



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PATHOGÈNES

Zona

Zoster



J. Gaillat

Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier Annecy Genevois, 1, avenue de l'Hôpital, 74374 Pringy cedex, France

Disponible sur Internet le 12 octobre 2020

Le zona est une infection fréquente. On estime son incidence à 235 000 cas par an en France [1] ou encore 382/100 000 habitants [2]. Cette incidence augmente de façon quasi-exponentielle après 60 ans [3]. Sans qu'on en connaisse la cause, l'incidence du zona augmente d'ailleurs régulièrement indépendamment de l'âge et du sexe depuis plusieurs années et sans rapport avec la vaccination varicelle [4].

Cette fréquence est directement dépendante de la physio-pathogénie du zona. Le virus de la varicelle intègre les ganglions sensitifs postérieurs à l'occasion d'une infection acquise le plus souvent dans l'enfance et reste sur un mode inactif. La séroprévalence est de plus de 90 % dans la population générale. À l'occasion d'une diminution fonctionnelle du système immunitaire en particulier cellulaire, liée à l'âge ou induite par une immunodépression, le virus après de nombreuses années de latence va être réactivé et s'exprimer sous forme d'un zona, classiquement au niveau d'un ou plusieurs métamères, le plus souvent au niveau du tronc [5]. Parmi les facteurs de risque de zona, outre l'âge et le sexe féminin, on retrouve les maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, mais aussi le diabète et récemment dans une méta-analyse de façon inexplicable l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [6].

Le zona, dont l'évolution spontanée est la guérison, peut avoir des expressions cliniques graves notamment en cas d'immunodépression [7], sous forme de zona secondairement généralisé avec atteintes viscérales possibles. La mortalité associée au zona est faible, 0,19–0,51/1 million d'habitants [8]. Il n'en reste pas moins que le zona est une affection particulièrement douloureuse à la phase aiguë (feu de Saint-Antoine) et dont la complication majeure est caractérisée par des douleurs persistant au-delà de 3 mois, définissant les douleurs post-zostériennes. Elles sont d'autant plus fréquentes que le zona survient après 70 ans [9]. Leur impact sur la qualité de vie a largement été démontré [10] d'autant que les traitements antalgiques quels qu'ils soient sont d'efficacité relative avec des effets secondaires pouvant être importants [11].

Adresse e-mail : jgaillat@ch-annecygenevois.fr

<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.08.006>

1877-1203/© 2020 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Dans le contexte pneumologique les situations de risque accru de faire un zona sont autant d'indications potentielles à la vaccination que ce soit sur un plan général chez les patients âgés porteurs d'un asthme ou d'une BPCO ou de façon plus spécifique les causes d'immunodépression : traitement immunosuppresseur, dont la corticothérapie au long cours ou la chimiothérapie. On décrit également ce risque dans le cadre d'une maladie auto-immune, dans le contexte d'une greffe ou lié à une maladie sous-jacente notamment les cancers pulmonaires.

Vaccins zona

Le principe de la vaccination zona est de réactiver ou booster l'immunité déjà acquise au cours d'une infection ancienne, mais sur le déclin, cause de la résurgence virale. Il ne s'agit donc pas de faire une primo-vaccination [12].

Deux vaccins ont été élaborés, un vaccin vivant ayant une AMM en France et un vaccin sous-unitaire adjuvanté dont le dossier d'enregistrement est en cours en Europe et déjà commercialisé aux États-Unis. La mise à disposition possible en France dans les mois à venir justifie d'aborder ces deux vaccins.

Vaccin vivant atténué (Zostavax®) : il s'agit du vaccin de la varicelle, souche OKA, mais 14 fois plus dosé. Il a été autorisé par l'Agence européenne du médicament (EMA) en décembre 2012 pour immuniser les adultes de plus de 50 ans. Dans la population générale, son efficacité a été largement documentée, que ce soit au cours de deux études contrôlées randomisées (« Shingle Prevention Study ») chez les plus de 60 ans [13], et chez les 50–59 ans [14] ou par la suite au cours d'études observationnelles traduites en termes d'efficacité dans la vraie vie avec une efficacité sur la survenue d'un zona de 48 à 55 %, et de 59 à 66 % sur la survenue des douleurs post-zostériennes [15–17].

Les indications actuelles en France concernent les sujets de 50 ans et plus, avec une recommandation uniquement pour les personnes entre 65–74 ans, avec un remboursement à 35 % [18]. Il n'y a pas d'indications spécifiques liées aux facteurs de risque autre que l'âge. Il s'agit donc d'une indication en population générale liée à l'âge et ne tenant pas compte des comorbidités et de l'immunodépression qu'elle soit déjà acquise ou qu'elle soit programmée (greffe, instauration d'un traitement immunosuppresseurs, cancer). La contre-indication principale est l'immunodépression déjà avérée dans la mesure où il s'agit d'un vaccin vivant. En cas d'arrêt d'un traitement d'immunosuppresseur, un délai de 6 mois avant de pouvoir vacciner est recommandé [19]. Cette contre-indication liée à l'immunodépression impose donc de l'administrer avant que l'immunodépression ne soit effectivement établie. Il s'agit d'un vaccin remarquablement bien toléré avec une administration unique dont l'efficacité décroît dans le temps [20–22].

Le second vaccin, Shingrix® est une association entre une protéine d'enveloppe du virus VZV et un adjuvant huile dans l'eau ASO1. Il est administré en deux doses à 1 mois d'intervalle. Son efficacité est remarquable avec une réduction du nombre de cas de zona 96,6 % à 97,9 % quel que soit l'âge [23]. Ces résultats ont été confirmés autour de 90 % chez les plus âgés, y compris chez les plus de 80 ans [24].

Le fait qu'il s'agisse d'un vaccin sous-unitaire ne le contre-indique pas en cas d'immunodépression avérée. Les effets secondaires sont plus fréquents avec ce vaccin en particulier localement ou sous forme de manifestations systémiques en particulier la fièvre, 9,5 % ont une réaction sévère, mais transitoire (1–2 jours) [25].

Deux injections sont nécessaires (une seule n'entraîne pas de réponse immunitaire protectrice suffisante), ce qui imposera un réel suivi pour être sûr que le schéma soit complet.

Y a-t-il un intérêt à vacciner les patients atteints de cancer ?

Parmi les patients hospitalisés en France, 10 599, soit 34,3 % des cas étaient associés à un cancer [2]. Au Japon, le sur-risque de faire un zona chez les patients porteurs d'un cancer du poumon est de 228 (IC 95 % 1,61 à 3,22) [26]. Dans une étude anglaise, le sur-risque était de l'ordre de 1,5, le risque est le plus élevé dans les deux ans qui suivent le diagnostic [27].

Les formes cliniques sont plus graves (formes disséminées) au cours des tumeurs évolutives ainsi que dans les 6 mois qui suivent la chimiothérapie [7]. La chimiothérapie pour tumeur solide accroît le risque de zona (ajusté à la population générale) de 1,5 en période sans chimiothérapie à 3,7 en cours de chimiothérapie avec des formes cliniques plus graves [28].

Quand vacciner par rapport au diagnostic d'un cancer ?

Il n'y a pas de recommandation spécifique pour vacciner ces patients et il faut le proposer dans le respect de l'AMM soit à partir de 50 ans. Aujourd'hui, avec le vaccin vivant, il faudrait vacciner dès le diagnostic de cancer posé, avant toute chimiothérapie immunosuppressive. En effet, le vaccin reste efficace pour les patients qui secondairement vont avoir une chimiothérapie [29]. Une fois la chimiothérapie débutée, le vaccin vivant est contre-indiqué, le vaccin sous-unitaire devrait pouvoir être fait à n'importe quel moment de la prise en charge. À l'arrêt de la chimiothérapie, il est recommandé d'attendre 6 mois pour faire les vaccins varicelle et zona dans la mesure où seuls les vaccins vivants sont actuellement disponibles [19].

Pour les patients bénéficiant de la chirurgie, la vaccination peut être proposée rapidement.

Y a-t-il un intérêt à vacciner les patients avant une transplantation pulmonaire ?

Il n'y a pas d'étude permettant d'affirmer qu'il y a un bénéfice clinique à vacciner contre le zona les candidats à une transplantation même si les vacciner avant transplantation semble cohérent [30].

Les arguments épidémiologiques et cliniques en faveur d'une telle prévention sont évidents. Auparavant, il faut

rappeler que peu d'adultes n'ont pas fait la varicelle, la survenue d'une varicelle grave après transplantation est une complication redoutable justifiant de faire une sérologie varicelle avant transplantation et en cas de négativité faire la vaccination varicelle. Les transplantations d'organe, quel que soit l'organe, sont fréquemment compliquées d'un zona, de 2 à 5 fois plus que la population générale. L'incidence du zona augmente également avec l'âge du transplanté [31]. Le risque de récurrences multiples est de 13 % et la complication principale est la douleur post-zostérienne dans 20 % des cas [32,33].

Il n'y a pas de recommandation française actuellement pour une telle vaccination, elle est proposée aux États-Unis [34], en Suisse chez les adultes en prétransplantation [35] sans que l'âge ne soit clairement explicité. La vaccination Zona avant greffe n'est possible que chez les personnes séropositives vis-à-vis du VZV et dans le respect de l'AMM soit à partir de 50 ans.

Y a-t-il un intérêt à vacciner au cours des maladies auto-immunes et/ou sous traitements immunosuppresseurs ?

Les maladies auto-immunes font partie de la pratique pneumologique par le biais des localisations pulmonaires dans le cadre d'une granulomatose, d'un lupus ou d'une polyarthrite rhumatoïde par exemple. Elles sont associées à un sur-risque de zona de l'ordre de 1,5 à 1,7 fois celui de la population générale [6], voire fois 10 pour le lupus [26]. Il n'y a pas de données dans la littérature relatant un sur-risque de zona chez les patients atteints de sarcoïdose. En revanche, les immuno-modulateurs dont les corticoïdes sont associés à un risque accru de zona, le risque relatif étant différent selon le type de traitement administré qu'ils soient biologiques (anti-TNF, Ac monoclonaux) ou non biologiques (méthotrexate) [36,37]. Les mesures préventives reposent sur l'administration prophylactique d'antiviraux selon le niveau de l'immunodépression. La vaccination peut également être proposée chez les patients âgés de 50 ans et plus par le vaccin vivant actuellement seul sur le marché français, mais nécessite d'être administré avant l'immunosuppression dans un délai de 1 mois avant son instauration. À nouveau, la mise à disposition du vaccin sub-unitaire permettra de s'affranchir des contre-indications des vaccins vivants. Des études cliniques ou au moins d'immunogénicité sont nécessaires pour étayer les indications.

La vaccination zona est donc à proposer chez tout sujet immunocompétent de plus de 50 ans selon les modalités décrites ci-dessous.

Vaccination zona

Vaccin vivant atténué Zostavax® :

- 1 injection ;
- contre-indiqué chez les patients immunodéprimés (sous corticothérapie, immunosuppresseurs, sous chimiothérapie ou transplantés d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques) ;

- AMM : patient > 50 ans immunisé contre le VZV, remboursement pour les 65–74 ans révolus ;
- respecter un délai minimal d'un mois avant le début l'immunosuppression ;
- après l'arrêt de l'immunosuppression un délai de 6 mois est généralement recommandé.

Vaccin sous-unitaire inactivé Shingrix® (pas encore disponible en France) :

- 2 injections à 1 mois d'intervalle ;
- Possible en cas d'immunodépression.

Déclaration de liens d'intérêts

J. Gaillat : participation à des groupes d'experts pour les laboratoires MSD, Sanofi Pasteur et Pfizer.

Références

- [1] Hanslik T, Blanchon T, Alvarez FP. Immunization of adults against varicella and herpes zoster. *Rev Med Intern* 2007;28:166–72.
- [2] Gonsalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: burden of disease in France. *Vaccine* 2010;28:7933–8.
- [3] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
- [4] Kawai K, Yawn BP, Wollan P, et al. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based Study. *Clin Infect Dis* 2016;63:221–6.
- [5] Arvin A. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–81.
- [6] Kawai K, Yawn P. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1806–21.
- [7] Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elkahim T, et al. Risk factors for varicella zoster disseminated infection among adult cancer patients with localized zoster. *Cancer* 1988;62:1641–6.
- [8] Mahamud A, Marin M, Nickell SP, et al. Herpes zoster – related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979–2007. *Clin Inf Dis* 2012;55:960–6.
- [9] Duracinsky M, Paccalin M, Gavazzi G. ARIZONA study: is the risk of post-herpetic neuralgia and its burden increased in the most elderly patients? *BMC Infect Diseases* 2014;14:529.
- [10] Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries: state of the evidence. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1177–84.
- [11] Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines* 2015;3:109–20.
- [12] Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in Varicella-Zoster Virus (VZV) – specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Inf Dis* 2003;188:1336–44.
- [13] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–784.
- [14] Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes Zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Inf Dis* 2011;54:922–8.

- [15] Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305:160–6.
- [16] Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013;10:e1001420.
- [17] Marin M, Yawn BP, Hales CM, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes Zoster and associated pain by vaccination status. *Hum Vac Immunoth* 2015;10:1157–64.
- [18] Haut Conseil de Santé publique. Vaccination des adultes contre le zona: place du vaccin Zostavax®; 2013 [Disponible sur : www.hcsp.fr].
- [19] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30 [Quiz CE2-4].
- [20] Baxter R, Tran TN, Hansen J, et al. Safety of Zostavax™ – a cohort study in a managed care organization. *Vaccine* 2012;30:6636–41.
- [21] Tseng HF, Liu A, Sy L, et al. Vaccine Safety Datalink (VSD) Team. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a vaccine safety datalink study. *J Intern Med* 2012;271:510–20.
- [22] Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine* 2017;35:7231–9.
- [23] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087–96.
- [24] Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. ZOE-70 study group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019–32.
- [25] Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:1–10.
- [26] Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011;39:537–44.
- [27] Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, et al. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer* 2017;116:1643–51.
- [28] Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:82–90.
- [29] Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2014;59:913–9.
- [30] Kumar D. Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:329–35.
- [31] Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ, et al. Herpes zoster incidence in a multi-center cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13:15–23.
- [32] Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, et al. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004;4:108–15.
- [33] Manuel O, Kumar D, Singer LG, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:11–6.
- [34] Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:311–7.
- [35] L'Huillier AG, Posfay-Barbe KM. Live viral vaccines in transplanted patients. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14005.
- [36] Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013;72:229–34.
- [37] Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737–44.