

**ANNEE 2018**

N°

**TITRE DE LA THESE**

**LA PRESCRIPTION D'ANTIVIRAUX CHEZ L'ADULTE IMMUNOCOMPÉTENT DE PLUS DE 50 ANS  
ET PLUS DE 72 HEURES APRÈS L'ÉRUPTION D'UN ZONA, PERMET-ELLE UNE DIMINUTION DES  
DOULEURS POST-ZOSTÉRIENNES ?  
Revue systématique de la littérature.**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11/12/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Mme Imen REDJAÏMIA-BENALIA

Née le 02/12/1986

A NANCY (54)



## AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

**ANNEE 2018**

N°

**TITRE DE LA THESE**

**LA PRESCRIPTION D'ANTIVIRAUX CHEZ L'ADULTE IMMUNOCOMPÉTENT DE PLUS DE 50 ANS  
ET PLUS DE 72 HEURES APRÈS L'ÉRUPTION D'UN ZONA, PERMET-ELLE UNE DIMINUTION DES  
DOULEURS POST-ZOSTÉRIENNES ?**

**Revue systématique de la littérature.**

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11/12/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Mme Imen REDJAÏMIA-BENALIA

Née le 02/12/1986

A NANCY (54)

Année Universitaire 2017-2018  
au 1<sup>er</sup> Octobre 2018

Doyen :  
Assesseurs :

**M. Marc MAYNADIÉ**  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie

M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies
	métaboliques		
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	<b>BONIN</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>CAMUS</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	<b>GIROUD</b> (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Cardiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	<b>CUISIENIER</b>	(01/09/2018 au 21/08/2021)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2018 au 21/08/2021)
M.	Marc	<b>FREYSZ</b>	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur Le Professeur Jean Noël BEIS, médecine générale.

Membres : Monsieur Le Professeur Alexis DE ROUGEMONT, bactériologie-virologie.

Madame Le Docteur Anne COMBERNOUX-WALDNER, médecine générale.

Directeur de Thèse : Monsieur Le Docteur Clément CHARRA, médecine générale.

# DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur Le Professeur BEIS :

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma respectueuse considération et recevez l'expression de mes sincères remerciements.

Au membre du Jury, Monsieur Le Professeur DE ROUGEMONT :

Vous avez accepté de juger ce travail, recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Au membre du Jury, Madame Le Docteur COMBERNOUX-WALDNER :

Vous avez accepté de juger ce travail, recevez ici le témoignage de mon profond respect.

A mon directeur de Thèse, Monsieur Le Docteur CHARRA :

Je t'exprime ici toute ma reconnaissance pour ton travail de supervision. Ton aide et tes conseils ont été précieux pour mener à terme ce travail de recherche. Je te remercie pour ta confiance.

Je tiens également à remercier pour la transmission de leur savoir :

Madame Le Docteur SGRO, Madame le Docteur DISSON-DAUTRICHE,

Madame Le Docteur GENNARI, Monsieur Le Professeur MANCKOUNDIA,

Monsieur Le Docteur VERDREAU et Monsieur Le Docteur PHILIPPE,

Monsieur Le Docteur DELLINGER,

Madame Le Docteur MADIGNIER,

ainsi que toute l'équipe médicale et paramédicale du service de gynécologie du Centre Hospitalier d'Auxerre, du service des Urgences du Centre Hospitalier de Beaune et du bloc médical de La Chartreuse à Dijon.

A mon père : Tu es un modèle d'excellence pour moi. Merci pour ton aide tout au long de mes études et ta contribution pour ce travail.

A ma mère : Tu as toujours été présente à mes côtés. Merci pour ta patience et ton soutien dans toutes les circonstances.

Vous êtes des exemples à suivre. C'est grâce à l'éducation et aux valeurs que vous m'avez transmises que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez.

A mon frère Taha, ma sœur Tesnim et mon petit frère Ilyes : je suis fière de ce que vous êtes devenus.

A mes grands-parents, paternels et maternels. A toute ma famille en Algérie qui est fière de moi. J'ai une pensée particulière pour celles et ceux qui nous ont quittés.

A mes beaux-parents, ma belle-sœur Thouria, ma belle-sœur Hadjira et son mari Bruno, mon beau-frère Abderrazek, mon beau-frère Mohamed et sa femme Hayat ainsi que leurs enfants, Imène, Ilyes et Manel. A toute la belle-famille en France et en Algérie.

A Anissa : « quand on veut, on peut ! », grâce à toi, telle est ma devise depuis la première année.

A Hanane, amie, co-interne et co-remplaçante. Merci pour ton soutien durant la préparation de cette thèse.

A Hayat, Issaf, Servane et Anita : je n'oublierai jamais les merveilleux moments que nous avons passés ensemble à la faculté de médecine de Nancy.

A Sihame, présente depuis toujours. Ton amitié est plus que précieuse à mes yeux.

A Mourad, mon mari, pour ta présence à mes côtés depuis le début et pour ton soutien indéfectible.

A mes enfants, Yanis et Nabil qui font, chaque jour, mon bonheur.

Que Dieu vous préserve tous.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque."*

## Table des matières

INTRODUCTION .....	11
1 Physiopathologie : .....	14
1.1 La primo-infection : .....	14
1.2 La phase de latence : .....	14
1.3 La réactivation : .....	14
2 Epidémiologie : .....	14
3 Diagnostic clinique : .....	15
4 Diagnostic paraclinique : .....	16
5 Stratégie thérapeutique du Zona .....	16
MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	20
1 La question de recherche : .....	20
2 Le choix des mots-clés : .....	20
3 Le choix des antiviraux : .....	21
4 L'équation de recherche : .....	21
5 Les bases de données : .....	22
6 Critères de sélection des études : .....	22
6.1 Critères d'inclusion : .....	22
6.2 Critères d'exclusion : .....	22
RESULTATS .....	24
1 Descriptif des études et principaux résultats : .....	24
2 Tableaux récapitulatifs des résultats : .....	27
3 Résultats des autres ressources : .....	29
DISCUSSION .....	30
1 Les résultats de l'étude : .....	30
2 La vaccination : une alternative aux antiviraux dans la prévention des DPZ ? .....	34
3 Les biais et limites de la revue de la littérature : .....	34
CONCLUSION .....	36
BIBLIOGRAPHIE .....	38
ANNEXES .....	41

## Tables des Tableaux

Tableau 1 : Proportion de DPZ persistante à 3 mois, par classe d'âge. Etude EPIZOD.....	15
Tableau 2 : Principales indications de l'aciclovir IV, du valaciclovir PO, et du famciclovir PO.....	17
Tableau 3 : Caractéristiques des patients atteints de zona éligibles à un traitement antiviral.....	18
Tableau 4 : Distribution des cas selon le stade d'évolution de la maladie lors de la consultation. Bilan annuel 2017. Réseau Sentinelles.....	18
Tableau 5 : Champs d'étude selon les critères P.I.C.O.....	20
Tableau 6 : Correspondance entre mots-clés et termes MESH.....	21

## Table des Figures

Figure 1 : Diagramme de flux de la revue de la littérature.....	26
---	----

## Liste des Abréviations

ACV	Aciclovir
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AV	Antiviraux
CISMeF	Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française
DPZ	Douleurs Post-Zostériennes
FCV	Famciclovir
FdR	Facteur de Risque
GSK	GlaxoSmithKline
MESH	Medical Subject Headings
PCR	Polymerase Chain Reaction
VLCV	Valaciclovir
VZV	Virus Zona Varicelle

# INTRODUCTION

## 1 Physiopathologie :

Le zona est une pathologie infectieuse liée à la réactivation du virus VZV (Varicelle Zona Virus). Il appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, genre *Varicellovirus*. Ce virus à ADN, est à la fois neurotrope et dermatrope. Son réservoir est strictement humain. La transmission interhumaine du virus est triple : aérienne (virus présent dans les sécrétions respiratoires), cutanée (virus contenu dans le liquide vésiculaire) et materno-fœtale (passage trans-placentaire en cas de virémie maternelle).

### 1.1 La primo-infection :

En pénétrant par les voies respiratoires, le virus infecte la muqueuse ainsi que les cellules des ganglions lymphatiques voisins. Quatre à cinq jours plus tard, au cours d'une première dissémination sanguine, le virus infecte les cellules du système réticulo-endothélial dans lesquelles il se multiplie. Une seconde dissémination, toujours par voie sanguine, permet au virus de gagner les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses provoquant ainsi les lésions vésiculaires caractéristiques de la varicelle. La réplication virale sera interrompue par la réaction immunitaire ce qui empêchera l'infection des organes profonds (1).

### 1.2 La phase de latence :

Suite à cette première infection, le virus peut gagner les ganglions du système nerveux périphérique, par voie sanguine ou neurogène ascendante. Le virus rentre alors dans une phase de latence. Pendant cette phase, le génome viral est présent dans la cellule neuronale mais l'expression des gènes se limite à quelques protéines. L'immunité cellulaire permettrait le maintien du virus dans cet état dans les ganglions sensitifs.

### 1.3 La réactivation :

La réactivation du virus, favorisée par l'immunodépression ou l'immunosénescence, s'exprimera sous forme de zona. Le virus se réactive au niveau du ganglion sensitif puis migre le long des axones pour infecter les cellules épithéliales de la peau. Il y crée une inflammation. Cette dernière, associée aux lésions des fibres nerveuses directement causées par la réplication virale, sont responsables des douleurs ressenties au moment de la phase éruptive. Après la phase aiguë, la fibrose et la dégénérescence neuronale pourraient expliquer les Douleurs Post-Zostériennes (DPZ).

## 2 Epidémiologie :

En France, le zona est surveillé par le réseau « Sentinelles » depuis 2004. Pour l'année 2017, il estime le taux d'incidence annuel à 413 cas / 100 000 habitants ce qui correspond à une incidence annuelle estimée de 268 830 cas. La localisation ophtalmique représentait 6,2% des

cas (2). Le zona atteint 20% de la population générale (3) et son incidence augmente avec l'âge. Environ 60% des cas surviennent après 50 ans et la moitié chez les patients de 60 ans et plus. Sur les cas de zona déclarés, la proportion de femme était plus importante (4).

L'étude EPIZOD (5), réalisée en 2010, est une étude rétrospective et déclarative menée par des médecins généralistes et des spécialistes français, afin d'évaluer l'incidence du zona et des DPZ. Sur les 770 cas incidents, 32.5% des patients ont présenté des DPZ à 3 mois et 17.6% à 6 mois.

	<i>n</i>	Proportion de DPZ (%)	IC 95 %
[50 – 60]	35	19,26	[12,88 – 25,64]
[60 – 70]	50	28,74	[20,77 – 36,71]
[70 – 80]	85	37,25	[29,33 – 45,17]
[80 – ...]	57	40,49	[29,98 – 51,00]

Tableau 1 : Proportion de DPZ persistante à 3 mois, par classe d'âge. Etude EPIZOD.

Cette étude a permis également d'estimer le coût annuel de prise en charge du zona et des DPZ, soit 170 millions d'euros dont 61 millions pris en charge par l'Assurance Maladie. Les DPZ sont un réel fardeau économique.

### 3 Diagnostic clinique :

#### 3.1 Le zona :

Le zona est une dermatose infectieuse aiguë qui se manifeste par une éruption érythémateuse et vésiculeuse (en bouquets), au niveau d'un territoire métamérique, généralement unilatérale. Ces lésions, érosives à J5, croûtent à J7 pour cicatriser vers J10. Ces symptômes sont souvent précédés de prodromes : douleurs, paresthésies à type de brûlures et troubles de la sensibilité. En fonction du territoire de l'éruption, le zona prend différentes formes : zona ophtalmique, zona bucco-pharyngé, zona du ganglion géniculé. La topographie la plus fréquente est celle du zona intercostal (3).

#### 3.2 Les Douleurs Post-Zostériennes :

Les complications du zona sont souvent liées à sa localisation (ophtalmologiques, neurologiques etc...) mais elles peuvent être communes à toutes les localisations (la surinfection bactérienne des lésions par le grattage). La plus fréquente des complications neurologiques est la douleur post-zostérienne (3). Elle s'exprime donc par des douleurs dans le territoire métamérique correspondant au zona à sa phase aiguë. Ces douleurs sont accompagnées de dysesthésies, d'allodynies. On observe parfois une altération de la thermo-

sensibilité (4). Le délai de survenue des DPZ est variable, mais il est habituel de retenir la durée de 90 jours au-delà de laquelle les douleurs sont considérées comme post-zostériennes.

Ces douleurs ont un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients. Comme toutes douleurs chroniques, elles affectent le bien-être psychologique des patients en augmentant l'anxiété et la dépression. Ces douleurs peuvent déclencher une perte d'autonomie. Le questionnaire ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory) permet d'évaluer l'intensité de la douleur et le retentissement fonctionnel qu'elle engendre(6).

## 4 Diagnostic paraclinique :

Le diagnostic biologique n'est habituellement pas nécessaire car le diagnostic clinique est facile. En cas de doute, on peut réaliser un prélèvement du liquide vésiculaire pour rechercher le VZV par immunofluorescence (sensibilité faible) ou par culture (technique longue). La PCR est une méthode rapide, spécifique et très sensible, permettant de détecter de très faibles quantités d'ADN viral dans le liquide vésiculaire, mais également dans les cellules mononuclées du sang en période de virémie. Toutes ces techniques sont réservées à des laboratoires spécialisés, en général hospitaliers. Ces examens sont donc essentiellement réservés aux formes atypiques et lorsque le terrain nécessite un diagnostic de certitude (immunodéprimés, femme enceinte) (7).

## 5 Stratégie thérapeutique du Zona : Les antiviraux

### 5.1 Pharmacologie :

En France, la phase aigüe du zona peut être traitée par 3 antiviraux : l'aciclovir (Zovirax® du laboratoire GSK), le famciclovir (Oravir® du laboratoire NOVARTIS PHARMA) et le valaciclovir (Zelitrex® du laboratoire GSK). Ces antiviraux ont une action virostatique car ils n'agissent que sur des populations virales en réplication active. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients sont : les nausées et les céphalées modérées. La voie majeure d'élimination de ces molécules est rénale, il convient donc d'adapter la posologie à la fonction rénale.

Le valaciclovir est une pro-drogue de l'aciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que celle de l'aciclovir oral ; ce qui a pour conséquence de réduire le nombre de prises quotidiennes et de faciliter l'observance du traitement. Pour être actif sur le plan pharmacodynamique, l'aciclovir doit être transformé en aciclovir triphosphate. Une fois phosphorylé par une kinase virale, il est ensuite phosphorylé par des kinases cellulaires. En se comportant comme un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, il inhibe la réplication du virus après avoir été incorporé par cette enzyme. Il n'éradique pas le virus lorsqu'il est latent (8). Le famciclovir, quant à lui, est la prodrogue du penciclovir. Il présente un mécanisme d'action identique à celui de l'aciclovir.

Il existe un passage trans-placentaire de l'aciclovir. L'état actuel des connaissances autorise son utilisation pendant la grossesse, quel que soit le terme. Les données sont également rassurantes concernant l'allaitement (9).

## 5.2 Indications :

Le valaciclovir est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent. En 2012, il a fait l'objet d'une extension de ses indications ; il est désormais indiqué dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée (10). Il peut être utilisé à partir de 12 ans à la posologie de 1000 mg par prise 3 fois par jour pendant 7 jours.

L'aciclovir par voie orale est indiqué dans la prévention des douleurs et des complications du zona ophtalmique. La forme injectable, quant à elle, est indiquée en cas de zona grave (extension ou évolutivité des lésions) et chez l'immunodéprimé (11). La posologie est de 800 mg par prise 5 fois par jour pendant 7 à 10 jours, en fonction de la localisation du zona.

Le famciclovir par voie orale est indiqué chez l'immunocompétent dans le traitement du zona et du zona ophtalmique. Il peut également être administré en cas d'immunodépression modérée (12). La posologie est de 500 mg 3 fois par jour.

Le Service Médical rendu (SMR) de ces spécialités est important.

	<b>Patient immunocompétent</b>	<b>Patient immunodéprimé</b>
Aciclovir IV	HSV : atteintes viscérales graves : méningoencéphalite, herpès oculaire sévère (kératite profonde, uvéite ou nécrose rétinienne) ; gingivostomatite herpétique sévère  VZV : atteintes viscérales graves : encéphalite, pneumopathie	HSV : primo-infection et réactivations  VZV : varicelle, zona
Valaciclovir PO Famciclovir PO	HSV : herpès génital ou cutanéomuqueux (primo-infection et récurrences) ; herpès oculaire non sévère ; prévention des récurrences herpétiques génitales ou orofaciales  VZV : zona ophtalmique, zona à risque d'algies post-zostériennes	Utilisation possible dans les formes non graves de zona et d'infection HSV en cas d'immunodépression modérée

Tableau 2 : Principales indications de l'aciclovir IV, du valaciclovir PO, et du famciclovir PO. ECN. Pilly 2017.

Chez l'immunocompétent, l'ensemble des recommandations (13)(3)(14)(15) préconise d'initier les antiviraux de façon précoce, dans les 72 heures suivant le début de la phase éruptive. Les caractéristiques des patients susceptibles de bénéficier de ce traitement sont exposées dans le tableau ci-dessous :

Recommendation	
#18	<p><b>We recommend</b> treating the following patient subgroups with an antiviral medication:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-HZ of any localization in patients <math>\geq 50</math> years of age</li> <li>-HZ of the head and/or neck area</li> <li>-HZ of any localization with               <ul style="list-style-type: none"> <li>• moderate to severe zoster-associated pain</li> <li>• haemorrhagic or necrotizing lesions</li> <li>• &gt;1 segment involved</li> <li>• aberrant vesicles/satellite lesions</li> <li>• involvement of mucous membranes</li> </ul> </li> <li>-HZ in immunocompromised patients</li> <li>-HZ in patients with severe predisposing skin diseases (e.g. atopic dermatitis)</li> <li>-HZ in children and adolescents under long-term treatment with salicylic acid or corticosteroids</li> </ul>
#19	<p>In patients younger than 50 years of age who present with HZ of the trunk or extremities, without being at risk of or displaying signs of a complicated course, <b>we suggest</b> initiating an antiviral medication.</p>

Tableau 3 : Caractéristiques des patients atteints de zona éligibles à un traitement antiviral (16).

On constate, entre autres, que le patient de plus de 50 ans peut bénéficier des antiviraux quelle que soit la localisation du zona (hors zona ophtalmique). Dans ce cas précis, selon ces mêmes recommandations, le traitement serait initié afin de prévenir les DPZ.

En pratique, on constate que dans 40% des cas, les patients consultent 72 heures après le début de l'éruption. Ce retard peut s'expliquer par des délais longs pour obtenir un rendez-vous de consultation. Parfois une mobilité réduite (absence de véhicule) empêche les patients, souvent âgés, de se rendre en consultation dès les premiers symptômes.

Stade	Effectif	Proportion (%)
Dans les 3 jours suivant le début de la phase éruptive	627	61,0
Après les 3 jours suivant le début de la phase éruptive	401	39,0
<b>Total</b>	<b>1 028</b>	

Tableau 4 : Distribution des cas selon le stade d'évolution de la maladie lors de la consultation. Bilan annuel 2017. Réseau Sentinelles.

La prise en charge des DPZ est complexe et fait intervenir différents traitements médicamenteux (antidépresseurs, antiépileptiques, antalgiques de type opiacés et traitement locaux) et non médicamenteux (la neurostimulation transcutanée). L'utilisation de ces thérapeutiques, chez des patients âgés, poly-pathologiques et donc souvent poly-médiqués, expose à des risques d'ordre iatrogène : interactions médicamenteuses, chute, syndrome confusionnel.

Les DPZ sont une complication fréquente du zona. Elles représentent un fardeau, tant sur le plan individuel, lié à l'altération de la qualité de vie des patients, que sur le plan collectif, de par leurs coûts et les dépenses qu'elles génèrent. La prévention des DPZ est donc essentielle. Par ailleurs, les recommandations préconisent d'initier les antiviraux dans les 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée. En pratique, le diagnostic est fréquemment posé après ce délai. L'objectif de cette revue de la littérature, est d'évaluer l'impact des antiviraux sur les DPZ lorsqu'ils sont administrés 72 heures après le début de cette phase éruptive.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Pour répondre à notre question de recherche, une revue systématique de la littérature a été réalisée selon la démarche ci-dessous :

### 1 La question de recherche :

Afin d'être précise et complète, cette problématique doit répondre à différents champs d'étude. Ces derniers sont représentés par les critères « PICO » (Population Intervention Comparateur Outcome) suivants:

<b>P</b>	Population étudiée	Patients > 50 ans Immunocompétents Zona+ (sauf ophtalmique)
<b>I</b>	Intervention évaluée	Traitement Antiviral > 72H
<b>C</b>	Comparateur	Traitement Antiviral < 72H (traitement habituel)
<b>O</b>	Outcome (critère de jugement)	Baisse des NPZ

*Tableau 5 : Champs d'étude selon les critères P.I.C.O*

La question de recherche a pu être formulée ainsi :

LA PRESCRIPTION D'ANTIVIRAUX CHEZ L'ADULTE IMMUNOCOMPÉTENT DE PLUS DE 50 ANS ET PLUS DE 72 HEURES APRÈS L'ÉRUPTION D'UN ZONA, PERMET-ELLE UNE DIMINUTION DES DOULEURS POST-ZOSTÉRIENNES ?

### 2 Le choix des mots-clés :

Pour réaliser cette équation, des mots clés ont été définis à priori. Une correspondance en termes MESH français, puis anglais a été trouvée grâce au Constructeur de Requête Bibliographique Médicale (CRBM) du site CISMeF (17).

<b>MOTS-CLÉS</b>	<b>MESH FRANÇAIS</b>	<b>MESH ANGLAIS</b>
Zona	Zona	Herpes zoster
Zona ophtalmique	Zona ophtalmique	Herpes zoster ophthalmicus
Douleur post-zostérienne	Algies post-zona	Postherpetic neuralgia
Immunodéprimé	Immunodéprimé	Immunocompromised
Antiviraux	Antiviraux	Antiviral agents
Aciclovir	Aciclovir	Acyclovir
Famciclovir	Famciclovir	Famcyclovir
Valaciclovir	Valaciclovir	Valacyclovir
Brivudine	Brivudine	Brivudin
Adulte	Adulte	Adult

*Tableau 6 : Correspondance entre mots-clés et termes MESH*

### 3 Le choix des antiviraux :

L'étude a porté sur les antiviraux qui possèdent l'Autorisation de Mise sur le Marché en France : le valaciclovir, le famciclovir et l'aciclovir. La brivudine n'a donc pas été retenue pour cette revue de la littérature car elle n'est pas disponible en France mais essentiellement en Allemagne.

### 4 L'équation de recherche :

L'équation de recherche ne comprend pas le terme MESH « adult ». En effet, pour les anglophones, chaque tranche d'âge de la population a une appellation bien précise. Ainsi, on peut trouver la correspondance suivante : « adult » (19 – 44 ans), « young adult » (19 – 24 ans), « aged » (65 – 79 ans), « child » (6 – 12 ans) et « adolescent » (13 – 18 ans). Pour correspondre à la population d'étude de la revue de la littérature, il a été choisi d'exclure la population pédiatrique, en utilisant « NOT child » dans l'équation. Le Zona chez la femme enceinte, quant à lui, a été exclu au cours de la lecture des articles.

L'association des termes MESH grâce aux coordonnateurs booléens a permis d'établir l'équation de recherche suivante :

(((((herpes zoster NOT (herpes zoster ophthalmicus)) AND postherpetic neuralgia) AND (antiviral agents OR famciclovir OR valacyclovir OR acyclovir NOT brivudine)) NOT immunocompromised) NOT child)

## 5 Les bases de données :

La recherche documentaire a été menée du 4 juin 2018 au 6 juin 2018 en interrogeant les trois bases de données suivantes :

SCIENCES DIRECT : Utilisation de l'équation de recherche sans limite d'ancienneté. Seuls les articles de revues et les articles de recherche ont été sélectionnés.

MEDLINE : Cette base de données a été interrogée grâce à l'interface Pubmed. L'équation de recherche a été saisie sans limite d'ancienneté également.

COCHRANE : Une adaptation de l'équation a été nécessaire. Une recherche en texte libre dans le champ des mots-clés a été réalisée. Plusieurs lignes articulées avec les coordonnateurs booléens « AND », « OR » et « NOT », et contenant les mots-clés de l'équation, ont été créées.

## 6 Critères de sélection des études :

Les articles sélectionnés devaient répondre aux critères suivants :

### 6.1 Critères d'inclusion :

- Adultes immunocompétents de plus de 50 ans,
- Tous les types d'études (essais randomisés, revues de la littérature, études observationnelles *etc.*) étaient inclus, en dehors des analyses de cas et des éditoriaux.
- Pas de limite d'ancienneté,
- L'aspect thérapeutique du zona devait être évoqué avec la notion d'antiviraux donnés 72 heures après le début de l'éruption (en tant que critère de jugement primaire, secondaire, ou simplement abordé dans la discussion).

### 6.2 Critères d'exclusion :

- La population : les patients immunodéprimés, les enfants et la grossesse,
- Le type de zona : ophthalmique, syndrome de Ramsay et Hunt,
- Les antiviraux : la brivudine,
- La langue : tous les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français.

La sélection des articles s'est faite par l'analyse chronologique des titres puis des résumés. Les articles dont les résumés n'étaient pas disponibles ont été exclus. Enfin, c'est la lecture des articles dans leurs intégralité qui a permis de sélectionner les études à inclure.

Les autres sources de données étaient :

- La revue *Prescrire*

Les groupes de mots-clés choisis : « ZONA ET ANTIVIRAUX » et « DOULEURS POST ZONA » ont été saisis dans le champ de recherche, l'un après l'autre. Le champ « VACCIN VZV » a été décoché. Plusieurs types de documents étaient disponibles (Guide d'interaction, numéro mensuel, Fiche Information Patients).

- *La Revue du Praticien*

Pour cette revue, le nombre d'articles relatifs au mot clé « zona » de manière générale, était plus faible. Il n'a donc pas été nécessaire d'affiner les critères de recherche.

- Sites internet consultés : ANSM, HAS, SUDOC, CISMeF, SPILF, Réseau « Sentinelles ».

La bibliographie a été réalisée à l'aide du logiciel ZOTERO.

# RESULTATS

## 1 Descriptif des études et principaux résultats :

La requête a permis de sélectionner 539 références avec 182 articles pour SCIENCES DIRECT (44 articles de revues et 138 articles de recherche), 298 articles pour MEDLINE et 59 pour La COCHRANE (6 « Others Reviews», 53 «Trials»). Pour cette dernière base de données, 2 évaluations économiques, ne correspondant pas à la thématique, ont été exclues.

Au total, 6 études ont été retenues après analyse des titres puis des résumés, et enfin sur lecture intégrale. Ce recueil se compose de : une revue de la littérature, un essai clinique et quatre études observationnelles :

- La revue de la littérature de Bruxelles *et al.*(18) portait sur un recueil de méta-analyses, d'essais cliniques et de recommandations de pratiques. L'objectif était d'évaluer l'efficacité des antiviraux, donnés dans les 72 heures, sur les douleurs aiguës et les DPZ. Ce traitement réduisait l'intensité et la durée des douleurs aiguës. L'impact sur l'incidence des DPZ était controversé. Pour les auteurs, la littérature est peu fournie concernant le traitement donné après 72 heures.
- L'essai contrôlé de Rasi *et al.*(19), a été réalisé en ouvert sur un effectif de 152 adultes immunocompétents, de plus de 50 ans et atteints de zona. L'objectif était de comparer l'efficacité d'un traitement court par aciclovir (800 mg 5 fois par jour pendant 4 jours) sur l'incidence des DPZ entre 2 groupes de patients. Les patients du groupe 1 (G1) ont reçu le traitement dans les 72 heures suivant l'éruption cutanée, et ceux du groupe 2 (G2) l'ont reçu après ce délai. Les résultats ont montré une incidence à 1 mois (M1) pour G1 = 10.5% et G2 = 13.4%. L'incidence à 3 mois (M3) était pour G1 = 2.7% et pour G2 = 5.3 %. Enfin, à 12 mois (M12) l'incidence était pour G1 = 1.4% et pour G2 = 2.7%. Aucune différence n'était significative.
- L'étude observationnelle de Rabaud *et al.*(20), était multicentrique et prospective. Elle a été réalisée sur 1337 cas de zona (effectif issu de l'étude ARIZONA). L'objectif était d'évaluer la relation entre la précocité d'un traitement antiviral (ACV ou FCV ou VLCV) et la douleur (aigüe ou DPZ). Certains patients ont reçu le traitement dans les 72 heures (« AV < 72h », n = 997), et d'autres après ce délai (« AV > 72h », n = 245). Soixante-dix-neuf patients n'ont reçu aucun traitement (« pas AV »). L'incidence des DPZ à 1 mois (M1) était AV < 72h = 29.6% et AV > 72h = 18.2% avec une valeur de petit p = 0.007. A M3, l'incidence des DPZ était AV < 72h = 11.8% et AV > 72h = 10.3% avec une valeur de p = 0,43. Résultat non significatif à M3.
- Kurokawa *et al.*(21), ont également réalisé une étude observationnelle, prospective, multicentrique, sur un effectif de 263 patients. L'objectif était de déterminer les facteurs de risque de survenue des DPZ. Les résultats ont montré qu'un âge supérieur à 60 ans était un

facteur de risque significatif de DPZ ( $p < 0.01$ ). De même, une densité de vésicules élevée au cours de l'éruption était un facteur de risque de DPZ ( $P = 0.01$ ). L'incidence des DPZ au 6<sup>ème</sup> mois (M6) était AV < 72h = 17.9% et AV > 72h = 28,7%. Cette différence d'incidence était non significative.

- L'étude de Parruti *et al.*(22), était également observationnelle et prospective. Elle était par ailleurs monocentrique. Un total de 441 cas de zona était inclus, dont 406 ont reçu un traitement antiviral (AV+) et 35 n'ont pas été traités (AV-). L'objectif était d'évaluer l'intensité de la douleur aiguë, d'estimer l'incidence des DPZ ainsi que d'évaluer des facteurs de risque. A M1, l'incidence globale des DPZ était de 51.2% dont 5,2% parmi les patients non traités (AV-). Dans l'intervalle M1-M3, l'incidence globale était de 30%, dont 12.4% pour le groupe AV-. La différence était significative à M1 contrairement à l'intervalle M1-M3.
- Scott *et al.*(23), ont effectué une étude observationnelle, monocentrique et prospective. Sur les 204 patients inclus, 94 avaient plus de 50 ans. Sur ces derniers, 51 ont reçu un traitement dans les 72h (AV < 72h), 23 ont bénéficié du traitement après ce délai (AV > 72h) et 20 patients n'ont pas été traités. L'objectif était d'estimer l'incidence des DPZ, d'évaluer des facteurs de risque de DPZ, dont la virémie à l'inclusion des patients. Les résultats ont montré une incidence à M3 = 27%, M6 = 16%. A M12, 9% des patients ont présenté des DPZ, dont 91.6% avaient plus de 50 ans. Parmi ces patients 63% avaient reçu un traitement dans les 72 heures (AV < 72h). La virémie était un facteur de risque, mais significatif qu'à partir de M6.

Les données principales des différentes études figurent dans les tableaux récapitulatifs ci-après. Le flow-chart ci-dessous ou diagramme de flux, illustre la sélection des articles en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion.

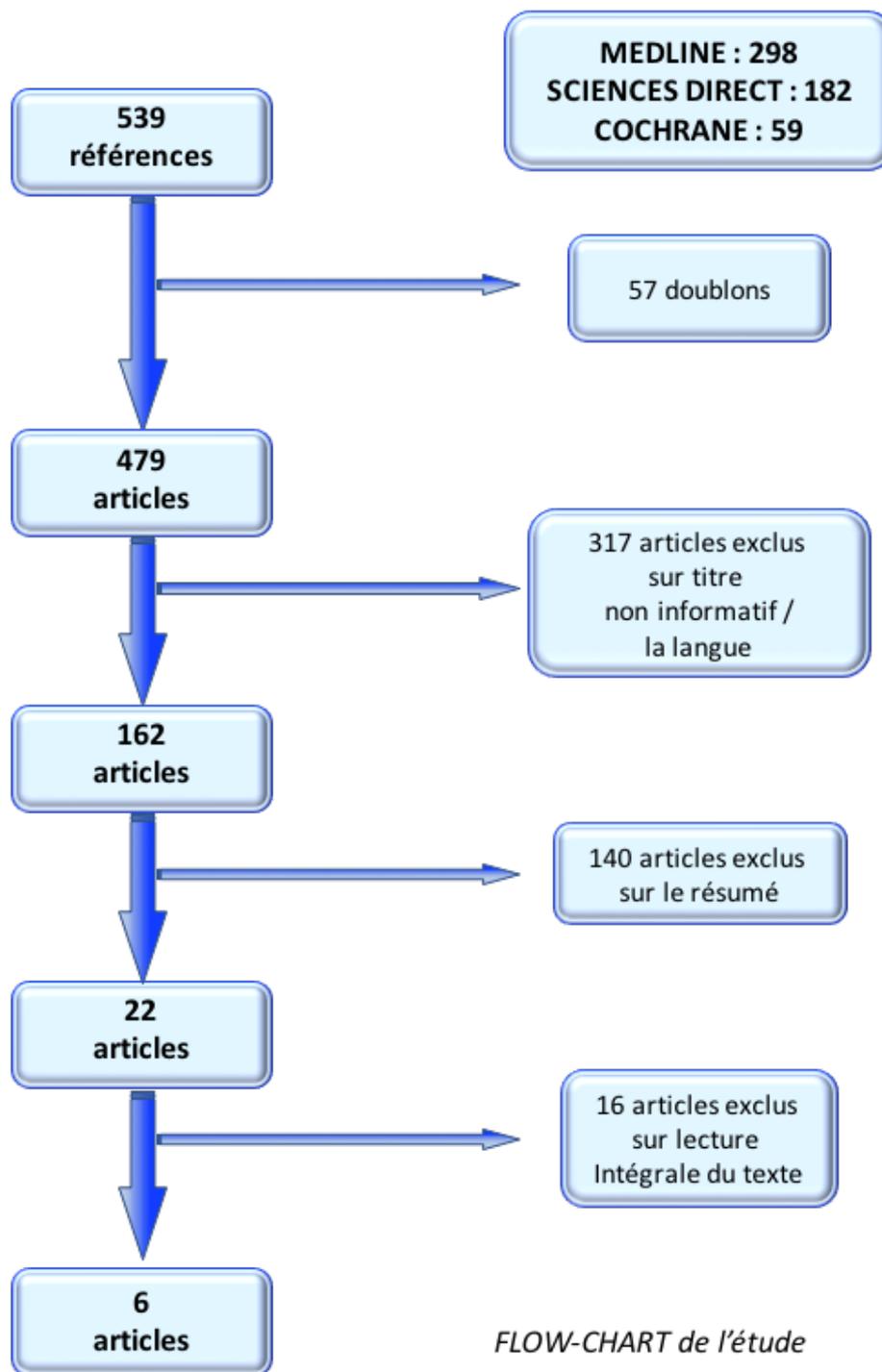


Figure 1 : Diagramme de flux de la revue de la littérature.

## 2 Tableaux récapitulatifs des résultats :

TITRE/AUTEURS	REVUE	TYPE D'ETUDE / LIEU	PERIODE	POPULATION DE L'ETUDE	OBJECTIFS DE L'ETUDE	RESULTATS	INFORMATIONS CONCERNANT TRAITEMENT > 72 H après début éruption (quelque soit le critère de jugement : principal ou secondaire)
Effectiveness of treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia : Review of international publications / <b>J. Bruelle et al.</b>	Médecine et maladies infectieuses 42 (2012) 53-58	Revue de la littérature	Articles publiés de 01/2002 - 12/2009	Recueil de méta-analyses, essais cliniques, recommandations de pratique	<u>Evaluer l'efficacité des antiviraux</u> : intensité, douleurs, évolution éruption cutanée (phase aigue) et fréquence, intensité, durée des DPZ	AV < 72 h = Baisse la sévérité et durée de la phase éruptive, baisse intensité de douleur aigue. La baisse de la fréquence des DPZ pour AV < 72 h est controversée.	Littérature peu fournie 72h = délai arbitraire. - AV donnés > 72h lorsque présence de vésicules > 72 H et/ou risque de complications. - VLCV et ACV = régression plus rapide de la douleur / placebo .
Early antiviral treatment fails to completely prevent herpes-related pain / <b>C. Rabaud et al.</b>	Médecine et maladies infectieuses 43 (2013) 461-466	Etude observationnelle, prospective, multicentrique, longitudinale. <b>France</b>	Données provenant de l'étude ARIZONA : 2006 - 2009	<b>N = 1337</b> Patients > 50 ans avec zona aigu en phase éruptive, diagnostiqués dans les 7 jours suivant le début de l'éruption, par 644 MG. - 997 AV < 72h - 245 AV > 72h - 79 pas AV (16 données perdues) - AV = ACV, VLCV, FCV, Per Os/topique. Parmi les 1337 patients 1110 ont reçus antalgiques/anticonvulsivants /anti-dépresseurs	<u>Evaluer la relation entre la précocité du traitement AV et la douleurs liée au Zona/DPZ.</u> Douleurs à J15, M1, M3, M6, M9 et M12	Douleurs à = - J15 : AV < 72h = 46.4% et AV > 72h = 35.6% et pas AV = 36.8% avec p = 0.022 - M1 : AV < 72h 29.6 %, 18.2% AV > 72h = 18.2% et pas AV = 25.4% avec p = 0.007 - M3 : AV < 72h = 11.8%, AV > 72h = 10.3% et pas AV = 6.2% avec p = 0.434	Les douleurs aigues et DPZ semblent plus fréquentes quand AV < 72 H que lorsque AV > 72H, mais significatif uniquement pour les douleurs aigues (J15 et M1). Résultat inattendu. NS pour DPZ à M3, M6, M9, M12 (rappel : DPZ > 3 mois pour les auteurs).
The efficacy of time-based short-course acyclovir therapy in treatment of post-herpetic pain / <b>A. Rasi et al.</b>	Journal of infection in developing countries 2010; 4(11): 754-760	Essai contrôlé ouvert en groupes parallèles <b>Iran</b>	01/2004 - 01/2008	<b>N = 152</b> , immunocompétents > 50 ans, service de dermatologie. Sévérité zona similaire - G1 = 76 patients avec début rash < 72 h - G2 = 76 patients avec début rash > 72 h. 4 jours ACV +/- 3j	<u>Comparaison efficacité ACV (800 mg 5X/ j ptt 4jours) entre G1 et G2</u> <u>Evaluation de la douleur à S1, S2, M1, M3 et M12.</u> <u>Evaluation de la tolérance.</u>	DPZ = - M1 G1=10,5 G2 = 13,4 - M3 G1 = 2,7% G2 =5,3% - M12 G1 = 1,4% G2 =2,7% Très bonne tolérance chez 93% des patients.	- A S4 DPZ de G1 < G2 mais résultats NS comme pour M3 et M12 (incidences DPZ G1 < G2 mais NS). - Plus de réponse aux AV donnés < 72H (G1) quand traitement court (4 jours).

TITRE/AUTEURS	REVUE	TYPE D'ETUDE / LIEU	PERIODE	POPULATION DE L'ETUDE	OBJECTIF(S) DE L'ETUDE	RESULTATS	INFORMATIONS CONCERNANT TRAITEMENT > 72 H après début éruption (quel que soit le critère de jugement : principal ou secondaire)
Clinical correlates of prolonged pain in Japanese Patients with acute herpes zoster/ <b>I. Kurokawa et al.</b>	The Journal of International Medical Research. 2002; 30: 56-65	Etude observationnelle, prospective, multicentrique, longitudinale. <b>Japon</b>	Non indiquée par les auteurs	<b>N = 263</b> , Patients avec zona aigu diagnostiqués, dans les 10 j suivant le début de l'éruption, par des dermatologues et anesthésistes de différentes cliniques. Le suivi des patients a été réalisé par questionnaire pendant 6 mois.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déterminer les FdR dans la survenue des DPZ :</li> <li>- âge,</li> <li>- pathologies sous jacentes,</li> <li>- sévérité de la douleurs aigue</li> <li>- troubles neurologiques dans la zone du zona,</li> <li>- sévérité de l'éruption de survenue de DPZ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age = FdR S Douleurs &gt; 3 mois quand âge &gt; 60 ans (p &lt; 0,01)</li> <li>• Eruption : densité des vésicules élevée = FdR S à M1</li> <li>• Troubles neurologiques et du sommeil = FdR S</li> <li>• Pas de corrélation S entre DPZ et pathologies sous-jacentes</li> </ul>	DPZ à M6 = 26,2% avec 17,9% pour les patients ACV < 72 h et 28,7% pour les patients ACV > 72h mais NS.
Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster : relevance of smoking, trauma and antiviral therapy / <b>G. Parruti et al.</b>	BMC Medicine 2010, 8:58	Etude observationnelle, prospective, monocentrique de type cohorte. <b>Italie</b>	05/2006 - 04/2008	<b>N = 441</b> . Tous nouveaux cas de Zona inclus par un réseau de 41 MG et spécialistes (avec 406 AV + et 35 AV-), suivis pendant 1an ( visite ou appel téléphonique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'intensité de la douleur à l'inclusion.</li> <li>• Evaluer l'incidence des DPZ à M1, M1-M3, M3-M6, M6-M12.</li> <li>• Evaluation des FdR : <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabac</li> <li>- traumatisme</li> <li>- traitement AV.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intensité douleurs évaluée en 4 grades. Intense/très intense = 25,2% à l'inclusion.</li> <li>Incidence des DPZ à M1 = 51.2% M1-M3 = 30% M3-M6 = 9.8% M6-M12 = 7.5%</li> <li>Tabagisme (actif/sevré) : pas de conclusion possible car l'article ne tient pas compte des facteurs confondant tels que l'anxiété/dépression.</li> <li>Traumatisme FdR S DPZ à M1 et M1-M3</li> </ul>	<p>Finalement, pas d'étude de l'incidence des DPZ lors de traitement AV &gt; 72h. Mais évaluation de l'incidence des DPZ chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement parmi les patients inclus dans l'échantillon. Différence significative à M1 et M1-M3;</p>
A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London/ <b>F.T. Scott et al.</b>	Journal of Medical Virology 2003 70: S24-S30	Etude observationnelle, prospective, monocentrique <b>Londres</b>	Inclusion sur 18 mois	<b>N = 204</b> , Zona < 7 jours confirmés cliniquement par des médecins généralistes avec <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 50 ans. n = 94 avec 51 AV &lt; 72 h, 23 AV &gt; 72 h (avec 67ACV/2VLCV/5FMC ) 20 = 0 traitement.</li> <li>• &lt; 50ans. n = 110</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence des DPZ à S6, M3, M6, M12.</li> <li>• Evaluation des FdR : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &gt; ou &lt; 50ans</li> <li>- Sévérité de la douleurs VAS &gt; ou &lt; 6 à la phase aigue</li> <li>-sévérité des prodromes &gt; ou &lt; 24h</li> </ul> </li> <li>• Evaluation de la virémie, à l'inclusion, en tant que facteur prédictif de DPZ (par amplification des lymphocytes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence DPZ = 38% à S6, 27% à M3, 16% à M6 et 9% à M12 (sans distinction d'âge, de prise d'AV)</li> <li>• Age &gt; 50 ans FdR S DPZ (p &lt; 0,01)</li> <li>• VAS 6-10 FdR S DPZ à 3 mois ( OR: 1,8-3,4)</li> <li>• Prodromes : pas d'association</li> <li>• Virémie FdR S à partir de M6</li> </ul>	<p>A M12 = 9% DPZ dont 91,6% &gt; 50 et 63% AV &lt; 72 h Incidence des DPZ = Seuls chiffres détaillés.</p> <p>Différence NS entre les groupes AV &lt; 72 h, AV &gt; 72h et pas de traitement; quelque soit le moment du suivi.</p>

Ces tableaux résument les caractéristiques et les résultats principaux des 6 études retenues pour la revue de la littérature.

### 3 Résultats des autres sources d'informations :

La consultation des revues *Prescrire* et *La Revue du Praticien* a permis de sélectionner 11 articles pour la première et 12 pour la deuxième revue. Sur ces 23 articles, aucun n'évoquait l'initiation d'un traitement antiviral 72 heures après le début de la phase éruptive du zona, ni l'impact qu'il pourrait avoir sur l'incidence des DPZ.

# DISCUSSION

## 1 Les résultats de l'étude :

L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer l'impact d'un traitement antiviral administré 72 heures après le début de l'éruption d'un zona sur l'incidence des DPZ.

### 72 heures, un délai arbitraire :

Que ce soit dans les articles publiés dans les bases de données ou dans d'autres sources, le délai pour administrer les antiviraux est de 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée. Ce délai semble avoir été choisi de façon empirique (20)(24)(25). Il est différent de la durée de la réplication virale et correspond davantage à l'intervalle entre le début de l'éruption cutanée, le diagnostic de Zona et l'inclusion des patients dans les différentes études. Ce critère d'inclusion apparaît dans la majorité des essais cliniques randomisés.

En pratique clinique, le diagnostic de Zona est fréquemment posé après ce délai. Beaucoup de patients, souvent âgés, ne constatent que tardivement l'éruption, notamment lorsque les prodromes sont discrets voire absents (18). Selon une étude japonaise, les patients estiment que les symptômes s'amélioreront rapidement et spontanément. Ce comportement conduirait à un retard dans le diagnostic (26).

### Un délai de survenue des DPZ variable :

Le délai de survenue de ces douleurs est variable d'une étude à l'autre (18). Pour certains auteurs, les DPZ apparaissent 30 jours après le début de l'éruption cutanée (27)(28). Il est habituel de retenir 3 mois (29) pour les DPZ, avec la distinction d'un état intermédiaire selon l'ordre chronologique d'apparition suivant : les douleurs aiguës (moins de 30 jours), les douleurs sub-aiguës (30 à 120 jours) et les douleurs chroniques, DPZ (plus de 120 jours) (30)(31).

Dans l'étude de Rabaud *et al.*, les DPZ sont les douleurs présentes ou apparues plus de 3 mois après le début de l'éruption. Pour Parruti *et al.*, elles sont considérées comme des douleurs continues, sans détermination de seuil. Ces derniers ont néanmoins utilisé deux définitions (à 1 mois et à 3 mois) pour faciliter la comparaison avec d'autres articles. On comprend alors la difficulté d'établir une incidence unique, d'autant plus qu'elle augmente avec l'âge (4).

## Evaluation de l'efficacité des antiviraux 72 heures APRES l'éruption :

La littérature reste peu fournie concernant l'impact des antiviraux sur les DPZ lorsqu'ils sont prescrits 72 heures après l'éruption. La revue de la littérature de Bruxelles *et al.* (18), confirme ce manque de données. Sur le plan méthodologique, les auteurs ne précisent pas le nombre d'études retenu pour la réalisation de cette revue de la littérature. Le diagramme de flux est également absent. Les auteurs discutent et synthétisent les articles portant sur l'efficacité des antiviraux à la phase aigüe et sur les douleurs chroniques, dans les conditions habituelles de prescription (moins de 72 heures). Les conclusions de Bruxelles *et al.* ainsi que celles d'une autre étude (32) étayaient les recommandations européennes de 2016 (14) concernant l'indication des antiviraux 72 heures après l'éruption.

Ces recommandations préconisent la prescription des antiviraux après ce délai tant que de nouvelles vésicules apparaissent chez les patients immunocompétents à risque de complications (Annexes 1 et 2). Mises en place par un comité d'expert, qui ne comprend par ailleurs, ni médecins généralistes ni praticiens français, ces recommandations n'explicitent pas l'impact de cette prescription (après 72 heures) sur les DPZ. En revanche, les auteurs reconnaissent l'absence de preuves solides concernant leur conduite à tenir dans cette situation et admettent que les antiviraux peuvent être prescrits chez les patients à faible risque de complications.

Parmi les études incluses, seuls Rasi *et al.* ont étudié cet impact comme critère de jugement principal. Quel que soit le moment d'évaluation, l'incidence des DPZ des patients qui reçoivent les antiviraux après 72 heures (G2) est toujours supérieure à celle des patients qui reçoivent le traitement avant 72 heures (G1). Aucune différence n'est significative (M1,  $p=0.61$  ; M3,  $p=0.73$  ; M12,  $p=0.89$ ). Les intervalles de confiance n'ont pas été indiqués. Dans cet essai, un traitement par aciclovir de courte durée (4 jours) est aussi efficace sur les douleurs aigües lorsqu'il est donné dans les 72 heures qu'après ce délai. Cette efficacité serait notable jusqu'à 3 semaines suivant le début de l'éruption. Il était préférable d'évaluer la durée du traitement habituellement recommandée (7 jours pour le valaciclovir). L'étude de Rasi *et al.* est la seule étude sélectionnée dont le « design » pouvait répondre au mieux à notre problématique. Il s'agissait d'un essai comparatif mais ouvert et sans randomisation, ce qui lui confère un niveau de preuve moindre. En outre, il est de faible puissance ( $n=152$ ).

Dans l'étude observationnelle de Scott *et al.*, seule la fréquence à M12 est détaillée. Parmi les 9% de patients présentant des DPZ, 91.6% ont plus de 50 ans dont 63% ont reçu un traitement dans les 72 heures suivant l'éruption cutanée. On en déduit que les 37% restant ont bénéficié d'un traitement après ce délai ou n'ont pas été traités. Aucune différence entre ces deux derniers groupes n'est faite. Les auteurs évoquent des différences non significatives entre l'incidence des DPZ des patients recevant des antiviraux avant et après 72 heures et ce, quel que soit le moment considéré. Seule la valeur  $p=0.33$  illustre ce résultat (différences non significatives), mais il n'est pas précisé à quelle incidence elle est relative (S6, M3, M6 ou M12). L'effectif de cette étude est faible pour mettre en évidence une différence significative. On ne peut donc conclure. Comme pour l'étude de Rabaud, les

auteurs ont reçu une subvention. Ce financement par le laboratoire GSK nous interroge sur la neutralité des auteurs.

Pour Rabaud *et al.*, la fréquence des DPZ à M3, M6, M12 est supérieure chez les patients avec un traitement pris dans les 72 heures (comparé au traitement pris par les patients après ce délai), mais ce résultat est non significatif. Aucune conclusion ne peut être faite. En revanche, les différences de fréquence à J15 et M1 sont significatives, avec des fréquences de DPZ supérieures chez les patients qui ont pris des antiviraux dans les 72 heures. La fréquence à J15 concerne la douleur aiguë. Les douleurs à M1 ne sont pas considérées par les auteurs comme des DPZ mais bien comme des douleurs aiguës. Or, comme expliqué précédemment, ces douleurs peuvent être considérées comme des DPZ dans d'autres études. Ce résultat serait donc significatif. Les DPZ seraient plus importantes chez le groupe de patients qui auraient reçu des antiviraux selon l'AMM. Ce résultat, inattendu selon les auteurs, serait lié à un diagnostic posé précocement, chez des patients avec un zona sévère et donc à haut risque de douleurs associées (aiguës ou DPZ). Les auteurs ne remettent pas en cause l'indication du traitement antiviral dans les 72 heures, malgré les résultats obtenus. L'interprétation des données et la relecture de l'étude ont été réalisées par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD. Devant ce soutien, l'objectivité des auteurs peut légitimement être remise en question.

Pour Kurokawa *et al.*, 28.7% des patients qui présentent des DPZ à M6 ont reçu des antiviraux 72 heures après l'éruption. Ce taux, supérieur à celui de la littérature (17%), serait non significatif selon les auteurs alors que ni de valeur « p » ni d'intervalle de confiance n'apparaissent dans l'étude. Le recrutement des patients atteints de zona a été effectué par des dermatologues et des anesthésistes en milieu hospitalier et non en ambulatoire. Ce processus d'inclusion ne reflète pas la prise en charge ambulatoire du zona par les médecins généralistes et peut constituer un biais de sélection. En outre, les auteurs de l'étude n'ont pas détaillé les effectifs des sous-groupes (avant et après 72 heures).

Dans l'étude de Parruti *et al.*, le groupe de patients bénéficiant d'antiviraux (n = 406) a été opposé à un groupe de patients non traités (n = 35), soit 1.8% de l'effectif total. Les effectifs des deux groupes étaient disproportionnés, néanmoins, la différence d'incidence pour les DPZ était significative à M1 et M1-M3. L'incidence à M1-M3 était de 30%, identique à celle retrouvée dans la littérature. Le délai d'administration du traitement n'était pas précisé (traitement initié tant que de nouvelles vésicules apparaissaient), alors que c'est précisément ce critère qui importait pour notre revue. En revanche, la significativité des résultats serait, selon les auteurs, un argument en faveur de l'efficacité des antiviraux quel que soit le délai de prescription. Cet argument, est la raison pour laquelle cette étude a été retenue. Il est, bien entendu, critiquable. On notera également qu'il s'agit du seul article inclus publié dans une revue avec un Impact Factor élevé (IF = 9.08). Les IF des autres revues étant inférieurs à 2.

Une étude observationnelle (32) de forte puissance, non retenue pour cette revue de la littérature, a été réalisée dans 26 pays. Dans cette étude, l'évaluation de l'incidence des DPZ était un critère de jugement secondaire. Néanmoins, elle ne montre pas de différence sur les DPZ à M6 entre un traitement donné avant ou après 72 heures. Ces résultats confirment l'étude de Wood *et al.*, (33) qui

préconisaient, dès 1998, la réalisation d'un essai de forte puissance afin de déterminer l'efficacité du traitement après ce délai. L'inclusion de cas de zona ophtalmiques avait exclu cette étude.

Toutes les études observationnelles ont été exposées au biais de suivi (lié aux perdus de vue). Par ailleurs, les effectifs sont faibles et donnent aux études un manque de puissance.

#### Antiviraux dans les 72 heures suivant l'éruption : une prévention des DPZ controversée :

La majorité des auteurs s'accorde à dire que les antiviraux, s'ils sont prescrits dans les premières heures, présentent une efficacité à la phase aiguë : baisse de la durée de l'éruption et baisse de l'intensité de la douleur. En revanche, l'avis du corps médical est plus partagé concernant l'efficacité de ce traitement sur les DPZ. Même utilisés selon les recommandations, les antiviraux ont une efficacité modérée. En effet, environ 20% des patients de plus de 50 ans présenteraient des DPZ à 6 mois (34). Par ailleurs, des études observationnelles ne montrent pas de baisse du risque de DPZ car les conditions « optimales » de prescription des antiviraux sont rarement remplies en pratique (18)(35)(27).

En 2014, une revue de la littérature (30), incluant des essais randomisés ouverts et en double aveugle a été réalisée pour La Cochrane. Elle évaluait l'efficacité des antiviraux (utilisés dans les 72 heures suivant l'éruption) sur la prévention des DPZ. Les auteurs concluaient à l'absence d'efficacité de l'aciclovir avec [RR=1.05 ; IC (0.87 - 1.27)] sur les DPZ à 6 mois. Cette étude confirme la conclusion d'une précédente revue réalisée en 2009 (35).

#### Mise en évidence de nouveaux facteurs de risque :

Cette revue de la littérature souligne l'importance des facteurs de risque dans la prise en charge thérapeutique du zona et dans la prévention des DPZ. Si des facteurs comme l'âge, la sévérité de l'éruption, la présence de prodromes ou l'intensité de la douleur aiguë, sont connus et non contestés (36), d'autres facteurs de risque émergent. Parruti *et al.* (22) ont montré qu'un antécédent de traumatisme dans la région de l'éruption pouvait induire des modifications physiques sur le plan neuronal et qui prédisposeraient à des DPZ plus intenses OR = 2.53 [p = 0.003 ; (1.37 - 4.65)]. Cette même étude a mis évidence, sur l'intervalle de temps 1 à 3 mois, une augmentation significative des DPZ liée au tabagisme (actif ou sevré). Ces résultats sont à confirmer car les facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte. La virémie à l'inclusion des cas incidents de zona est apparue comme étant un facteur de risque indépendant de DPZ, mais de manière non significative avant 6 mois. Plus la virémie est élevée à la phase aiguë et plus les DPZ seraient intenses (23).

## 2 La vaccination : une alternative aux antiviraux dans la prévention des DPZ ?

En diminuant l'incidence du zona, la vaccination par Zostavax® permettrait de diminuer celle des DPZ. Deux études clés ont été réalisées :

L'étude **SPS** (Shingles Prevention Study) (37) est un essai randomisé contrôlé en double aveugle, réalisé sur un effectif de 38546 patients. Les 2 groupes de patients (vaccinés par le Zostavax® versus placebo) ont été suivis pendant 3,1 ans. Cet essai a montré une diminution significative de 51.3% (IC 95 % [44.2 ; 57.6] ;  $p < 0.001$ ) de l'incidence du Zona et de 66.5% (IC 95 % [47.5 ; 79.2] ;  $p < 0.001$ ) concernant l'incidence des DPZ chez les patients âgés de 60 à 69 ans. Cette efficacité était moindre chez les patients de plus de 70 ans concernant le zona, mais identique dans les 2 catégories d'âge lorsqu'il s'agissait de la baisse de l'incidence des DPZ.

L'étude **LTPS** (Long Term Persistence Substudy) a suivi 6867 patients vaccinés issus de l'étude SPS pendant 7 à 11 ans. La baisse de l'incidence du zona était de 21.1% (IC 95 % [10.9 ; 30.4]) et de 35.4 % (IC 95 % [8.8 ; 55.8]) pour l'incidence des DPZ (cf. tableau 3 en annexe). Cette étude non randomisée a donc documenté une efficacité significative jusqu'à 8 ans en ce qui concerne la prévention du zona et jusqu'à 9 ans en ce qui concerne celle des DPZ. En revanche, on ne note pas de résultats significatifs au-delà de cette période.

L'efficacité protectrice du Zostavax® contre le zona diminue lorsque l'âge de vaccination augmente, et tend à s'annuler avec le temps. De ce fait, il existe un risque potentiel de 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 (Annexe 3).

Malgré les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique en 2013, la couverture vaccinale est très faible en France : inférieure à 5% (38). D'après une étude épidémiologique descriptive française, la perception d'une efficacité vaccinale insuffisante par les médecins généralistes, semble être le frein principal à cette vaccination. Ces résultats viennent étayer les conclusions d'études antérieures (39)(40). Le rapport coût/efficacité défavorable du vaccin et une population à risque (les immunodéprimés) non concernée par ce dernier, font partis des freins évoqués.

## 3 Les biais et limites de la revue de la littérature :

Cette revue de la littérature a été réalisée en interrogeant 3 bases de données. D'autres bases comme « WEB of SCIENCE » n'ont pas été utilisées. Les sources d'information étaient toutes anglophones. Aucune base francophone comme « PASCAL » n'a été étudiée. En revanche, les données extraites de la littérature grise étaient en langue française.

### Biais de sélection :

La sélection des articles a été faite par un seul investigateur. Il n'y a pas eu de deuxième lecture des études sélectionnées. Les articles qui traitaient des patients immunodéprimés ont été exclus par l'utilisation du mot clé « Immunocompromised ». Les références qui comprenaient un paragraphe sur l'immunodépression et un autre sur les antiviraux donnés après 72 heures, ont donc probablement été exclus. De même, les articles traitant du zona ophtalmique ont été exclus alors qu'ils pouvaient comporter des informations concernant les antiviraux utilisés après ce délai. Ces raisons peuvent constituer un biais de sélection.

### Biais de publication :

La revue de la littérature expose, de par sa méthodologie, au biais de publication. En effet, seuls les articles publiés ont été consultés. Ce biais a pu être compensé, en partie, par la consultation de la littérature grise (revues francophones *Prescrire* et *La Revue du Praticien*).

## CONCLUSION

Le Zona se complique dans 10 à 30% des cas par des Douleurs Post-Zostériennes. La prévention de ces douleurs par les antiviraux est controversée dans la littérature. Elle n'en demeure pas moins essentielle. En effet, les DPZ représentent un fardeau tant sur le plan individuel, lié à une altération de la qualité de vie des patients, souvent âgés, que sur le plan collectif, de par leurs coûts et les dépenses qu'elles génèrent.

L'AMM des antiviraux implique leur utilisation dans les 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée afin de prévenir les DPZ. Même utilisés en conditions optimales, le niveau de preuve est modéré voire faible. Par ailleurs, le diagnostic est fréquemment posé après ce délai, en pratique clinique.

La littérature reste peu fournie concernant l'évaluation d'un traitement antiviral, et de son impact sur les DPZ, lorsqu'il est donné 72 heures après le début de l'éruption. Néanmoins, cette revue de la littérature souligne l'importance des facteurs de risque de DPZ. Ils semblent davantage pertinents dans le choix d'un traitement antiviral que le seul délai après le début de la phase éruptive.

Un essai clinique contrôlé de forte puissance, permettrait d'évaluer l'efficacité des antiviraux sur les DPZ, avant et après 72 heures. De nouveaux facteurs de risque, comme le tabagisme, nécessitent des investigations complémentaires.

Les médecins généralistes semblent réticents vis à vis du vaccin Zostavax®. Si le laboratoire Merck a commercialisé un vaccin vivant atténué, le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK), quant à lui, a mis en place un vaccin inactivé. Ce dernier est sur le marché européen depuis le 21 mars 2018, mais ne devrait pas être disponible en France avant 2020. L'étude ZOE a montré une efficacité vaccinale significative sur l'incidence du zona mais aussi sur celle des DPZ. Cette efficacité semble stable dans le temps. Le vaccin était bien toléré chez les patients immunodéprimés. Ce nouveau vaccin séduira-t-il les médecins généralistes français.

**THESE SOUTENUE PAR Mme REDJAÏMIA-BENALIA Imen.**

## CONCLUSIONS

Le Zona se complique dans 10 à 30% des cas par des Douleurs Post-Zostériennes (DPZ). L'AMM des antiviraux implique leur utilisation dans les 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée afin de prévenir ces douleurs. En pratique clinique, le diagnostic est fréquemment posé après ce délai. La prévention des DPZ par les antiviraux est controversée dans la littérature. Même utilisés en condition optimale, le niveau de preuve est modéré voire faible.

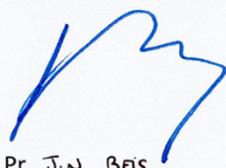
L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer l'efficacité des antiviraux sur l'incidence des DPZ, lorsqu'ils sont donnés 72 heures après le début de l'éruption. Elle ne concerne que l'adulte immunocompétent de plus de 50 ans.

Une équation de recherche a été établie à partir de termes MESH. L'interrogation des bases de données MEDLINE, SCIENCE DIRECT et La COCHRANE a permis de sélectionner 539 références. Selon les critères d'inclusion (adulte de plus de 50 ans et antiviraux donnés 72 heures après le début de l'éruption cutanée) et d'exclusion (zona ophtalmique et immunodéprimé), seules 6 études (1 essai contrôlé, 1 revue de la littérature et 4 études observationnelles) ont été retenues.

L'incidence était variable d'une étude à l'autre et les différences entre les groupes bénéficiant d'antiviraux avant et après 72 heures étaient non significatives. Cette revue de la littérature soulignait également l'importance des facteurs de risque de DPZ. L'âge, le terrain, la présence de prodromes, l'évolution de l'éruption ou encore ses caractéristiques, semblaient davantage étayer la prescription d'un traitement antiviral plutôt que le délai.

La littérature reste peu fournie concernant l'incidence des DPZ lorsque le traitement antiviral est donné 72 heures après l'éruption cutanée. D'autres études permettraient de préciser l'impact du traitement après ce délai et de réévaluer les recommandations. La vaccination semble être une alternative aux antiviraux dans la prévention des DPZ.

Le Président du jury,



Pr. J.-N. BÈS

Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 16 NOVEMBRE 2018  
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

## BIBLIOGRAPHIE

1. Piette J, Defechereux-Thibaut de Maisières P, Baudoux-Tebache L, Sadzot-Delvaux C, Rentier B. La régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona. MS Médecine Sci Rev Pap ISSN 0767-0974 1998 Vol 14 N° 5 P556-65 [Internet]. 1998; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1093>
2. Bilan Annuel 2017. Zona [Internet]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/document/4263>
3. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.
4. Lang P-O, Pautex S, Belmin J. Comment prendre en charge les douleurs zostériennes dans la population âgée ? Ann Gérontologie. juin 2010;3(2):79-88.
5. Mick G, Gallais J-L, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. Évaluation 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. /data/revues/03987620/v58i6/S0398762010004487/ [Internet]. 10 déc 2010; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/276062>
6. ROMARY X. Douleurs post-zostériennes et perte d'autonomie chez le sujet âgé. Revue systématique de la littérature. 2015.
7. HAS HA de S. Diagnostic par détection virale et/ou sérologie des infections à virus herpes simplex et varicelle-zona dans le cadre mère-enfant [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport\\_hvzv\\_me\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_hvzv_me_vd.pdf)
8. E-VIDAL.Version 3. Monographie Aciclovir [Internet]. Disponible sur: [evidal-vidal-fr.proxy-scd.u-bourgogne.fr](http://evidal-vidal-fr.proxy-scd.u-bourgogne.fr)
9. Centre de Références des Agents Tératogènes. Aciclovir [Internet]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=aciclovir>
10. HAS. Commission de la Transparence. Zelitrex. 2017.
11. HAS. Commission de la Transparence. Zovirax; Avis du 18/04/2018.
12. Haute Autorité de Santé. HAS. Commission de la transparence. Oravir [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14075\\_ORAVIR\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14075.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14075_ORAVIR_PIS_RI_Avis2_CT14075.pdf)
13. SPILF. 11<sup>e</sup> CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN THÉRAPEUTIQUE ANTI INFECTIEUSE. Médecine Mal Infect. 1998;(28):1-8.
14. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM,

et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1 janv 2017;31(1):20-9.

15. Recommandations VIDAL.Mise à jour du 23/08/2018 [Internet]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.proxy-scd.u-bourgogne.fr/recos/details/1473/zona/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.proxy-scd.u-bourgogne.fr/recos/details/1473/zona/prise_en_charge)

16. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1 janv 2017;31(1):20-9.

17. CISMef. Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales [Internet]. [cité 27 oct 2018]. Disponible sur: <https://crbm.chu-rouen.fr/querybuilder/>

18. Bruxelles J, Pinchinat S. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: review of international publications. *Med Mal Infect.* févr 2012;42(2):53-8.

19. Rasi A, Heshmatzade Behzadi A, Rabet M, Hassanloo J, Honarbakhsh Y, Dehghan N, et al. The efficacy of time-based short-course acyclovir therapy in treatment of post-herpetic pain. *J Infect Dev Ctries.* 24 nov 2010;4(11):754-60.

20. Rabaud C, Rogeaux O, Launay O, Strady C, Mann C, Chassany O, et al. Early antiviral treatment fails to completely prevent herpes-related pain. *Med Mal Infect.* déc 2013;43(11-12):461-6.

21. Kurokawa I, Kumano K, Murakawa K, Hyogo Prefectural PHN Study Group. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster. *J Int Med Res.* févr 2002;30(1):56-65.

22. Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, Polilli E, Sozio F, Consorte A, et al. Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. *BMC Med.* 11 oct 2010;8:58.

23. Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, Hawrami K, Gallagher WJ, Johnson R, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol.* 2003;70 Suppl 1:S24-30.

24. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2007;44(Supplement\_1):S1-26.

25. Schmader KE, Dworkin RH. Natural History and Treatment of Herpes Zoster. *J Pain.* janv 2008;9(1):3-9.

26. Miyachi M, Imafuku S. Relationship between prior knowledge about herpes zoster and the period from onset of the eruption to consultation in patients with herpes zoster. *J Dermatol.* oct 2016;43(10):1184-7.

27. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med.* oct 2000;9(9):863-9.
28. Lilie HM, Wassilew SW. The Role of Antivirals in the Management of Neuropathic Pain in the Older Patient with Herpes Zoster: *Drugs Aging.* 2003;20(8):561-70.
29. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2017;31(1):9-19.
30. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Neuromuscular Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 6 févr 2014 [cité 18 oct 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006866.pub3>
31. Dworkin R, Portenoy R. Proposed classification of herpes zoster pain. *The Lancet.* juin 1994;343(8913):1648.
32. Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, Mobacken H, Goh C, Walsh J, et al. Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valaciclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2000;14(1):23-33.
33. Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of Acute Herpes Zoster: Effect of Early (<48 h) versus Late (48–72 h) Therapy with Acyclovir and Valaciclovir on Prolonged Pain. *J Infect Dis.* nov 1998;178(s1):S81-4.
34. Schmader K. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* août 2007;23(3):615-32.
35. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2009;(2):CD006866.
36. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia: PAIN. *Janv 2016;157(1):30-54.*
37. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2 juin 2005;352(22):2271-84.
38. Lesaint J. Déterminants de l'attitude vaccinale contre le zona des médecins généralistes chez les patients de plus de 65 ans en France [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01760489/document>
39. Montag Schafer K, Reidt S. Assessment of Perceived Barriers to Herpes Zoster Vaccination among Geriatric Primary Care Providers. *Pharmacy.* 18 oct 2016;4(4):30.
40. Hurley LP. Barriers to the Use of Herpes Zoster Vaccine. *Ann Intern Med.* 4 mai 2010;152(9):555.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Recommandations du traitement antiviral 72 heures après le début de l'éruption :

Recommendation	
#23	<p><b>We suggest</b> initiating antiviral medication as early as possible, within 72 h after the onset of symptoms, or at a later time</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-as long as new vesicles appear in patients at risk of a complicated course or with manifest complications</li> <li>-in patients with signs of cutaneous, visceral or neurological dissemination</li> <li>-in the case of HZ ophthalmicus or HZ oticus</li> <li>-in all immunocompromised patients</li> </ul>
#24	<p><b>We suggest against</b> initiating an antiviral medication in patients who have 'uncomplicated' HZ (classical, unilateral thoracic or lumbar HZ in patients younger than 50 years of age, without signs of a complicated course) who present &gt;72 h after the onset of skin symptoms.</p>

### Annexe 2 : Facteurs de risque de complications du zona :

Risk factor		Increased risk of...
HZ of the head and / or neck area	HZ ophthalmicus	Intraocular involvement and complications <sup>49-51</sup> PHN <sup>76, 79</sup> Neurological involvement / sequelae <sup>87</sup>
	HZ oticus	Vestibulo-cochlear sequelae <sup>58</sup> Neurological involvement / sequelae <sup>87</sup>
	HZ in other facial or cervical dermatomes	Neurological involvement / sequelae <sup>87</sup>
HZ with moderate to severe prodromal or acute zoster-associated pain		PHN <sup>76, 79</sup>
HZ with severe rash and / or signs of cutaneous dissemination	Aberrant vesicles	PHN <sup>76, 79</sup>
	Hemorrhagic and / or necrotizing lesions	Cutaneous dissemination <sup>85</sup> Neurological involvement / sequelae <sup>82</sup>
	Involvement of the mucuous membranes	Visceral dissemination
	Multisegmental HZ	
Generalized HZ		
HZ with signs of involvement of the central nervous system		Neurological sequelae Complicated, fatal course
HZ with signs of visceral involvement		Complicated, fatal course
HZ in advanced age		PHN <sup>76, 77, 79</sup> Cutaneous dissemination <sup>77</sup> Neurological involvement / sequelae <sup>77, 82</sup>
HZ in immunocompromised patients (including cancer, haemopathies, HIV infected, solid organ and bone marrow transplant recipients, and other patients receiving immunosuppressive therapies)		Recurrent HZ <sup>75</sup> Atypical manifestation Cutaneous, neurological and / or visceral dissemination <sup>77, 82-85</sup> Persisting HZ / aciclovir resistant HZ <sup>88, 89</sup>
HZ in patients with severe predisposing skin diseases (e.g. atopic dermatitis)		Cutaneous dissemination

Annexe 3 : Synthèse des résultats d'efficacité des études SPS et LTPS :

Etude (type)	Population (Age moyen à l'inclusion)	Durée de l'étude (Délai post- vaccinal)	Effectifs		Efficacité*		
			ZOSTAVAX	Placebo	Score SDZ [IC 95%]	Incidence des DPZ [IC 95%]	Incidence du zona [IC 95%]
<b>ZEST</b> (phase III)	<b>50-59 ans</b> (54,8 ans)	2 ans (0 à 2 ans)	11 211	11 228			<b>70 %</b> [54 ; 81]
<b>SPS</b> (phase III)	<b>≥ 60 ans</b> (69,4 ans)	4,9 ans (0 à 4 ans)	19 270	19 276	<b>61 %</b> [51 ; 69]	<b>67 %</b> [48 ; 79]	<b>51 %</b> [44 ; 58]
<b>STPS</b> (suivi)	(73,3 ans)	2,2 ans (4 à 7 ans)	7 320	6 950	<b>50 %</b> [14 ; 71]	<b>60 %</b> [-10 ; 87]	<b>40 %</b> [18 ; 56]
<b>LTPS</b> (suivi)	(74,5 ans)	4,7 ans (7 à 10 ans)	6 867	-	<b>37 %</b> [27 ; 46]	<b>35 %</b> [9 ; 56]	<b>21 %</b> [11 ; 30]

**TITRE DE LA THESE : LA PRESCRIPTION D'ANTIVIRAUX CHEZ L'ADULTE IMMUNOCOMPÉTENT DE PLUS DE 50 ANS ET PLUS DE 72 HEURES APRÈS L'ÉRUPTION D'UN ZONA, PERMET-ELLE UNE DIMINUTION DES DOULEURS POST-ZOSTÉRIENNES ?**  
**Revue systématique de la littérature.**

**Auteur : Imen REDJAÏMIA-BENALIA**

Résumé :

**INTRODUCTION** : Le Zona se complique dans 10 à 30% des cas par des Douleurs Post-Zostériennes (DPZ). La prévention de ces douleurs par les antiviraux est controversée dans la littérature mais reste essentielle. L'AMM des antiviraux implique leur utilisation dans les 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée afin de prévenir ces douleurs. Même utilisés en conditions optimales, le niveau de preuve est modéré voire faible. En pratique clinique, le diagnostic est fréquemment posé après ce délai. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité des antiviraux sur l'incidence des DPZ, lorsqu'ils sont donnés 72 heures après le début de l'éruption.

**METHODE** : Une revue systématique de la littérature a été réalisée. Une équation de recherche a été établie afin d'interroger les bases de données MEDLINE, SCIENCES DIRECT et La COCHRANE. Les articles étaient sélectionnés selon les critères d'inclusion (adulte de plus de 50 ans et antiviraux donnés plus de 72 heures après l'éruption) et d'exclusion (zona ophtalmique, immunodépression).

**RESULTATS** : Sur 539 références, seules 6 études ont été retenues. L'incidence était variable d'une étude à l'autre et les différences entre les groupes bénéficiant d'antiviraux avant et après 72 heures étaient non significatives. Cette revue de la littérature soulignait également l'importance des facteurs de risque de DPZ. L'âge, le terrain, la présence de prodromes, l'évolution de l'éruption ou encore ses caractéristiques, semblaient davantage étayer la prescription d'un traitement antiviral plutôt que le délai.

**CONCLUSION** : La littérature reste peu fournie concernant l'incidence des DPZ lorsque les antiviraux sont donnés 72 heures après la phase éruptive. D'autres études permettraient de préciser l'impact du traitement sur les DPZ après ce délai et de réévaluer les recommandations. La vaccination contre le zona semble être une alternative aux antiviraux dans la prévention de ces douleurs.

**MOTS-CLES** : zona / 72h post éruption / antiviraux / prévention / douleurs post-zostériennes.