic-vaccine-injection-for-shingles-archives-sussex-travel-clinic-merck-admits-can-cause-eye-damageand-merck-injection-for-shingles-admits-vaccine-can.jpg> (page consultée en décembre 2017)

- [78] **Tran C.T., Ducancelle A., Masson C. et Lunel-Fabiani F.** Zona : risques et prévention sous immuno-modulateurs. *Revue du rhumatisme*, 2016, 83, pp.257-263
- [79] **Treich N.** Quelle est la valeur monétaire d'une QALY ? *Anses - Bulletin de veille scientifique n°12 - Santé/Environnement/Travail*, 2011, pp.146-148
- [80] **Tyring S.** Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol.*, 2007, Volume 57, No 6, pp.136-141
- [81] **Vidal Recos.** Le zona. Disponible sur [https://evidal.vidal.fr/recos/details/1473/zona/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/1473/zona/prise_en_charge) (page consultée en octobre 2017)
- [82] **Weinberg J.M.** Herpes zoster : Epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57, pp.130-135
- [83] **Yun H., Yang S., Chen L. et al.** Herpes zoster infection risk in autoimmune and inflammatory diseases : implications for vaccination. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 66, pp.360-361
- [84] **Zerboni L., Sen N., Oliver S.L. et Arvin A.** Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.*, 2014 ; 12(3), pp.197-210

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17/05/2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Norman PONCET</p> <p><u>Sujet</u> : Le zona : sa prise en charge et l'intérêt de la vaccination</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Danièle BENSOUSSAN, PU-PH          Directeur : M. Mihayl VARBANOV, MCU          Juges : M. Daniel KENNEL, Pharmacien          Mme Muriel BAGNON, Médecin</p>	<p align="right">Vu,          Nancy, le 10/04/2018</p> <p align="center"></p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. BENSOUSSAN      M. VARBANOV</p> <p align="center"></p>
<p align="center">Vu et approuvé,          Nancy, le 13.04.18</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie          de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">          Francine PAULUS</p> <p align="center"></p>	<p align="right">Vu,          Nancy, le 3.5.2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">          Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10249</p>

N° d'identification : 10249

**TITRE**

# LE ZONA : SA PRISE EN CHARGE ET L'INTERET DE LA VACCINATION

Thèse soutenue le 17/05/2018

Par Norman PONCET

**RESUME :**

Le zona est une infection virologique causée par la réactivation du virus de la varicelle et du zona. Le savoir sur cette pathologie en est à son balbutiement. En effet, le réseau Sentinelles la surveille depuis fin 2004 seulement, recensant environ 270 000 nouveaux cas par an en France ; dont plus de deux tiers concernent les individus âgés de 50 ans et plus. D'autre part, la physiopathologie du virus varicelle-zona, bien que déjà en partie étudiée, souffre d'un manque de connaissances sur des points clefs telle que la réactivation du virus. Enfin, il en est de même pour la question de la réponse immunitaire au VZV qui reste en partie non élucidée. La véritable problématique que ce manque de données pose concerne les complications d'un cas de zona. Effectivement, un épisode de zona est relativement inconfortable pour un patient mais il reste habituellement bénin. Cependant, les complications (neurologiques, oculaires et viscérales) qui peuvent le suivre font la gravité de la maladie, la plus connue d'entre elles étant les douleurs postzostériennes.

Afin d'être traité, le zona doit en premier lieu être diagnostiqué. En général, l'éruption cutanée typique du zona suffit à poser le diagnostic. Toutefois, un diagnostic virologique s'avère parfois nécessaire. Tout cas de zona doit alors être traité, afin d'accélérer la guérison des lésions cutanées, de soulager la douleur et de réduire les complications. Le traitement repose essentiellement sur des antiviraux, et aussi sur des antalgiques.

Plus récemment, une avancée a été faite dans la prise en charge du zona et de ses complications grâce à la conception de vaccins qui se placent en amont dans une stratégie de prévention. En France, le Zostavax® est préconisé chez les adultes âgés de 65 à 74 ans dans la prévention du zona et des névralgies postzostériennes depuis 2014. Son efficacité reste néanmoins discutable ; c'est pourquoi un autre vaccin a été développé : Shingrix®. Ce dernier présente des résultats très encourageants et est donc disponible depuis janvier 2018 au Canada, avant de certainement voir le jour en France où il en est au stade de la procédure d'enregistrement.

**MOTS CLES : Diagnostic, Epidémiologie, Immunologie, Microbiologie, Shingrix®, Traitement, Vaccin, VZV, Zona, Zostavax®**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mihayl VARBANOV</u>	<u>Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3-5

**Thèmes**    1 – Sciences fondamentales    2 – Hygiène/Environnement  
                  3 – Médicament                    4 – Alimentation – Nutrition  
                  5 – Biologie                            6 – Pratique professionnelle