

## Un vaccin pour prévenir le zona et les douleurs postzostériennes chez les personnes âgées

Émeline Blondel, Louise Mallet

**Titre de l'article :** A vaccine to prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84

**Auteurs :** The Members of the Shingles Prevention Study Group (Members of the Executive committee, department of Veterans affairs [VA] Cooperative study). (Oxman and colleagues)

**Commanditaires :** Merck et Co, Inc

**Objectif de l'étude :** Évaluer l'efficacité d'une vaccination par dose unique sur la fréquence et l'impact du zona ainsi que la fréquence des douleurs postzostériennes chez des patients immunocompétents de plus de 60 ans, n'ayant jamais souffert antérieurement de zona. Le vaccin en investigation dans cette étude est un vaccin vivant atténué du virus varicelle-zona. La formulation du vaccin utilisée dans l'essai est la souche atténuée Oka/Merck zona vivant.

**Cadre de l'étude :** L'étude s'est déroulée dans 22 établissements aux États-Unis. La randomisation a été effectuée entre novembre 1998 et septembre 2001. La durée médiane de suivi a été de 3,1 ans.

**Devis :** Essai clinique multicentrique randomisé, en double insu contre placebo, avec intention de traiter.

**Patients :** Les patients admissibles à l'étude étaient des hommes et des femmes âgés de 60 ans au minimum, ayant eu une primo-infection du virus varicelle-zona (VZV) manifestée par la varicelle et résidant aux États-Unis depuis au moins 30 ans. Les patients inclus dans l'étude ont fourni un consentement écrit.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : patients immunodéprimés à la suite d'une maladie ou d'une thérapie, patients ayant déjà développé un zona, patients ayant déjà reçu un vaccin contre la varicelle, patients ayant développé une hypersensibilité lors de l'injection du vaccin ou du placebo, patients transfusés dans les trois mois précédant la randomisation, patients ayant reçu un vaccin vivant dans les trois mois précédant la randomisation ou ayant reçu un vaccin inactivé dans les deux semaines précédant la randomisation, patient ayant reçu une thérapie antivirale.

**Interventions :** Les patients admissibles ont été randomisés et ont reçu, dans un centre de suivi qui leur était affilié, soit une injection sous-cutanée de 0,5 ml du vaccin vivant atténué à VZV Oka/Merck en cours d'investigation, soit une injection de 0,5 ml du placebo dans des conditions de double aveugle. Lors de l'inclusion, les patients ont reçu des renseignements concernant les signes et les symptômes du zona, et on leur a demandé de contacter d'urgence leur centre de suivi le plus proche, dès qu'ils suspectaient une manifestation du zona. La virulence médiane estimée du vaccin était de 24 600 PFU (unités formant plaques).

Chaque mois, les sujets inclus dans le protocole contactaient un centre d'appel téléphonique automatique et répondaient à une série de questions posées par une boîte vocale interactive. Lorsque les réponses laissaient supposer un cas de zona, le centre investigateur, averti par fax, entrait en contact directement avec le sujet et organisait une consultation.

Les sujets, pour lesquels on suspectait un cas de zona (à la suite d'une évaluation effectuée par les médecins du centre d'étude) recevaient alors, en accord avec les recommandations sur le traitement d'un zona en phase aiguë : un traitement antiviral par famciclovir, un agent antiviral pour réduire la durée d'infection ainsi que l'incidence et la durée des douleurs post-zostériennes et un traitement antalgique non spécifié dans le protocole.

La douleur et le malaise liés au zona étaient mesurés par différents questionnaires qui confirmaient leurs conséquences sur les activités quotidiennes, la qualité de vie et l'état général du patient. Les caractéristiques cliniques

---

*Émeline Blondel, D. Pharm., est interne en pharmacie au Département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Grenoble en France*

*Louise Mallet, B.Sc. Pharm., Pharm.D., CGP, est professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill*

des manifestations du zona étaient aussi mesurées. Ces différentes mesures étaient effectuées pendant une période d'au moins 182 jours suivant la survenue du cas potentiel de zona.

Un algorithme incorporait les résultats de recherche du virus par plusieurs techniques, incluant la biologie moléculaire et la culture virale ; une évaluation par un groupe d'experts permettait de confirmer ou d'infirmer chaque cas de zona initialement classé comme suspect.

Le critère de jugement principal étudié était l'impact global de la douleur zostérienne défini comme la gravité et la durée de la douleur associées au zona et le désagrément que le patient en éprouverait. Ainsi, pour chaque cas confirmé de zona, un score, calculé à la suite des réponses données à la *Zoster Brief Pain Inventory*, était attribué (un score élevé était corrélé à un fort retentissement de la maladie sur la qualité de vie et sur l'état fonctionnel du patient).

Le critère d'efficacité secondaire étudié était l'incidence des douleurs postzostériennes, définie par une douleur cotée 3 sur une échelle allant de 0 à 10 (10 étant la douleur maximale imaginable).

**Résultats :** Parmi les 38 546 patients randomisés (19 270 dans le groupe vaccin et 19 276 dans le groupe placebo), la moyenne d'âge était de 69 ans. La majorité des sujets, lors de l'inclusion, ne présentaient pas de pathologie entravant leur activité. Quarante-vingt-quinze pour cent (95 %) des sujets inclus dans l'essai clinique ont activement suivi le protocole d'étude en répondant régulièrement au questionnaire téléphonique.

Parmi les rashes cutanés susceptibles d'être une manifestation du zona et déclarés par les sujets, 1 308 cas ont été considérés suspects et ont été évalués selon le protocole. Finalement, le diagnostic de zona a été posé dans 957 cas, soit 315 cas dans le groupe vaccin et 642 cas dans le groupe placebo). L'analyse par *Polymérase Chain Reaction* des cas révélait la présence du VZV (et non la présence de l'ADN du virus de la formulation de la souche Oka Merck zona vivant) dans plus de 93 % des cas ; l'administration d'antiviraux et d'antalgiques aux sujets déclarant un zona a été similaire dans les deux groupes.

Le score des échelles évaluant l'impact global de la douleur a été significativement plus faible chez les sujets vaccinés (moyenne pondérée de la valeur du score à 2,21 dans le groupe vacciné contre 5,68 dans le groupe placebo, score sur une échelle de 0 à 10).

L'incidence des douleurs postzostériennes est significativement plus faible chez les sujets vaccinés ; parmi les 107 cas déclarés de douleur postzostérienne, l'incidence dans le groupe vacciné est de 27 cas, tandis qu'elle est de 80 cas dans le groupe placebo, ce qui montre une réduction relative de 66,5 % (95 % IC ; 47,56-79,2 ;  $p < 0,001$ ) de l'incidence des douleurs postzostériennes dans le groupe vacciné comparé au groupe placebo. L'incidence du zona

était significativement différente dans les deux groupes pendant la période de suivi de trois ans. En effet, il y a eu 642 cas de zona dans le groupe placebo comparé à 315 cas dans le groupe vacciné, le vaccin réduisant de manière significative l'incidence du zona de 51,3 % (95 % IC ; 44,2-57,6 ;  $p < 0,001$ ).

La durée de la douleur postzostérienne et du désagrément qui lui est associé était significativement plus courte dans le groupe vacciné, 21 jours, contre 24 jours dans le groupe placebo ( $p = 0,03$ ). L'impact global de la douleur (sévérité et durée de la douleur associées au zona et désagrément pour le patient) a également été réduit significativement dans le groupe vacciné, lequel a montré une réduction relative de 61 % (95 % IC ; 51,1-69,1 ;  $p < 0,001$ ) au niveau de ce critère comparé au groupe placebo.

Tous les effets indésirables survenus dans les 42 jours après la vaccination ont été enregistrés, et les résultats ont montré que le nombre et la nature des effets indésirables sérieux étaient similaires dans les groupes vaccinés et placebos. Une analyse de tolérance spécifique (recrutement de 300 sujets dans les 22 sites d'investigation), observant les effets indésirables dans les 42 jours suivant la vaccination, a montré une proportion plus importante de réactions au site d'injection dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo (48,3 % contre 16,6 %,  $p < 0,08$ ). Les réactions au site d'injection étaient un érythème, une douleur, une tuméfaction.

## Commentaires

Le zona est causé par la réactivation d'un VZV latent, qui est à l'origine de la varicelle. Étant donné que l'immunité au virus varicelle zona s'affaiblit avec l'âge, le virus réactivé peut endommager les nerfs sensoriels, provoquant des douleurs<sup>1-4</sup>. Le virus évolue ensuite vers une éruption vésiculeuse de zona. La complication la plus fréquente du zona est connue sous le nom de « douleur postzostérienne ou névralgie postherpétique », qui est une douleur neurologique retardée, souvent débilitante, pouvant durer des mois, voire des années. La prévalence et la sévérité de cette douleur postzostérienne augmentent avec l'âge<sup>5,6</sup>.

Le vieillissement de la population, en particulier celle de plus de 85 ans, et une utilisation de la vaccination contre la varicelle vont certainement modifier la donne en ce qui concerne le zona et ses conséquences. L'utilisation d'un vaccin efficace et sans danger pourrait s'avérer un atout conséquent.

Dans cette étude, l'efficacité d'un vaccin afin de diminuer la fréquence du zona et les douleurs postzostériennes chez des personnes âgées de plus de 60 ans a été démontrée. Le profil de sécurité de la vaccination a également été prouvé. Les personnes qui bénéficieraient le plus de la réduction de l'incidence du zona sont les personnes âgées de 60 à 69 ans ; cette réduction était moins importante chez les sujets âgés de 70 ans (réduction de 37,6 versus

## Grille d'évaluation critique

### Les résultats sont-ils valables?

|   |  |
|---|--|
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?  | OUI  |
| Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été complété ? | OUI le nombre de patients perdus lors du suivi est faible et similaire dans les 2 groupes (0,3 %).   |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?                   | OUI  |
| Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?   | OUI. L'étude a été réalisée en double aveugle, et même si l'aspect extérieur du vaccin était différent de celui du placebo, les techniciens qui réalisaient l'injection n'avaient aucune relation avec le patient et aucun lien avec le déroulement de l'étude.  |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?  | OUI. Pour obtenir un groupe homogène de patients selon leur âge, au moment de la randomisation, on a même réalisé une première répartition de façon à obtenir, dans le groupe placebo et le groupe vacciné, le même nombre de patients âgés, d'une part, entre 60 et 69 ans et, d'autre part, de 70 ans au minimum.                                    |
| Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?   | OUI, les patients ont continué à prendre leurs autres médicaments, et dans les cas de confirmation de zona, un traitement par antiviral et antalgique a été administré aux patients. Aucune différence significative entre les 2 groupes concernant ce traitement n'est noté. Aucun détail n'est mentionné concernant les posologies de ce traitement. |

### Quels sont les résultats ?

|   |  |
|---|--|
| Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? | L'incidence annuelle du zona varie de 2,2 à 3,4 cas pour 1000 adultes et elle augmente avec l'âge. Environ 50 % d'adultes de plus de 60 ans atteints du zona développent des douleurs postzostériennes, et cette incidence augmente à environ 75 % chez les adultes de plus de 70 ans. Le traitement des douleurs postzostériennes est difficile, et le vaccin s'est montré efficace dans la réduction de l'incidence de cette forme de douleur neurologique retardée. |
| Quelle est la précision de l'effet évalué ?     | Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.   |

### Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques ?

|   |  |
|---|--|
| Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?            | OUI. Les résultats peuvent être appliqués à une population gériatrique.  |
| Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés ? | OUI, l'impact clinique sur la fréquence et l'impact du zona ainsi que la fréquence des douleurs postzostériennes chez des patients immunocompétents de plus de 60 ans ont été évalués. |
| Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ?          | OUI quant à l'efficacité, car le vaccin réduit de moitié l'incidence du zona et de 2/3 celle des douleurs zostériennes.  |

63,9 %). Le vaccin a également permis de diminuer de façon significative l'incidence des douleurs postzostériennes, surtout chez les personnes de plus de 70 ans<sup>7</sup>.

Certaines questions demeurent cependant sans réponse. La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas encore connue. Il n'existe pas de démonstration d'une corrélation entre l'immunité sérique obtenue et la protection clinique. Le vaccin disponible présentement est congelé, ce qui peut rendre son utilisation difficile en pratique. De plus, la durée de protection efficace apportée par la vaccination contre le VZV et la fréquence des *boosters* à utiliser

ultérieurement restent à déterminer. L'impact préventif d'une vaccination antizona chez les patients immuno-déprimés reste encore à évaluer.

### Conclusion

Les résultats rapportés avec le vaccin antizona demeurent intéressants. Le vaccin a été approuvé aux États-Unis ; il sera disponible au Canada dans les prochaines années. On ignore présentement si la vaccination en masse contre la varicelle ne va pas augmenter l'incidence et la gravité du zona. Dans les prochaines années,

la majorité des Canadiens adultes auront été vaccinés contre la varicelle durant leur enfance.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet

Professeur titulaire de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

C.P. 6128, Succursale Centre Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone: 514 343-7002

Télécopieur : 514 343-6120

Courriel : [louise.mallet@umontreal.ca](mailto:louise.mallet@umontreal.ca)

## Références

1. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;357:340-6.
2. Mounsey AL, Matthew LG, Salwson DC. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2005;72:1075-80.
3. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005;352:2266-7.
4. Strankus S, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000;61:2437-44.
5. Gildea DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et coll. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-45.
6. Kost R, Straus S. Postherpetic neuralgia- pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
7. Oxman M, Levin M, Johnson G, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et coll. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.