

I Revues générales

Actualités sur le zona et la varicelle

RÉSUMÉ : Le virus de la varicelle et du zona (VZV), un agent pathogène commun et ubiquitaire limité à l'homme, provoque une infection primaire (varicelle) suivie d'un état de latence dans les ganglions sensoriels. Le virus peut se réactiver, provoquant un zona et entraînant une morbidité importante. L'introduction de vaccins vivants atténués a provoqué la diminution de leur incidence. En plus de l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir, la brivudine et l'aménamévir pourraient ouvrir une nouvelle ère de la thérapie anti-VZV. Le chlorhydrate de valnivudine et le stéarate de valomaciclovir ainsi que plusieurs nouvelles molécules en phase avancée de développement sont potentiellement de bons candidats anti-VZV. La faible efficacité dans le contrôle et la prévention de la névralgie post-herpétique incite au développement de nouveaux médicaments anti-VZV.



M. MOKNI

Service de Dermatologie, Laboratoire de recherche
"Infections et santé publique" LR18SP01,
Hôpital La Rabta, TUNIS (Tunisie)

Le virus varicelle-zona (VZV) fait partie de la famille des Herpesviridae caractérisés par l'établissement d'une latence dans les neurones. Il est également connu sous le nom d'herpès virus humain 3 (HHV-3) et possède un génome d'ADN double brin de 125 kb. Le VZV est l'agent responsable de la varicelle, une maladie infantile courante. Comme tous les herpès virus, le VZV passe par un état de latence à vie après une infection primaire. Pendant la latence, l'ADN viral persiste dans les ganglions de la racine dorsale et les ganglions de la racine crânienne. La réactivation du VZV produit des lésions cutanées caractéristiques de zona, provoquant une morbidité importante mais rarement une mortalité [1].

L'étude de l'épidémiologie globale de l'infection au VZV montre des nombres globaux de cas incidents et de décès de 83 963 744 et 14 553, respectivement. Le taux d'incidence normalisé selon l'âge a légèrement augmenté partout dans le monde. Les groupes les plus jeunes (< 5 ans) et les plus âgés présentaient la morbidité la plus élevée. La région Asie-Pacifique présentait le taux d'incidence standardisé pour l'âge le plus élevé, tandis que l'Afrique subsaharienne présen-

tait le taux de mortalité et d'invalidité standardisé pour l'âge le plus élevé [2].

La varicelle se présente sous forme d'une éruption cutanée diffuse et fébrile composée typiquement de vésicules ombiliquées (**fig. 1**). Le zona se caractérise par une éruption cutanée vésiculeuse localisée dans une distribution unilatérale (**fig. 2**), mais limitée au territoire sensitif touché (topographie radiculaire dans le territoire du ganglion sensitif où



Fig. 1 : Varicelle.

■ Revues générales



Fig. 2 : Zona.

la réactivation du virus s'est produite ou dermatome), et est souvent associé à de sévères douleurs neuropathiques.

Le VZV est très infectant, il pénètre dans l'organisme par les voies respiratoires et se propage rapidement du tissu lymphoïde pharyngé aux lymphocytes T en circulation [3]. Après 10-21 jours, le virus arrive sur la peau, produisant l'éruption vésiculaire caractéristique de la varicelle. Chez la plupart des individus, l'infection par le VZV entraîne une immunité à vie. Au cours de la réactivation du VZV, le virus est transporté le long des microtubules à l'intérieur des axones sensoriels pour infecter les cellules épithéliales, généralement sans virémie. Cela donne une éruption cutanée dans le dermatome qui est le zona.

■ Caractéristiques cliniques de l'infection VZV

La varicelle est une primo-infection par le VZV. Elle survient généralement dans l'enfance et est habituellement bénigne mais des complications peuvent survenir chez les adultes et les patients immunodéprimés. Bien que la réactivation du VZV conduisant au zona puisse survenir à tout âge, l'incidence la plus élevée est observée chez les personnes âgées et chez les individus immunodéprimés (personnes atteintes du VIH/sida ou patients souffrant d'affections malignes, receveurs de greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques [CSH] ou personnes recevant une corticothérapie à forte dose).

Le zona touche jusqu'à 25 % des êtres humains au cours de leur vie, 50 % des personnes étant âgées de 80 ans ou plus [4]. Le zona est rarement une maladie grave mais il peut être associé à une douleur prolongée, connue sous le nom de névralgie post-zostérienne (NPZ). C'est une affection débilatante qui peut être très difficile à gérer, principalement chez les personnes âgées où la maladie a tendance à être plus grave [5, 6]. La NPZ est associée à une symptomatologie générale englobant la fatigue, l'anorexie, la perte de poids, la mobilité réduite, l'inactivité physique, les troubles du sommeil (en particulier l'insomnie), entraînant une perte de contact social.

Un zona ophtalmique se produit dans environ 10 à 15 % des cas lorsque le virus est réactivé dans la branche ophtalmique du nerf trijumeau [7]. C'est la localisation la plus sévère (fig. 3) avec des complications ophtalmiques dans environ la moitié des cas à type d'inflammations oculaires chroniques, de cécité et d'algies post-zostériennes débilatantes, une nécrose rétinienne aiguë (NRA) sévère et/ou une chorioretinite [8].

Comme d'autres herpès virus, le VZV est capable d'infecter le système nerveux central (SNC) et de provoquer une encéphalite. Environ 50 % des cas d'encéphalite à VZV surviennent chez des personnes

souffrant d'immunodépression. Les infections par le VZV chez les patients immunodéprimés peuvent avoir une présentation clinique inhabituelle avec une atteinte étendue (fig. 4) et des lésions cutanées hyperkératosiques [9, 10].

■ VZV et COVID

Des cas de co-infections à la COVID-19 et à VZV ont été rapportés. Les cas de zona ont augmenté pendant la pandémie de COVID-19, qui peut être attribuée à une lymphopénie résultant d'une altération de l'immunité à médiation cellulaire [11]. La lymphopénie est associée à l'infection par la COVID-19, où l'on a constaté une réduction significative du nombre de cellules T et un épuisement fonctionnel des cellules T survivantes [12].

Cette lymphopénie associée à la COVID-19 est due à des dommages directs au thymus et à la rate ou à la tempête de cytokines induite qui peut altérer les réponses antivirales. En outre, les corticostéroïdes sont utilisés pour traiter la COVID-19, ce qui peut également favoriser la réactivation du VZV. Par conséquent, la réactivation des herpèsvirus, en particulier du VZV, pourrait être une complication émergente de la COVID-19. Compte tenu de la pandémie de COVID-19 en cours, de



Fig. 3 : Zona ophtalmique.



Fig. 4 : Varicelle chez un enfant immunodéprimé.

son profil de sécurité favorable et de son efficacité élevée, le vaccin contre le zona devrait être recommandé pour toutes les personnes âgées et à haut risque. En outre, des agents anti-VZV plus puissants et plus sélectifs seraient importants pour traiter les présentations et complications inhabituelles du zona chez les personnes âgées atteintes de COVID-19.

Les vaccins COVID-19 récemment mis au point ont établi un profil de sécurité, mais certains individus présentent un large éventail d'effets indésirables. Récemment, une réactivation du virus varicelle-zona (VZV) a été observée après l'administration de différents vaccins COVID-19, bien que la causalité reste un sujet de débat [13].

Stratégies de vaccination et prophylaxie post-exposition

Varivax (le vaccin vivant atténué contre la varicelle de Merck Sharp & Dohme Corp.), qui est basé sur la souche atténuée Oka du VZV (vaccin Oka, vOka), a été homologué aux États-Unis en 1995 pour les enfants âgés de 12 à 18 mois. GlaxoSmithKline a également mis au point et lancé une préparation vivante de vOka (Varilrix) en 1998. Une recommandation pour un calendrier à 2 doses a été donnée en 2006 afin d'améliorer l'immunité contre le VZV. La préparation de vaccin hétérogène atténué vivant vOka est utilisée de manière systématique dans de nombreux pays du monde entier, ce qui a entraîné une baisse significative de l'incidence de la varicelle avec une diminution du risque de développer un zona [14].

Le vaccin contre la varicelle présente un très bon profil de sécurité. Moins de 5 % des personnes vaccinées peuvent développer une éruption papuleuse ou vésiculaire, généralement sur le site de l'injection, dans les 6 semaines suivant la vaccination. Les personnes vaccinées ont un risque minimal de transmettre le virus vOka aux personnes en contact.

Le vOka établit également une infection latente chez les personnes vaccinées et peut, dans de très rares cas, se réactiver et provoquer un zona. Le zona lié à la vaccination est moins fréquent et moins grave que celui dû au VZV sauvage et se manifeste toujours par un zona sur un dermatome. Comme pour la plupart des vaccins viraux vivants atténués, l'émergence de souches recombinantes de type sauvage peut se produire. Le VZV subit fréquemment des recombinaisons génétiques et les souches vaccinales ont déjà été trouvées en recombinaison avec le type sauvage [15].

Deux autres vaccins (Zostavax et Shingrix), actuellement disponibles, se sont révélés sûrs et immunogènes et ont réduit l'incidence du zona et des algies post-zostériennes. L'efficacité du vaccin vivant atténué (Zostavax) diminue avec l'âge de vaccination et son ancienneté. L'efficacité du vaccin recombinant contre le zona (Shingrix) reste plus élevée et semble diminuer plus lentement que celle du vaccin vivant atténué dans tous les groupes d'âge. Les deux vaccins sont bénéfiques chez les personnes âgées de 50 ans et plus, en particulier chez les personnes âgées de 65 à 79 ans. Chez les personnes immunodéprimées, y compris les patients atteints d'une infection VIH avancée, la vaccination contre la varicelle doit se faire exclusivement avec le vaccin recombinant du zona [16], le vaccin vivant atténué étant contre-indiqué par crainte d'une dissémination de la maladie induite par le vaccin.

Par ailleurs, la couverture vaccinale est encore assez limitée et la vaccination des enfants avec une couverture plus faible pourrait théoriquement modifier l'épidémiologie de la maladie, entraînant une augmentation du nombre de cas graves chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Varizig (Saol Therapeutics) est une préparation d'immunoglobulines VZV disponible pour la prophylaxie post-exposition de la varicelle chez

les personnes à haut risque de maladie grave qui n'ont pas d'immunité contre le VZV et qui ne sont pas éligibles au vaccin contre la varicelle. Les groupes à haut risque comprennent les personnes immunodéprimées (enfants et adultes), les nouveau-nés de mères ayant développé une varicelle juste avant ou peu après l'accouchement, les prématurés, les enfants de moins d'un an, les adultes sans preuve de varicelle et les femmes enceintes. La période pendant laquelle un patient peut recevoir Varizig après une exposition au VZV a été prolongée de 4 jours à 10 jours.

Traitement des maladies liées au VZV

Malgré la disponibilité d'un vaccin pour la prévention de la varicelle chez l'enfant et pour la prévention du zona chez l'adulte, les besoins en médicaments antiviraux restent importants. Certaines personnes de la catégorie des personnes âgées ne sont pas en mesure d'opposer une forte réponse au vaccin. Les médicaments homologués pour le traitement des maladies associées au VZV aux États-Unis sont l'aciclovir (ACV), son promédicament oral, le valaciclovir (VACV), et le famciclovir (FCV), le promédicament oral du penciclovir (PCV).

L'aciclovir est un inhibiteur puissant et sélectif du VZV, de l'HSV-1, de l'HSV-2 et du virus d'Epstein-Barr (EBV), avec une activité modeste contre le cytomégalo-virus humain (CMV). L'aciclovir et son promédicament le valaciclovir constituent la référence en matière de prophylaxie et de traitement des maladies associées au HSV et au VZV. L'aciclovir est converti en son monophosphate (ACV-MP) par la thymidine kinase (TK) virale, laquelle est ensuite phosphorylée par les kinases cellulaires en ACV-triphosphate (ACV-TP) qui est la forme active de l'aciclovir. L'aciclovir a une biodisponibilité orale limitée (15-30 %) et une solubilité limitée dans l'eau, ce qui nécessite des doses relativement impor-

Revue générale

POINTS FORTS

- Les infections par le VZV chez les patients immunodéprimés ont une atteinte étendue et des lésions cutanées hyperkératosiques.
- L'augmentation des cas de zona pendant la pandémie de COVID-19 est attribuée à une altération de l'immunité à médiation cellulaire.
- Compte tenu de la pandémie de COVID-19 en cours, le vaccin contre le zona devrait être recommandé pour toutes les personnes âgées et à haut risque.
- Chez les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes immunodéprimées, la vaccination contre la varicelle doit se faire exclusivement avec le vaccin recombinant du zona.
- La brivudine et l'aménamévir pourraient ouvrir une nouvelle ère de la thérapie anti-VZV.

tantes et une administration fréquente pour maintenir les niveaux plasmatiques de l'aciclovir suffisamment élevés pour obtenir une inhibition virale.

Le valaciclovir est un promédicament sûr et efficace (biodisponibilité orale de 54 %). Il est rapidement métabolisé pour donner de l'aciclovir et l'acide aminé essentiel L-valine [17] en raison d'une absorption intestinale médiée par un transporteur de peptides intestinaux humain hPEPT1, suivie d'une conversion rapide en aciclovir par hydrolyse de l'ester dans l'intestin grêle. Plusieurs études cliniques ont démontré que le valaciclovir a un profil de sécurité comparable à celui de l'aciclovir chez les patients atteints de zona. Le valaciclovir est devenu une meilleure option dans le traitement des infections par le VZV car il nécessite un schéma posologique moins important que l'aciclovir, ce qui contribue à une meilleure observance du traitement.

Le penciclovir ressemble à l'aciclovir par sa structure chimique, son mécanisme d'action et son spectre d'activité antivirale [18, 19]. Le penciclovir est très mal absorbé lorsqu'il est administré par voie orale. Le famciclovir a été ainsi développé comme promédicament oral, dont la biodisponibilité orale est de 77 %.

Le famciclovir est rapidement et largement absorbé et efficacement converti en penciclovir. Le famciclovir est bien toléré chez les patients et efficace contre le HSV-1 et le HSV-2 (à la fois pour le traitement et la suppression à long terme des infections récurrentes) et contre le VZV pour le traitement du zona.

La brivudine est autorisée pour le traitement du zona dans plusieurs pays en Europe. Cet analogue de la thymidine est un agent antiviral hautement sélectif actif contre le HSV-1 et VZV [20]. La brivudine est efficace dans le traitement du zona à la fois à court terme (formation de nouvelles lésions) et à long terme (prévention des algies post-zostériennes). Elle est aussi efficace que les autres médicaments anti-VZV que sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir.

Une étude rétrospective récente a comparé les efficacités du valaciclovir, du famciclovir et de la brivudine en termes de soulagement de la douleur chez les patients atteints de zona [21]. Les trois médicaments étaient efficaces pour traiter la douleur dans les cas de zona aigu, sans différence significative entre les patients atteints de zona léger et modéré. La réduction significative de l'intensité de la douleur a été observée dans plu-

sieurs cas le 3^e jour (groupe brivudine), au jour 7 (groupe famciclovir) et après 2-3 semaines (groupe valaciclovir). Aucun effet secondaire significatif n'a été observé dans aucun des groupes.

La brivudine pourrait donc être considérée comme un traitement de premier choix pour traiter les cas sévères de zona étant donné qu'elle est administrée une fois par jour et peut contrôler la douleur plus tôt. Un facteur limitant important de la brivudine est la contre-indication absolue de son association avec le 5-fluorouracile ou son promédicament oral la capécitabine car le produit de dégradation de la brivudine est un puissant inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase, enzyme responsable de la première étape du catabolisme des pyrimidines.

L'aménamévir est un inhibiteur de l'hélicase-primase (IHP) qui présente une activité puissante contre le VZV et le HSV. Astellas Pharma a initialement développé l'aménamévir pour le traitement de l'herpès génital et du zona. L'efficacité de l'aménamévir administré 2 fois par jour était comparable à celle de l'aciclovir administré 2 fois par jour (BID) pendant 3 jours. Astellas Pharma a interrompu le développement clinique de l'aménamévir en raison d'événements indésirables graves survenus pendant le traitement. Maruho Co., Ltd. (Kyoto, Japon) a repris le développement de l'aménamévir et a mené une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par le valaciclovir pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aménamévir chez les patients japonais atteints de zona qui reçoivent le médicament dans les 72 heures suivant le début de l'éruption [22]. Cette étude a montré que l'aménamévir 400 mg est efficace et bien toléré pour le traitement du zona chez les patients japonais immunocompétents, ce qui a conduit à l'approbation de l'aménamévir pour cette indication au Japon.

Le cidofovir, le premier nucléoside phosphonate acyclique (ANP) approuvé par

Revue générale

la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement intraveineux de la rétinite à cytomégalo-virus (CMV) chez les patients atteints du sida en 1996, est surtout utilisé hors AMM pour le traitement intraveineux ou topique d'infections graves causées par divers virus à ADN, y compris divers herpèsvirus autres que le CMV, les virus du polyome, de l'adénovirus, de la variole (virus du *Molluscum contagiosum* et virus de l'orfraie) et les papillomavirus humains (HPV). Dans le cas du VZV, le médicament est utilisé hors AMM pour le traitement des infections résistantes à l'aciclovir et/ou au foscarnet.

Les agents antiviraux auront toujours un rôle à jouer dans le traitement des maladies associées au VZV. Un grand pourcentage de la population à risque de zona ne reçoit pas le vaccin. Les médicaments antiviraux actuellement approuvés par la FDA, y compris l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir, sont peu efficaces dans le contrôle de la douleur chez les patients atteints de zona et une proportion significative de ces patients (~20-40 %) développe une NPZ.

De nouvelles chimiothérapies antivirales avec un mode d'action différent de celui des médicaments anti-VZV actuellement disponibles sont nécessaires pour le traitement des souches résistantes au valaciclovir chez l'hôte immunodéprimé. En outre, des composés ayant une meilleure activité que les médicaments actuellement approuvés seront extrêmement utiles s'ils sont capables de raccourcir le temps nécessaire à la formation de croûtes sur l'éruption du zona, le temps nécessaire à la résolution complète de la douleur et la prévention des NPZ.

De nouvelles chimiothérapies antivirales dotées d'un mécanisme d'action différent sont en développement pour la prise en charge du zona, notamment le chlorhydrate de valnéciclovir (promédicament de l'aménéciclovir) et le stéarate valoméciclovir (le promédicament de l'oméciclovir). Les résultats obtenus ont indiqué que ces médicaments sont

efficaces et bien tolérés avec un schéma thérapeutique à une prise par jour dans le traitement du zona. D'autres études sont nécessaires pour prouver un avantage de ces médicaments par rapport au traitement de référence, le valaciclovir.

Le développement de nouveaux médicaments ayant une cible différente contre le VZV serait utile pour gérer les souches résistantes à l'aciclovir.

BIBLIOGRAPHIE

1. BREUER J, WHITLEY R. Varicella zoster virus: Natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes*, 2007;14:25-29.
2. HUANG J, WU Y, WANG M *et al.* The global disease burden of varicella-zoster virus infection from 1990 to 2019. *J Med Virol*, 2022, 94:2736-2746.
3. GERSHON AA, GERSHON MD, BREUER J *et al.* Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol*, 2010;48:S2-S7.
4. JOHNSON RW, McELHANEY J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract*, 2009;63:1386-1391.
5. OPSTELTEN W, McELHANEY J, WEINBERGER B *et al.* The impact of varicella zoster virus: Chronic pain. *J Clin Virol*, 2010;48:S8-S13.
6. McELHANEY JE. Herpes zoster: A common disease that can have a devastating impact on patients' quality of life. *Expert Rev Vaccines*, 2010;9 (3 Suppl):27-30.
7. DAVIS AR, SHEPPARD J. Herpes Zoster Ophthalmicus Review and Prevention. *Eye Contact Lens*, 2019;45:286-291.
8. KEDAR S, JAYAGOPAL LN, BERGER JR. Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. *J Neuroophthalmol*, 2019;39:220-231.
9. WAUTERS O, LEBAS E, NIKKELS AF. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:e217-e227.
10. JOHNSON RW, PASQUIN AMJ, BIJL M *et al.* Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*, 2015;3:109-120.
11. MAIA CMF, MARQUES NP, DE LUCENA EHG *et al.* Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*, 2021;104:732-733.
12. DIAO B, WANG C, TAN Y *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020;11:827.
13. KATSIKAS TRIANTAFYLIDIS K, GIANNOS P, MIAN IT *et al.* Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines (Basel)*, 2021; 9:1013.
14. BAXTER R, RAY P, TRAN TN *et al.* Long-term effectiveness of varicella vaccine: A 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics*, 2013;131:e1389-e1396.
15. NORBERG P, DEPLEDGE DP, KUNDU S *et al.* Recombination of Globally Circulating Varicella-Zoster Virus. *J Virol*, 2015; 89:7133-7146.
16. BASTIDAS A, DELA SERNA J, ELIDRISI Met al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;322:123-133.
17. PERRY CM, FAULDS D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs*, 1996;52:754-772.
18. PERRY CM, WAGSTAFF AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs*, 1995;50:396-415.
19. HODGE VRA, SUTTON D, BOYD MR *et al.* Selection of an oral prodrug (BRL 42810; famciclovir) for the antiherpesvirus agent BRL 39123 (9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine; penciclovir). *Antimicrob Agents Chemother*, 1989;33:1765-1773.
20. DE CLERCQ E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol*, 2004;68:2301-2315.
21. YALDIZ M, SOLAK B, KARA RO *et al.* Comparison of Famciclovir, Valaciclovir, and Brivudine Treatments in Adult Immunocompetent Patients with Herpes Zoster. *Am J Ther*, 2018; 25:e626-e634.
22. KAWASHIMA M, NEMOTO O, HONDA M *et al.* Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J Dermatol*, 2017;44:1219-1227.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.