



## Zona ophtalmique : traiter et prévenir

Marc Labetoulle

**L**es différents articles de ce numéro spécial des Cahiers d'Ophthalmologie, montrent à quel point le zona ophtalmique est une pathologie qui peut être sévère. Rappelons, pour mémoire, que le risque au cours d'une vie de présenter un zona, toutes localisations confondues est d'environ 25%, ce qui porte le risque de zona ophtalmique à environ 4%. Si aucune solution réellement préventive n'est mise en place, il est même probable que ce risque ne fasse que croître dans l'avenir compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie.

### Points clés

- Le zona ophtalmique devient une maladie de plus en plus fréquente avec le vieillissement de la population.
- Les conséquences peuvent être sévère en matière de complications oculaires, mais aussi de douleurs chroniques et de perte de la qualité de vie et/ou de capacités fonctionnelles globales.
- Le traitement médical est une urgence médicale, car sa mise en place précoce permet de réduire la fréquence des complications.
- L'avènement d'un vaccin permet d'envisager dans l'avenir une réduction importante de la morbidité liée au zona.

Un patient encore indemne de zona à 80 ans présente un risque de 50% d'en développer un dans les années restantes de sa vie. Le zona ophtalmique n'est pas seulement fréquent, il est surtout potentiellement sévère pour l'œil : en l'absence de traitement adapté, près de un patient sur deux présente des complications oculaires au moment de l'éruption cutanée, ou dans les semaines qui la suivent. Les complications oculaires sont d'autant plus fréquentes qu'un signe de Hutchinson est observé (présence de vésicules sur l'aile du nez). Dans ce cas, le risque d'inflammation intra-oculaire est multiplié par trois, et celui d'une perte de sensibilité cornéenne multiplié par quatre. Et, comme pour ajouter encore une statistique désagréable, on sait maintenant qu'une fois le zona traité,

des douleurs post-zostériennes (DPZ) peuvent survenir dans un cas sur quatre, de même que des récurrences inflammatoires oculaires (risque de 5% dans la première année, 8% à deux ans et 24% des cas à cinq ans), avec en outre un risque de récurrence de zona de l'ordre de 6% à huit ans.

Tous ces chiffres montrent à quel point il est impératif de connaître la prise en charge des complications oculaires lors de la phase aiguë, mais aussi les mesures préventives, à la fois contre les DPZ et contre le zona lui-même, puisqu'un vaccin est désormais disponible.

### Les mesures curatives du zona ophtalmique et de ses complications

Le traitement du zona ophtalmique est une urgence médicale, d'autant plus que l'AMM (autorisation de mise sur le marché) des antiviraux disponibles sur le marché précise qu'ils doivent être prescrits dans les trois jours après l'apparition des vésicules cutanées, typiques de la maladie.

#### Les antiviraux en première ligne

Le premier antiviral ayant fait la preuve de son efficacité, a été l'aciclovir (Zovirax). La publication dirigée par Tanh Huang Xuan en 1992 montrait que la prise en orale de 4000mg d'aciclovir (en cinq prises réparties sur 24h) pendant une durée de sept jours, permettait de réduire la fréquence des inflammations oculaires (kératites épithéliales ou stromales, sclérites et épisclérites, voire uvéites) d'un facteur deux (29% versus 50%). Dans cette étude, le traitement était débuté dans les 72 heures après la première éruption, ce qui a d'ailleurs contribué au libellé de l'AMM actuelle. Une dizaine d'années plus tard, une autre étude a montré l'intérêt de l'aciclovir pour

Service d'ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, APHP, Université Paris Sud ; Département de virologie, Institute for integrative biology of the cell (I2BC), CNRS Gif-sur-Yvette, France

## Zona ophtalmique

réduire le risque de baisse d'acuité visuelle à long terme, l'incidence de complications palpébrales (2,1% contre 8,9% en l'absence de traitement) et enfin le risque d'hypoesthésie cornéenne, dont le risque ultime est l'apparition d'une kératite neurotrophique. La posologie de l'aciclovir doit évidemment être adaptée à la fonction rénale, selon les modalités parfaitement décrites dans le dictionnaire Vidal. En outre, il n'est pas adapté chez le patient immunodéprimé car le risque de complications intraoculaires est trop important sur ce terrain, on préfère alors la voie intraveineuse.

L'arrivée du valaciclovir (Zelitrex) a encore permis d'améliorer le pronostic des patients ayant un zona ophtalmique. Joseph Colin et ses collaborateurs ont montré en 2000 que la posologie quotidienne de 3000mg (en trois prises) pendant sept jours est plus efficace que l'aciclovir sur la réduction des douleurs et des complications inflammatoires post-zostériennes. L'intérêt de cette molécule est sa biodisponibilité (environ 50% de la dose orale passe dans le sang contre 10 à 20% pour l'aciclovir). Rappelons à cet égard que le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir : c'est finalement cette molécule qui passe donc dans le sang, mais avec une efficacité supérieure. Toutefois, un traitement *per os* de valaciclovir, même aux doses maximales autorisées, ne permet pas d'obtenir une concentration sanguine équivalente à celle d'une perfusion intraveineuse d'aciclovir. Il ne peut donc remplacer ce traitement d'exception dans les situations où il est exigé (immunodépression marquée).

La troisième molécule proposée en France dans le zona ophtalmique est le famciclovir (Oravir). Il s'agit là encore d'une prodrogue, puisque c'est du penciclovir qui passe finalement dans le sang. L'AMM en France est de 1500mg par jour en trois prises, avec une efficacité supérieure à celle de l'aciclovir sur les douleurs et les complications inflammatoires. La demi-vie du penciclovir est largement supérieure à celle de l'aciclovir (7h versus 1h), ce qui explique que, d'après certaines études, une posologie de 750mg en une seule prise par jour serait au moins équivalente au traitement classique par aciclovir (800mg x 5). Ce mode de prescription ne rentre toutefois pas dans le cadre de l'AMM française. L'Oravir est une très bonne alternative au Zelitrex, compte tenu de toutes ces données, mais aucune étude robuste n'a tenté de comparer ces deux molécules.

Dans tous les cas, le respect des délais de prescription (moins de trois jours après le début d'éruption cutanée) est important pour le bien du patient, mais si ce dernier ne consulte que tardivement, il est très probable

qu'il vaille mieux encore traiter un peu tard que pas du tout. Une étude rétrospective a d'ailleurs montré que les patients avec complications sévères du zona ophtalmique étaient statistiquement traités plus tard que les patients sans complication. Quant à la durée maximale du traitement, elle reste de sept jours car deux études n'ont pas montré de bénéfice d'une durée plus longue.

### Les mesures associées, tout aussi indispensables

Le traitement du zona ophtalmique ne s'arrête pas à la prescription des antiviraux. Il faut bien évidemment suivre ces patients de façon régulière de manière à détecter toutes les complications oculaires possibles, y compris celles des tissus internes (iritis, voire rétinite). En cas de complication oculaire sévère, la composante inflammatoire ne doit pas être sous-estimée sous prétexte qu'on a prescrit des antiviraux. Le virus varicelle-zona est en effet très pourvoyeur de réactions immunitaires majeures, qui elles-mêmes induisent des dégâts tissulaires. Dans ces cas, lorsque le traitement antiviral a été institué depuis un temps suffisamment long (en pratique 24 à 48h), il est licite d'introduire des corticoïdes, par voie topique si l'inflammation concerne le segment antérieur de l'œil, ou par voie générale si l'inflammation est postérieure ou très sévère. Par ailleurs, les corticoïdes peuvent aussi être utilisés en période aiguë dans les formes hyperalgiques de zona, car ils réduisent les douleurs, accélèrent la cicatrisation et améliorent la qualité de vie. Ils n'ont cependant pas d'efficacité préventive sur les DPZ.

Ces dernières doivent être gardées à l'esprit du médecin dès la phase aiguë, afin de mieux les prévenir. On sait qu'elles surviennent d'autant plus fréquemment que le patient est âgé, immunodéprimé ou présente justement des douleurs très importantes à la phase aiguë. Il est évidemment légitime et même indispensable de donner des antalgiques en période éruptive si les douleurs sont importantes (antalgiques de niveau 1 ou 2, voire de niveau 3) et, au moindre doute, de recourir à un spécialiste de la douleur (il existe des centres anti-douleurs dans la plupart des hôpitaux généraux ou CHU des grandes villes). Par définition, on parle de DPZ lorsque les douleurs persistent plus de 90 jours après l'éruption. Elles apparaissent après environ 25% des zonas. Là encore, un traitement adapté est indispensable. Il s'agit toutefois d'une affaire de spécialiste, au mieux prise en charge par un médecin de centre anti-douleurs. Selon le type des douleurs (continues, allodynies, paroxystiques...), diverses molécules peuvent être utilisées parmi lesquelles des antidépresseurs sérotoninergiques, des neuroleptiques, des anti-convulsivants, ainsi que les méthodes non médicamenteuses comme la contre-stimulation.

## Les mesures préventives du zona ophtalmique et de ses complications

Deux phénomènes peuvent être prévenus, au moins partiellement : les DPZ et le zona lui-même... Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le facteur de risque des DPZ le plus accessible est l'intensité des douleurs à la phase aiguë. Il est donc logique de tout mettre en place pour limiter leur intensité, en espérant réduire l'effet « mémoire » des mécanismes neurologiques algogènes.

Mais la meilleure façon de ne pas souffrir de DPZ est encore de ne pas avoir de zona du tout ! Le traitement préventif du zona est probablement la voie d'avenir. Il existe désormais en France un vaccin disposant d'une AMM dans cette indication. Il s'agit d'un vaccin sans adjuvant, car il repose sur une souche atténuée de VZV (appelée souche OKA), c'est-à-dire la même que celle utilisée depuis plus de 20 ans pour la vaccination contre la varicelle. Cependant, le vaccin contre le zona est plus concentré en souche vaccinale, pour mieux stimuler le système immunitaire des personnes auxquelles il est destiné. Il est recommandé par le calendrier vaccinal de la Haute Autorité de santé (HAS) et son AMM en France concerne les patients de 60 à 74 ans, avec cependant une période de rattrapage de un an pour les patients actuellement âgés de 75 à 79 ans. Il n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés (c'est un vaccin vivant), mais en revanche, les patients ayant déjà fait un zona peuvent en bénéficier pour limiter le risque de récurrence (estimé à 6% les huit premières années après un zona). L'AMM repose sur une étude de grande envergure qui a porté sur 38 000 patients de plus de 60 ans aux Etats-Unis. Elle a montré une réduction de 61,1% de la morbidité globale du zona (plus précisément 65,5% chez les patients de 60 à 69 ans

et 55,4% chez ceux de plus de 70 ans). L'incidence du zona était réduite de 51%, et chez les patients ayant fait un zona malgré le vaccin, les DPZ étaient elles-mêmes moins fréquentes, avec une réduction de leur incidence de 66,5% sur l'ensemble des sujets. Si l'on combine la réduction de l'incidence du zona et celle de la réduction des DPZ chez les patients ayant développé un zona malgré le vaccin, le risque global de développer des DPZ était réduit de 83,5% chez les patients vaccinés par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Ces chiffres sont d'autant plus remarquables que les DPZ sont le facteur majeur de réduction de la qualité de vie liée au zona. En effet, la durée médiane de l'interférence entre le zona et les activités dans la vie courante peut durer plusieurs semaines. Ainsi, les patients en âge de travailler et souffrant de DPZ ont une perte de 56% de productivité et sont obligés de prendre des arrêts de travail dans 64% des cas (à noter que cette étude a été réalisée en Amérique du Nord).

## Conclusion

Le zona ophtalmique est une maladie qui n'est ni rare, ni bénigne. La fréquence spontanée des complications oculaires impose qu'un traitement antiviral actif soit mis en place dans les plus brefs délais. Cependant, des douleurs majeures peuvent apparaître, non seulement pendant la phase éruptive, mais surtout au décours, avec une tendance à la chronicité qui perturbe gravement la vie des patients. Les données scientifiques issues d'essais cliniques de grande envergure apportent des arguments forts pour que ce traitement préventif soit proposé aux patients entrant dans le cadre des recommandations de l'HAS.

### Pour en savoir plus

Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M *et al.* Antiviraux et traitements associés. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, eds. Surface oculaire: Elsevier, 2015.

Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M *et al.* Atteintes virales de la surface oculaire: Herpes simplex virus et virus varicelle-zona. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, eds. Surface oculaire : Elsevier, 2015.

Drolet M, Brisson M, Schmader KE *et al.* The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. CMAJ. 2010;182:1731-6.

Drolet M, Levin MJ, Schmader KE *et al.* Employment related productivity loss associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia: a 6-month prospective study. Vaccine. 2012;30:2047-50.

Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ *et al.* Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. Mayo Clin Proc. 2011;86:88-93.

Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. Ophthalmology 2008;115: S3-12.

Gelb LD. Preventing herpes zoster through vaccination. Ophthalmology. 2008;115:S35-8.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR *et al.*; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005;352:2271-84.