



HAL
open science

Le virus Varicelle Zona et ses thérapeutiques

Claire del Arco

► **To cite this version:**

Claire del Arco. Le virus Varicelle Zona et ses thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01469852

HAL Id: dumas-01469852

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01469852>

Submitted on 16 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 - Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

N° 1

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 juillet 2016

Par **DEL ARCO Claire**

Née le 06 février 1985 à Bordeaux

Titre de la thèse

Le Virus Varicelle Zona et ses thérapeutiques

Directeur de thèse

Madame Isabelle PASSAGNE

Jury

Madame FORFAR Isabelle

Présidente

Madame PASSAGNE Isabelle

Directeur

Monsieur DOUTREMEPUICH Christian

Assesseur

Monsieur HIGUE Pierre

Assesseur

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de thèse, Madame Isabelle Passagne, pour avoir accepté de la diriger.

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Vos qualités humaines d'écoute et votre gentillesse lors de mes études ont été les raisons pour lesquelles je souhaitais votre présence pour m'accompagner jusqu'à la fin de celles-ci.

Je tiens également à remercier, Madame Isabelle Forfar, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury et de juger de mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Christian Doutremepuich, votre accompagnement depuis des années, de ma vie d'adolescente à celle de femme auprès de Stéphanie, m'a permis de me réaliser pleinement sur les plans personnels et professionnels. Je suis honorée de votre présence dans ce jury de thèse. Recevez ici le témoignage de mon affection et de mon profond respect.

A mon meilleur ami et confrère, le Docteur Pierre Higué, un grand merci pour ta présence à mes côtés aujourd'hui et depuis de nombreuses années, pour ton affection sans faille et tous nos moments partagés.

Merci à mes amis pour leur joie de vivre, leur humour et tout ce qu'ils m'apportent chaque jour. Mentions particulières à Julie et Maud, complicité, tendresse, douceur font de notre trio un socle solide à notre amitié depuis des années. Christophe je n'oublie pas non plus ton humour à toutes épreuves...je vous dois donc à tous quelques verres de l'amitié.

A Damien, merci de me connaître si bien, de toujours savoir quoi dire ou faire pour moi et pour avoir apporté à ma vie un brin de folie. Si dans la vie il y a des choses incertaines, merci d'être mon évidence.

A Hélène, merci de supporter ton ainée depuis toujours et d'être la meilleure des petites sœurs.

Enfin, je remercie mes parents pour tout ce qu'ils m'apportent depuis toujours, la thèse est enfin terminée, il ne fallait pas désespérer... je vous dédie cette thèse vous l'avez bien méritée.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	7
INTRODUCTION.....	9
PARTIE 1 : LE VIRUS VARICELLE ZONA	10
1 GENERALITES SUR LES VIRUS	10
1.1 DEFINITION.....	10
1.2 STRUCTURE	11
1.2.1 LE GENOME	12
1.2.2 LA CAPSIDE.....	12
1.2.3 L'ENVELOPPE OU PEPLOS.....	13
1.3 CLASSIFICATION.....	13
2 STRUCTURE DU VIRUS VARICELLE ZONA	15
2.1 GENOME DU VZV	16
2.2 CAPSIDE DU VZV	17
2.3 ENVELOPPE DU VZV	17
3 TRANSMISSION DU VZV	18
3.1 VOIE AERIENNE	18
3.2 VOIE CUTANEE.....	18
3.3 VOIE MATERNO-FETALE	18
4 LE CYCLE DU VIRUS VARICELLE ZONA.....	19
4.1 ADSORPTION DU VIRUS	19
4.2 LA TRANSCRIPTION	20
4.3 L'ASSEMBLAGE.....	21
5 PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
5.1 LA PRIMO INFECTION	22
5.2 LA LATENCE.....	23
5.3 LA REACTIVATION	24
6 LA REPONSE IMMUNITAIRE.....	26
6.1 L'IMMUNITE NATURELLE	26
6.2 L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE	28
6.3 L'IMMUNITE HUMORALE ET LA REPONSE DES ANTICORPS	29
6.4 L'IMMUNITE ET LA REACTIVATION DU VZV	31
7 LE DIAGNOSTIC	34
7.1 PRELEVEMENT	34
7.2 TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC	35
7.2.1 Isolement sur culture cellulaire.....	35
7.2.2 Les méthodes de diagnostics directes.....	36
7.2.2.1 La microscopie électronique.....	36
7.2.2.2 Détection des antigènes viraux intracellulaires.....	36
7.2.2.3 Détection des acides nucléiques.....	36
7.2.3 Le diagnostic indirect par détection des anticorps spécifiques.....	37
PARTIE II – LA VARICELLE	39
1 EPIDEMIOLOGIE	39
2 CONTAGIOSITE.....	41
3 CLINIQUE.....	41

3.1	PHASE INITIALE DE LA VARICELLE COMMUNE	41
3.2	PHASE D'ERUPTION DE LA VARICELLE COMMUNE.....	42
3.2.1	<i>L'exanthème</i>	42
3.2.2	<i>L'énanthème</i>	43
3.2.3	<i>Les signes associés à l'éruption</i>	43
4	DIAGNOSTIC	44
4.1	DIAGNOSTIC CLINIQUE	44
4.2	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	44
5	COMPLICATIONS	46
5.1	LES FACTEURS DE RISQUE	46
5.2	COMPLICATIONS CUTANEO-MUQUEUSES.....	47
5.3	COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES.....	48
5.3.1	<i>L'ataxie cérébelleuse aiguë</i>	48
5.3.2	<i>L'encéphalite aiguë</i>	48
5.3.3	<i>Le syndrome de Reye</i>	49
5.3.4	<i>Autres</i>	49
5.4	COMPLICATIONS PULMONAIRES	49
5.5	COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES	50
6	CAS PARTICULIERS : VARICELLE ET GROSSESSE	51
6.1	EPIDEMIOLOGIE	51
6.2	VOIE DE CONTAMINATION.....	52
6.3	DIAGNOSTIC MATERNO-FETALE	52
6.3.1	<i>Diagnostic de l'infection maternelle</i>	52
6.3.2	<i>Diagnostic prénatal de l'infection fœtale</i>	53
6.3.3	<i>Diagnostic post-natal de l'infection congénitale</i>	54
6.4	COMPLICATIONS MATERNO-FETALES	54
6.4.1	<i>Complication maternelle</i>	54
6.4.2	<i>Complications fœtales</i>	55
	PARTIE III - LE ZONA	59
3	EPIDEMIOLOGIE	59
4	DIAGNOSTIC	61
4.1	DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	61
4.2	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	62
5	CONTAGIOSITE	63
6	CLINIQUE	63
6.1	GENERALITES.....	63
6.2	L'ERUPTION	65
6.3	LES SIGNES ASSOCIES	66
6.4	LES DIFFERENTES LOCALISATIONS	67
6.4.1	<i>Le zone intercostal</i>	68
6.4.2	<i>Le zona lombo sacrée</i>	68
6.4.3	<i>Le zona ophtalmique</i>	69
6.4.4	<i>Le zona facial</i>	71
6.4.5	<i>Zonas secondaires</i>	71
7	COMPLICATIONS	72
7.1	CHEZ LES IMMUNO-DEPRIMES	72
7.2	CHEZ LES SUJETS AGES.....	72
	PARTIE IV – LES THERAPEUTIQUES : ANTIVIRAUX ET PROPHYLAXIE	73
1	SCHEMA THERAPEUTIQUE	73
1.1	LA VARICELLE	73
1.2	LE ZONA.....	77
2	LES ANTIVIRAUX	79

2.1	ACICLOVIR	81
2.1.1	<i>Généralités</i>	81
2.1.2	<i>Indications thérapeutiques</i>	82
2.1.3	<i>Structure</i>	82
2.1.4	<i>Mode d'action</i>	83
2.1.5	<i>Spécificité de l'action virale</i>	85
2.1.6	<i>Pharmacocinétique</i>	86
2.1.7	<i>Tolérance et précautions d'emplois (résistance)</i>	87
2.2	VALACICLOVIR	88
2.2.1	<i>Indications thérapeutiques</i>	88
2.2.2	<i>Structure</i>	88
2.2.3	<i>Pharmacocinétique</i>	89
2.2.4	<i>Tolérance et précautions d'emplois</i>	89
2.3	FAMCICLOVIR	90
2.3.1	<i>Indications thérapeutiques</i>	90
2.3.2	<i>Structure</i>	90
2.3.3	<i>Mode d'action</i>	90
2.3.4	<i>Pharmacocinétique</i>	91
2.3.5	<i>Tolérance et précautions d'emplois (résistance)</i>	91
2.4	CONCLUSION	91
3	LES ALTERNATIVES AUX RESISTANCES	92
3.1	GANCICLOVIR	92
3.2	VIDARABINE	93
3.3	FOSCARNET	94
4	LES IMMUNOGLOBULINES	95
5	LES TRAITEMENTS ASSOCIES	96
5.1	HOMEOTHERAPIE	96
5.2	PHYTOTHERAPIE	100
5.3	AROMATHERAPIE	101
5.4	OLIGOTHERAPIE	102
5.5	CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES	102
5.6	SOINS LOCAUX	103
5.7	TRAITEMENTS PARALLELES	104
5.7.1	<i>L'acupuncture</i>	104
5.7.2	<i>Le magnétiseur</i>	106
6	LA PROPHYLAXIE : LE VACCIN ANTI-VZV	107
6.1	HISTORIQUE	107
6.2	LES VACCINS	108
6.2.1	<i>Varivax® ou Varilrix® :</i>	109
6.2.2	<i>Zostavax®</i>	113
	CONCLUSION	115
	BIBLIOGRAPHIE	116

LISTE DES ABBREVIATIONS

VZV	Virus Varicelle Zona
ARN	Acide RiboNucléique
Kb	Kilo base
nm	nanomètre
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Kpb	Kilo paire de base
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
HSV	Herpes Simplex Virus
Us	Unique courte ou short
UL	Unique longue
TRL	Terminal Repeat Long
TRs	Terminal Repeat Court
IRL	Internal Repeat Long
IRs	Internal Repeat Court
ORF	Open Reading Frames
IE	protéines immédiates précoces
E	protéines précoces
L	protéines tardives
ATP	Adenosine Tri Phosphate
NK	Natural Killer
TNF	Tumor Necrosis Factor
IL	InterLeukine
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CD80 et CD86	Cluster de Différenciation 80 et 86
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
TCR	Récepteur Cellule
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ECP	Effet CytoPathique
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérisation
FAMA	Fluorescent Antibody to VZV induced Membrane Antigen
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
mm	millimètre
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ACV	AciCloVir
ACV-MP	AciCloVir monophosphate
ACV-DP	aciclovir diphosphate
ACV-TP	AciCloVir TriPhosphate
CI ₅₀	Concentration Inhibitrice 50
CMV	CytoMégaloVirus
Ig	Immunoglobuline
IVIG	Immunoglobuline intraveineuse polyvalente
VZIG	immunoglobuline spécifique du VZV
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
HE	Huile Essentielle
UFP	Unité Formant Plages
DASRI	Déchets à Activité de Soins à Risques Infectieux

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

- Figure 1 Structure d'un virus
- Figure 2 Classification ICTV
- Figure 3 Représentation schématique du virus de la varicelle et du zona
- Figure 4 Organisation générale du génome du virus de la varicelle et du zona
- Figure 5 Expression successive des trois lots de gènes viraux
- Figure 6 Le cycle répliatif du virus varicelle zona
- Figure 7 Schéma de l'infection latente par le VZV
- Figure 8 Physiopathologie de l'infection du VZV
- Figure 9 Réponse immunitaire : mécanisme de défense naturelle
- Figure 10 Schéma de la réponse immunitaire face à l'infection par le VZV
- Figure 11 Mécanisme d'action des anticorps
- Figure 12 Evolutivité de l'immunité vis-à-vis du VZV au cours du temps
- Figure 13 Bilan de l'immunité naturelle
- Figure 14 Bilan de l'immunité acquise
- Figure 15 Situation épidémiologique de la varicelle en France du 23 au 29/04/2012
- Figure 16 Taux d'incidence nationale de la varicelle depuis 2003
- Figure 17 Taille et visualisation de la vésicule
- Figure 18 Cicatrisation de la vésicule
- Figure 19 Diagnostic différentiel avec un prurigo strophulus vésiculo-bulleux
- Figure 20 Syndrome pieds mains bouche
- Figure 21 Impétigo primitif bulleux
- Figure 22 Conséquences fœtales des infections maternelles au VZV
- Figure 23 Les différents risques cliniques en fonction du développement du futur nourrisson
- Figure 24 Evolution du taux d'incidence annuel des cas de zona entre 2005 et 2011

- Figure 25 Distribution des cas de zona par tranche d'âge en 2011
- Figure 26 Placard érythémateux avec vésicules groupées en bouquets
- Figure 27 Eczéma en bouquet peu étendu peu vésiculeux
- Figure 28 Réactivation du virus VZV au sein d'un ganglion sensitif et apparition d'un zona
- Figure 29 Bouquet de vésicules d'un zona
- Figure 30 Localisation des principaux dermatomes sur le corps humain
- Figure 31 Zona intercostal
- Figure 32 Zona sacré
- Figure 33 Schéma innervation de l'œil
- Figure 34 Zona ophtalmique
- Figure 35 Zona auriculaire
- Figure 36 Schéma de prise en charge de la varicelle et sa légende
- Figure 37 Schéma de prise en charge du zona et sa légende
- Figure 38 Structure de l'aciclovir
- Figure 39 Différence structurale entre guanosine et aciclovir
- Figure 40 Mécanisme d'action de l'aciclovir
- Figure 41 Réaction d'estérification avec formation du valaciclovir
- Figure 42 Structure du famciclovir
- Figure 43 Structure de la vidarabine
- Figure 44 Le poivre de Cayenne
- Figure 45 L'aloé vera
- Tableau 1 Classement des herpesviridae
- Tableau 2 Rapport du statut immunitaire en fonction de la pathologie
- Tableau 3 Avantages et inconvénients des différentes techniques utilisées dans le diagnostic de l'infection à VZV
- Tableau 4 Les principales manifestations du syndrome de varicelle congénitale

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses pathologies infectieuses infantiles, il en est une quasi-imparable, la varicelle. Cette maladie extrêmement contagieuse, survenant sous forme de petites épidémies et d'apparition brutale, se traduit par une éruption vésiculeuse aiguë polymorphe, plus ou moins extensive, évoluant par poussées successives.

Dans la grande majorité des cas, la varicelle est une atteinte bénigne mais il ne faut pas pour autant oublier que des complications peuvent survenir. Celles-ci peuvent être de différents ordres (cutanées, neurologiques, etc...) et nécessitent alors une prise en charge hospitalière ; notamment chez certains sujets comme les immunodéprimés chez qui l'issue peut parfois être fatale.

L'agent pathogène responsable de cette pathologie est un virus appartenant à la famille des Herpesviridae appelé le virus varicelle zona.

Le tableau clinique typique de la varicelle permet d'affirmer la primo infection par le virus, qui restera latent dans les ganglions nerveux sensitifs de façon asymptomatique. Suite à ce temps de latence plus ou moins long, la réactivation virale peut survenir sous forme de zona.

La première partie de cette thèse s'intéresse à l'aspect purement virologique, en exposant les principales caractéristiques du VZV ainsi que l'aspect immunologique afin d'appréhender au mieux les deux pathologies qui en découlent.

La deuxième partie recueille les grandes notions physiopathologiques et cliniques de la varicelle. En exposant les possibles complications, un accent sera mis sur les risques encourus par le fœtus et le nouveau-né lors d'une varicelle survenant durant la grossesse.

La troisième partie rassemble les données épidémiologiques et les différentes localisations des lésions érythémato-vésiculeuses du zona.

Enfin dans la dernière partie, nous discuterons des diverses stratégies thérapeutiques, avec notamment l'étude des médicaments antiviraux, les traitements associés dispensables à l'officine et les médecines parallèles. La prophylaxie avec la vaccination anti VZV et sa place dans les nouvelles recommandations vaccinales conclura cette thèse sur le virus varicelle zona.

PARTIE 1 : LE VIRUS VARICELLE ZONA

La description des pathologies varicelle et zona passe par l'étude du virus VZV à l'origine de celles-ci. Après rappel des généralités sur les virus, nous décrivons plus particulièrement le virus varicelle zona.

1 GENERALITES SUR LES VIRUS

1.1 DEFINITION

Avant le XX^{ème} siècle, le terme virus était utilisé pour désigner n'importe quel agent pathogène. Par la suite, il fut réservé aux agents infectieux non visibles en microscopie optique, ne poussant pas sur des milieux de cultures et n'étant pas retenus par des filtres bactériens. Ce n'est qu'ultérieurement qu'ils seront définis par leurs caractères morphologiques, physicochimiques et culturels (1).

Ces découvertes ont été mises en évidence grâce aux avancées de la microscopie électronique dans les années 1950 corrélées à la découverte de la pénicilline et autres antibiotiques actifs sur les bactéries et non sur les virus.

A la différence des protozoaires, des champignons et des bactéries, les virus ne sont pas des cellules. Beaucoup plus simples que la cellule procaryote ou eucaryote, ils ne possèdent aucun organite fonctionnel ni aucune activité métabolique autonome. Ainsi donc, un virus dépend entièrement de la cellule hôte pour produire son énergie et synthétiser ses macromolécules. Les virus sont donc définis par leurs propriétés structurales et leurs répliquations à l'intérieur des cellules hôtes (2).

Les virus ont colonisé la plupart des organismes vivants de la planète (les mammifères, poissons, insectes, bactéries et végétaux). Plus de deux cents espèces peuvent infecter l'homme avec des degrés de gravité variés. De cette manière, certains sont responsables d'infections inapparentes ou bénignes (Adénovirus, Rhinovirus), alors que d'autres sont associés à des infections beaucoup plus graves (virus des hépatites, Herpesviridae, virus de l'immunodéficience humaine) (1).

Pour conclure, un virus est un agent infectieux très simple, défini par une structure se résumant à deux ou trois éléments, selon les virus. Ils sont donc totalement différents des bactéries ou des parasites qui sont des cellules, ce que ne sont pas les virus.

L'étude du mécanisme d'action des inhibiteurs spécifiques au développement des virus conduira André Lwoff, médecin et biologiste français, en association avec Jacques Monod et François Jacob à recevoir en 1965 le Prix Nobel de médecine sur leurs travaux consacrés à la régulation génétique de la synthèse d'enzymes et de virus.

« Les virus sont les virus » André Lwoff.

1.2 STRUCTURE

Les virus sont composés de deux éléments constants : un acide nucléique appelé génome et une structure protéique l'entourant et le protégeant, appelée capsid. La figure suivante présente ces différents constituants.

L'association du génome et de la capsid constitue la nucléocapsid.

Une troisième structure, entourant cet ensemble de protéines associées, appelée enveloppe ou péplos est présente chez certains virus. On parle alors de virus à péplos enveloppé et de virus sans péplos dit virus nu.

La particule virale complète, c'est-à-dire l'ensemble de la nucléocapsid et de son enveloppe externe (si elle est présente) est appelée virion : concept défini en 1953 par André Lwoff. C'est une particule virale mature et infectieuse libre dans le milieu extérieur, phase ultime de la biosynthèse des virus qui joue un rôle capital lors de la phase de transmission de l'infection.

En raison de leur structure simplifiée, les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires utilisant la machinerie cellulaire pour assurer leur propre réplication (1).

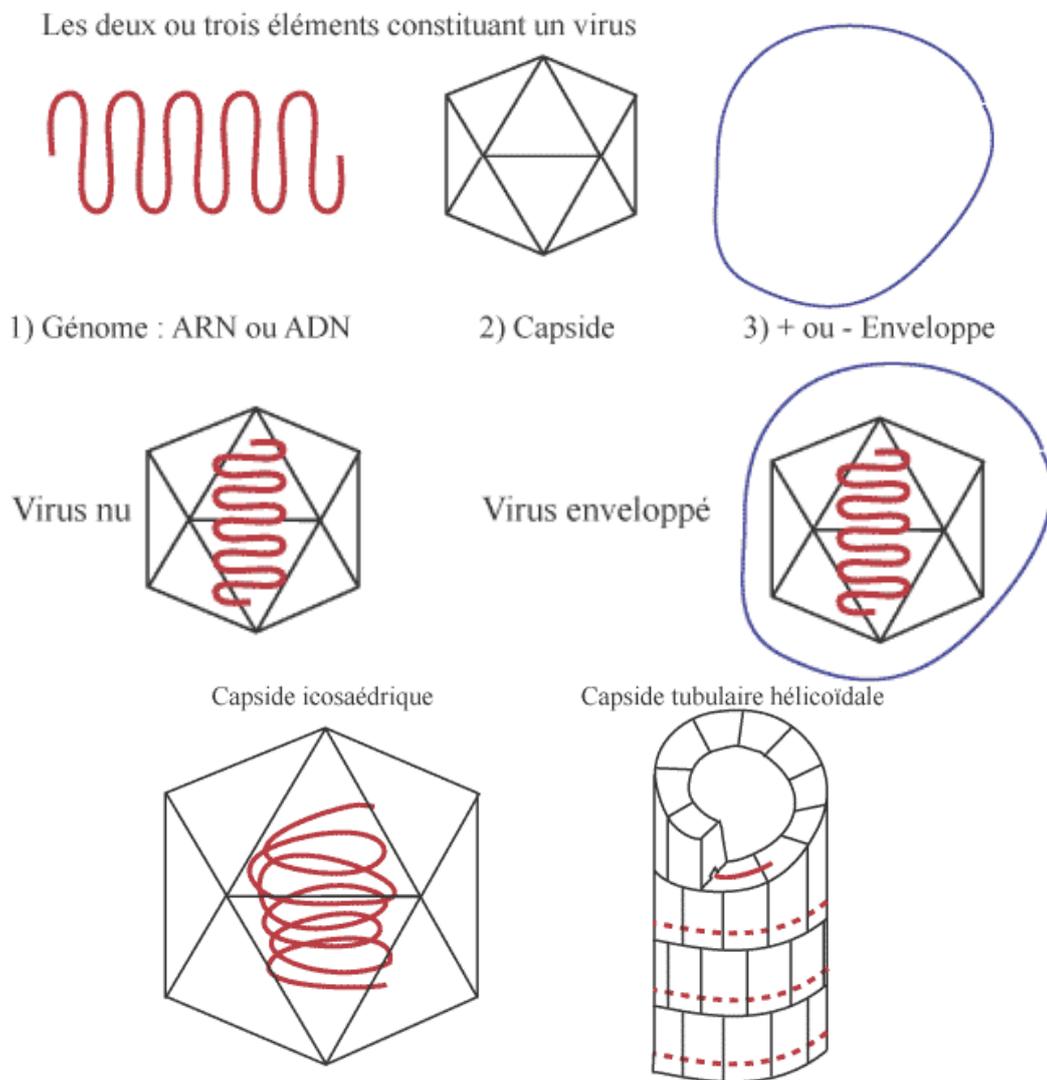


Figure 1 : Structure d'un virus (4)

Les trois éléments constituant le virus sont donc le génome, la capside et l'enveloppe.

1.2.1 LE GENOME

Il existe deux types de virus : les virus à ADN et ceux à ARN. Ce génome peut être monocaténaire (à simple brin) ou bicaténaire (à double brin).

D'une façon générale, la réplication du génome des virus à ARN est beaucoup moins fidèle que celle du génome des virus à ADN (les ARN polymérases n'ayant pas les mécanismes de détection et de correction d'erreurs qu'ont les ADN polymérases des virus à ADN). Ainsi, les virus à ARN sont particulièrement sujets aux variations génétiques (HIV, virus de l'hépatite) contrairement aux virus à ADN.

La taille d'un virus est de l'ordre du nanomètre (10^{-9} mètre) et varie de 20 à 150 nm de diamètre. En ce qui concerne la taille du génome, elle diffère considérablement parmi les virus à ADN (3 à 300 kpb), alors qu'elle est comprise entre 10 et 20 kb pour la plupart des virus à ARN (4).

Il est dépendant totalement de cellules vivantes pour se répliquer et survivre et ne possède qu'un seul type d'acide nucléique : ADN ou ARN. En effet, les deux molécules ne coexistent pas dans la particule virale, ce qui oppose les virus aux autres formes vivantes connues jusqu'à ce jour.

Il possède un récepteur de liaison aux protéines leur permettant de s'attacher ou « s'arrimer » aux cellules, qu'il va utiliser comme usine de production de virus (3).

1.2.2 LA CAPSIDE

Cette structure protéique protège le génome. On appelle nucléocapside la structure compacte formée par l'assemblage des capsomères autour du génome.

Les capsides, sont faites de protéines virales polymérisées et présente une grande stabilité.

Elle a une conformation géométrique qui, selon les virus est, soit tubulaire ou hélicoïdale, soit polyédrique.

La capside à symétrie cubique icosaédrique présente un polyèdre régulier à vingt faces triangulaires (triangles équilatéraux) ayant douze sommets et trente arêtes avec en son sein l'acide nucléique (figure 1). Les capsomères sont de deux sortes ; ceux situés sur les sommets sont des pontons (cinq unités) et ceux composant les faces et arêtes sont des hexons (six unités). Les virus icosaédriques se distinguent les uns des autres par le diamètre de leur capside et le nombre de capsomères.

La capside hélicoïdale est composée de sous-unités protéiques qui s'assemblent pour former une hélice, constituant un tube rigide dans lequel est enchâssé l'acide nucléique viral (4).

1.2.3 L'ENVELOPPE OU PÉPLOS

C'est l'élément le plus externe de certains virus. Sa présence ou son absence règle en grande partie le mode de transmission des maladies.

Certains virus sont dépourvus de péplos, c'est le cas des virus nus. Avoir une enveloppe rend le virus très fragile. Il a, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont il dérive. Or, un virus, quel qu'il soit, doit être entier pour être infectant, et il est deux endroits où les virus enveloppés vont dégrader rapidement leur enveloppe et du même coup perdre leur pouvoir infectieux : dans le milieu extérieur et le tube digestif. Dans ces mêmes endroits, les virus nus, qui ont seulement un génome et une capsid, résistent beaucoup plus longtemps. Cela explique l'épidémiologie virale, qui a trait à la transmission des infections virales d'un individu à un autre.

La transmission des virus se fait par contact direct ou rapproché. Ainsi, dans le milieu extérieur, les virus à péplos ne vont pas survivre longtemps car ils vont être inactivés par deux facteurs : la température et la dessiccation.

Dans le tube digestif, le péplos est rapidement dégradé par les enzymes digestives et le pH acide de l'estomac.

En conclusion, le péplos n'est pas une cuirasse pour les virus enveloppés, mais leur Talon d'Achille (4).

La connaissance de la structure des virus est essentielle pour leur identification et permet de plus de prévoir une grande partie des propriétés d'un virus donné. Il en découle que les virus possédant une enveloppe sont plus fragiles hors des cellules hôtes alors que les virus n'ayant pas d'enveloppe appelés virus nus sont plus résistants à la chaleur et aux détergents (3).

1.3 CLASSIFICATION

La classification des virus n'est pas intégrée à celle réalisée pour les êtres vivants car les virus ne sont pas considérés comme vivants de par l'impossibilité de se reproduire par leurs propres moyens. Ainsi, il a été nécessaire de mettre au point une classification particulière dont deux font autorité :

- ✓ la classification Baltimore, proposée par David Baltimore, basée sur le type d'acide nucléique des virus (ADN ou ARN) et son mode d'expression
- ✓ la classification du Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV), utilisant une méthode assez semblable à celle existant pour les êtres vivants où les virus sont rangés par ordre, famille, sous-famille, genre et espèce (5).

La figure 2 suivante décrit les critères de classification ICTV qui sont :

- Le type d'acide nucléique (ADN ou ARN)
- Le nombre de brins d'acide nucléique et leurs arrangements physiques (monocaténaire ou bicaténaire, linéaire, circulaire, avec interruptions ou fragmenté)
- La polarité du génome viral
- La symétrie de la nucléocapside
- La présence ou non d'une enveloppe lipidique.

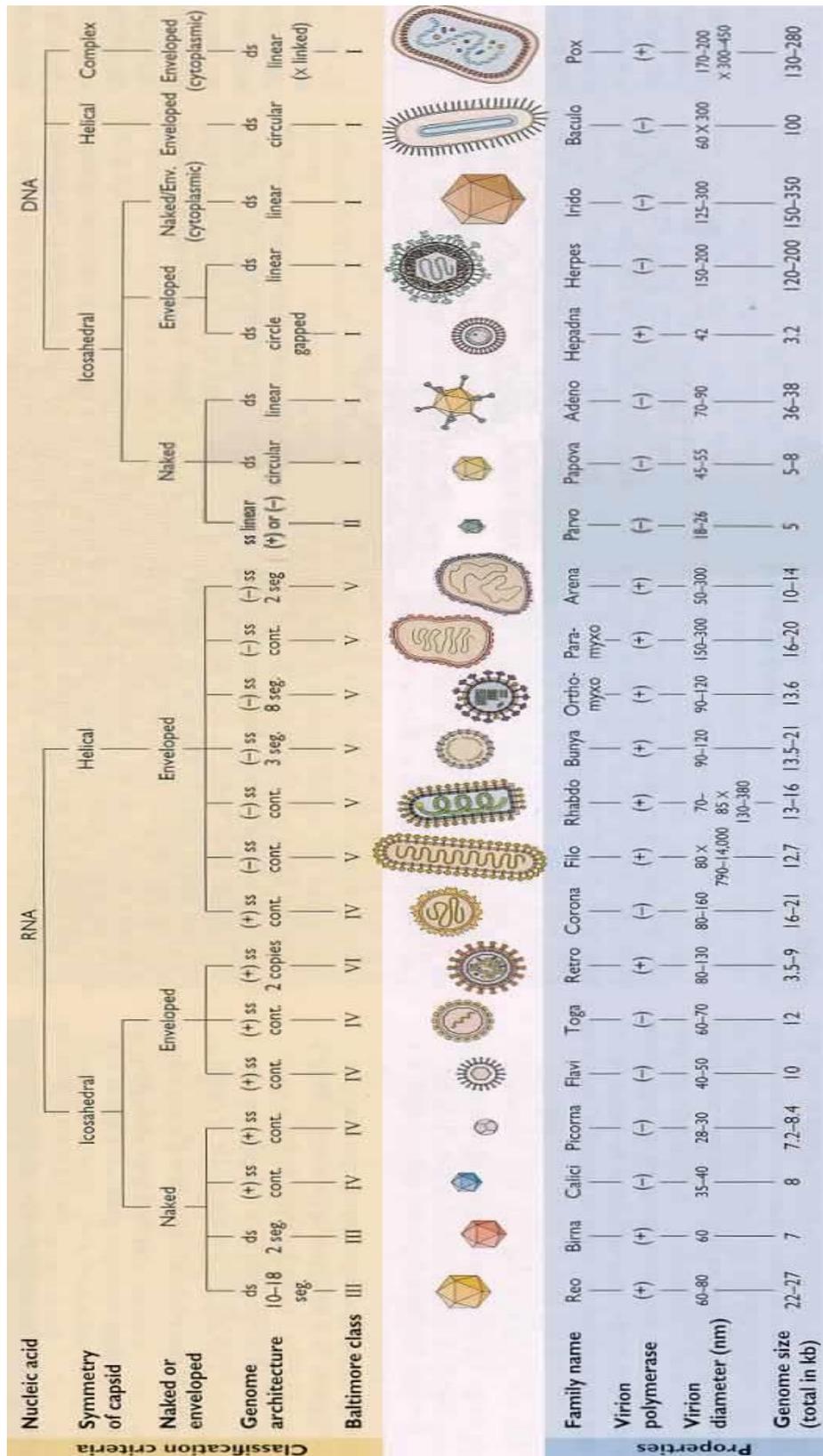


Figure 2 : Classification ICTV (4)

2 STRUCTURE DU VIRUS VARICELLE ZONA

Le VZV est à l'origine de deux pathologies que nous décrivons par la suite : la varicelle et le zona. Ces maladies bien que bénignes peuvent parfois engendrer des formes graves particulièrement chez les immunodéprimés et chez la femme enceinte.

Le virus de la varicelle et du zona, est un virus strictement humain (herpes virus humain 3) appartenant à la famille des Herpesviridae.

Cette famille comprend près de 120 virus isolés dans la plupart des espèces vivantes, dont huit virus infectent l'homme :

- ✓ le virus de l'herpès, ou herpès simplex virus (HSV), de type 1 ou 2 (HSV-1 ; HSV-2)
- ✓ le virus de la varicelle et du zona (VZV)
- ✓ le cytomégalovirus (CMV)
- ✓ le virus Epstein Barr (EBV)
- ✓ les 6ième, 7ième et 8ième herpes virus humains (HHV-6 ; HHV-7 ; HHV-8).

Ces herpes virus ont en commun certains caractères. Ce sont des virus à ADN de poids moléculaire élevé (150 à 230.000 paires de bases), codant donc un grand nombre de protéines (une centaine). Ils possèdent une capsidie icosaédrique composée de 162 capsomères faite sur le même modèle et ont un péplos ou enveloppe, dérivé de la membrane nucléaire (figure 3).

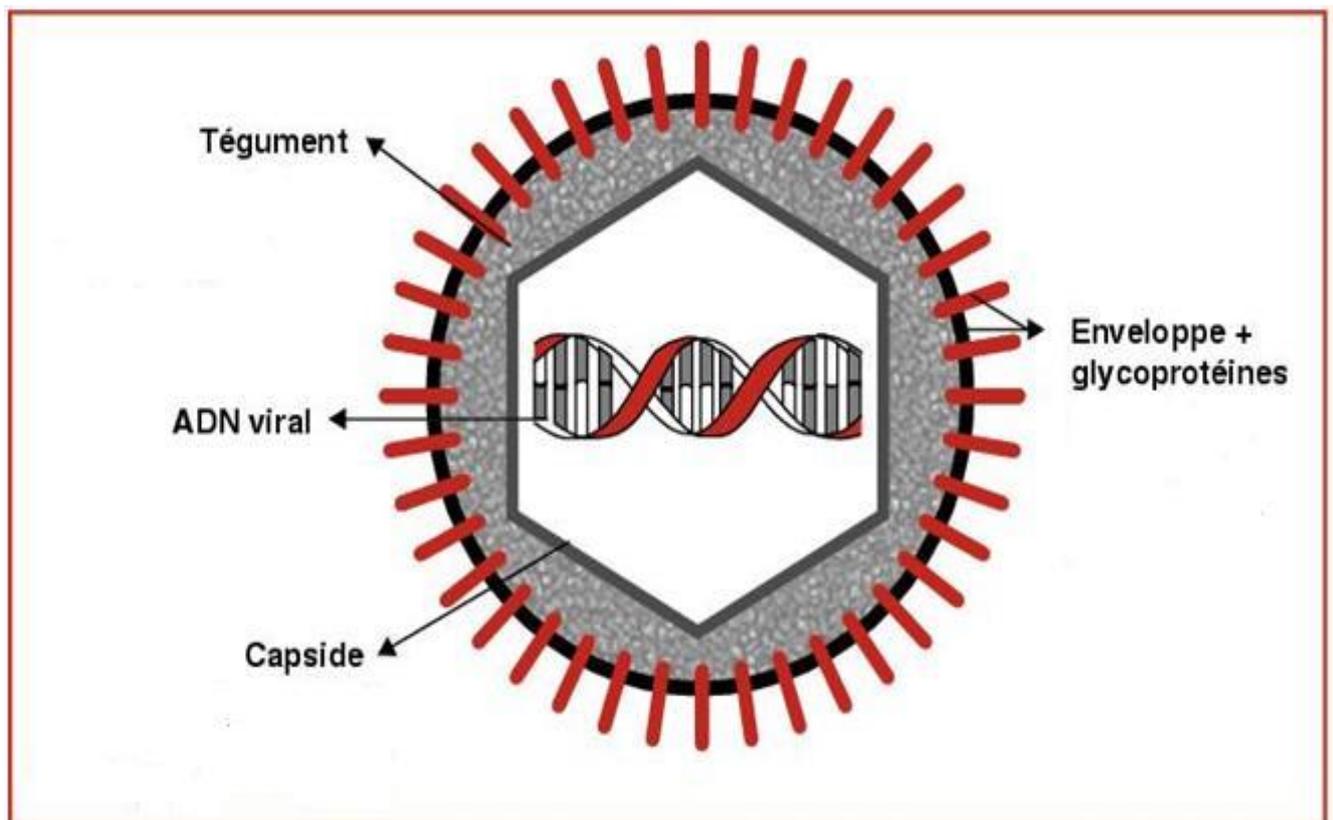


Figure 3 : Représentation schématique du virus de la varicelle et du zona (22)

Le tableau suivant découle de la classification ICTV, où l'on retrouve les différentes sous familles et genres de la famille des herpesviridae :

Tableau 1 : Classement des herpesviridae (4)

Sous familles	Genres	Exemples
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	HSV 1 et HSV 2
	Varicellovirus	VZV
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	CMV
	Roseolovirus	HHV 6 et HHV 7
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	EBV
	Rhadinovirus	HHV 8

Comme les virus HSV 1 et 2, le VZV est classé dans la famille des Alphaherpesvirinae. Il s'agit d'un virus neuro-dermotrope et ubiquitaire.

En conclusion, le VZV est un virus à ADN enveloppé appartenant à la famille des herpesviridae, à la sous famille des Alphaherpesvirinae et au genre Varicellovirus.

2.1 GENOME DU VZV

Le génome viral du VZV est un ADN bicaténaire et linéaire possédant un poids moléculaire de 125 000 paires de bases, complètement séquencé par Davison et Scott en 1986, avec un taux de GC de 46%.

La molécule d'ADN est constituée de deux régions uniques, U_L (Unique Long de 104,8kb) et U_S (Unique Court ou short de 5,2kb). Chacune d'elles étant encadrées par deux régions répétées interne et terminale d'une longueur de 88pb pour U_L (TR_L-IR_L) et 7,3kb pour U_S (TR_S-IR_S).

Différents isomères existent dont deux sont majoritaires dans lesquels U_S est inversée alors que U_L ne change pas d'orientation.

Cependant dans 5% des cas, U_L est inversée alors que U_S ne change pas d'orientation ; ce qui laisse penser que le génome peut se circulariser.

La très grande stabilité du génome est caractéristique *in vitro*. Cette stabilité peut être mise en relation avec les propriétés biologiques du virus : hautement infectieux, il infecte de larges populations naïves et y établit une infection latente au cours de laquelle des réactivations subcliniques probablement moins fréquentes que dans le cas d'autres alphaherpesvirus sont observées.

Le nombre limité de cycles de réplication virale au cours de la vie d'un individu restreint donc l'introduction des mutations dans le génome viral et explique sa relative stabilité.

Toutefois, des variations structurelles du génome ont été mises en exergue dans certains cas particuliers, notamment lors de la découverte de la souche vaccinale OKA (2).

La figure 4 suivante illustre l'organisation générale du génome du VZV :

La ligne A représente le génome composé de segments uniques longs et courts encadrés par les régions répétitives internes et externes.

Les lignes B, C, D, E et F illustrent les protéines issues de ce génome.

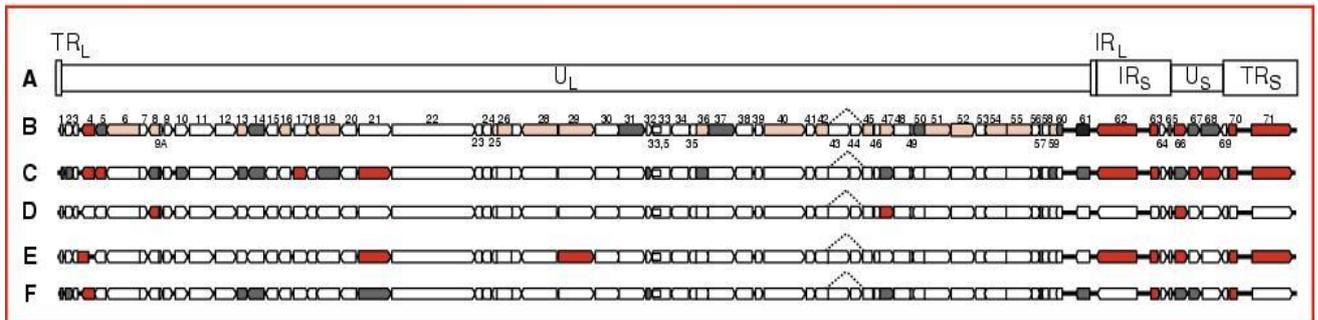


Figure 4 : Organisation générale du génome du virus de la varicelle et du zona (22)

2.2 CAPSIDE DU VZV

Pour le VZV, la capsid est une nucléocapsid de 120nm de diamètre. De symétrie icosaédrique, elle est constituée de 162 capsomères. Celle-ci entoure et protège le génome viral.

Une structure amorphe riche en protéines appelée tégument est située entre la capsid et l'enveloppe. Certaines protéines de ce tégument jouent un rôle essentiel pour amorcer le cycle répliatif du virus dans la cellule hôte (1).

2.3 ENVELOPPE DU VZV

L'enveloppe ou péplos est une bicouche lipidique dérivés des membranes des cellules infectées hérissée de spicules glycoprotéiques (glycoprotéines). Celles-ci permettent une liaison aux récepteurs situés sur la membrane des cellules cibles, favorisant la pénétration intracellulaire du virus et le déclenchement du cycle de répliation virale.

En conséquence, l'enveloppe prend naissance au cours de la traversée des membranes cellulaires. La grande fragilité du VZV provient donc de son péplos (1).

En conclusion, la fusion de l'enveloppe virale avec l'enveloppe cellulaire permet la libération dans le cytoplasme de la capsid et des protéines du tégument, parmi lesquelles on distingue les protéines régulatrices. Les composants viraux migrent ensuite vers le noyau où la capsid déverse son contenu. Lorsque l'ADN viral a atteint le noyau, l'expression des gènes viraux peut alors commencer.

3 TRANSMISSION DU VZV

Lors de la varicelle du nouveau-né succédant à celle de la mère, la transmission par le lait maternel a été évoquée. A l'heure actuelle, cette théorie n'a pas été confirmée.

Enfin, la voie orofécale a été exclue du mode de transmission du VZV car aucun virus n'est retrouvé dans les selles des sujets atteints par la varicelle (26).

Les différentes voies de contamination du VZV sont donc les voies aériennes, cutanées et maternofoetales.

3.1 VOIE AERIENNE

Les virus pénétrant dans le tractus respiratoire sont inhalés sous forme d'aérosols (les particules virales sont présentes dans les gouttelettes émises lors de la toux et des éternuements).

Ils nécessitent généralement des contacts rapprochés avec le sujet infecté et ce dans les deux jours précédant l'apparition des lésions cutanées. Le VZV ne donne pas nécessairement de signes cliniques au niveau respiratoire.

La transmission se fait aussi par le portage de mains infectées aux yeux, au nez et à la bouche après éternuement ; ainsi que directement par la salive (12).

3.2 VOIE CUTANEE

Lors de la varicelle et du zona, les vésicules cutanées renferment un liquide abondant en virus. La transmission est possible de deux façons ; soit par contact direct avec les vésicules soit par inhalation du liquide contenu dans celles-ci. Dès le stade des croûtes, la contagiosité cesse.

Un varicelleux est déjà contagieux quelques jours avant l'apparition de l'éruption. Le contamineur est en règle générale un sujet atteint par le virus, il ne semble pas en effet y avoir de « porteurs sains » du virus (16).

Il n'y a pas d'épidémie de zona, mais les vésicules du zona contenant le virus peuvent être à l'origine d'une épidémie de varicelle. Par exemple, le zona d'un grand-parent peut être à l'origine de la varicelle de ses petits enfants (4).

3.3 VOIE MATERNO-FOETALE

Si la survenue de la varicelle durant la grossesse est rare, cette infection est génératrice de complications, à la fois pour la mère (pneumonie varicelleuse) et pour le fœtus, dont la contamination par le VZV, par voie transplacentaire, peut être à l'origine d'une fœtopathie ou d'une forme de varicelle néonatale.

La transmission a lieu lors de la virémie maternelle et peut survenir tout au long de la grossesse avec des répercussions différentes selon sa date d'apparition par rapport à la date de l'accouchement.

Ainsi, lorsque la varicelle est contractée au cours de la grossesse, avant 20 semaines d'aménorrhée, elle peut induire la mort foetale ou des foetopathies caractérisées par le développement d'anomalies viscérales telles que l'hypoplasie

d'un ou de plusieurs membres, la microencéphalie, l'hydrocéphalie, l'atrophie corticale ou la chorioretinite.

La varicelle périnatale survient au cours des deux premières semaines de vie lorsque la pathologie s'est déclarée chez la mère durant les 5 jours avant l'accouchement ou juste après la naissance. Cette forme est plus grave que chez l'enfant avec apparitions de bronchopneumopathies aiguës, de méningoencéphalites, d'hépatites, d'ulcérations digestives. L'évolution sans traitement est généralement mortelle.

A l'inverse, il n'y a aucun risque pour le fœtus lorsque la mère développe un zona durant sa grossesse car lors de la réactivation du virus il n'y a pas de virémie (1 et 2).

La varicelle congénitale sera développée ultérieurement dans cette thèse dans la partie II.

4 LE CYCLE DU VIRUS VARICELLE ZONA

Les virus ne se multiplient qu'à l'intérieur d'une cellule-hôte. Ce sont donc des parasites intracellulaires stricts qui utilisent le système producteur d'énergie (ATP), les ARN de transfert et les ribosomes de la cellule ainsi que toutes les petites molécules nécessaires à leur multiplication.

Après pénétration dans la cellule, le virus apporte l'information génétique nécessaire à la fabrication des molécules qui le constituent. Il est d'abord répliqué en nouveaux génomes qui sont ensuite transcrits en ARN-messagers, eux-mêmes traduits en protéines de structure. Ces macromolécules s'assemblent pour former de nouveaux virions qui sont libérés dans le milieu extérieur.

Le cycle de réplication du VZV est divisé en trois phases différentes qui sont l'adsorption du virus, la transcription et l'assemblage des nouveaux virus :

4.1 ADSORPTION DU VIRUS

L'adsorption du virus a lieu par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, s'ensuit le déshabillage du virus, son transport au noyau et enfin la libération de l'ADN viral dans celui-ci.

Le cycle de réplication débute lorsque le virus est adsorbé via ses récepteurs spécifiques par la surface de la cellule cible.

L'adsorption est médiée par les glycoprotéines virales alors que les récepteurs n'ont pas encore été précisément identifiés. Toutefois, de récentes données indiquent que le mannose-6-phosphate récepteur joue un rôle majeur au cours de l'attachement ainsi que l'héparane-sulfate (12).

Après fusion de l'enveloppe virale et des protéines de la membrane cellulaire, la capsid et le tégument sont libérés dans le cytoplasme.

La nucléocapsid est transportée vers les pores nucléaires via le cytosquelette de la cellule hôte, où l'ADN linéaire double brin ainsi que certaines protéines du tégument sont libérés grâce à l'action d'enzymes cellulaires (17).

4.2 LA TRANSCRIPTION

La deuxième étape du cycle consiste en la transcription des gènes viraux et la traduction suivie par la synthèse de l'ADN viral.

C'est dans le noyau de la cellule infectée que va avoir lieu la transcription et la réplication de l'ADN viral, entraînant un arrêt de la synthèse des acides nucléiques et des protéines de la cellule hôte. L'ADN viral est transcrit en ARNm dans le noyau cellulaire par l'ARN polymérase pour donner des protéines virales.

L'expression des gènes viraux par l'intermédiaire de cet ARN polymérase cellulaire se déroule selon une cascade très précise en trois phases successives entraînant la formation de trois classes de protéines (figure 5) :

- Au cours de la première phase, une protéine du tégument viral stimule la transcription du génome viral en α -ARNm. Celui-ci est transporté dans le cytoplasme cellulaire où la traduction en protéines précoces immédiates IE débute. Une fois ces IE exprimées, elles regagnent le noyau par les pores nucléaires pour y exercer leur fonction régulatrice (18).
- Au cours d'une deuxième phase, selon le même schéma les β -ARNm seront traduites en protéines précoces E qui pour la plupart sont des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN viral. Ces protéines regagnent à leur tour le noyau, permettant alors la réplication de l'ADN viral. On peut citer la thymidine kinase, l'hélicase ou bien encore l'ADN polymérase. Deux de ces enzymes sont spécifiques au VZV et représentent des cibles de la thérapeutique anti-VZV. La thymidine kinase est une enzyme phosphorylant les nucléosides naturels mais aussi les nucléosides synthétiques antiviraux. Cette phosphorylation est indispensable à leur activité (19). L'ADN polymérase est quant à elle indispensable à la polymérisation de l'ADN et permet une progression de l'enzyme le long de la matrice (20). Par conséquent, ce sont les enzymes exprimées par le génome viral qui effectuent la réplication. Un mécanisme de cercle roulant synthétise le nouvel ADN viral. Les fragments d'ADN viral néoformés sont alors dissociés et conditionnés dans les nucléocapsides.
- Lors de la troisième phase : C'est au tour des protéines tardives L, pour la plupart structurales, d'être exprimées après traduction des γ -ARNm. Ces protéines sont retrouvées essentiellement dans la composition de la nucléocapside, du tégument et du péplos. Ainsi, la transcription des γ -ARNm est induite après la réplication de l'ADN viral.

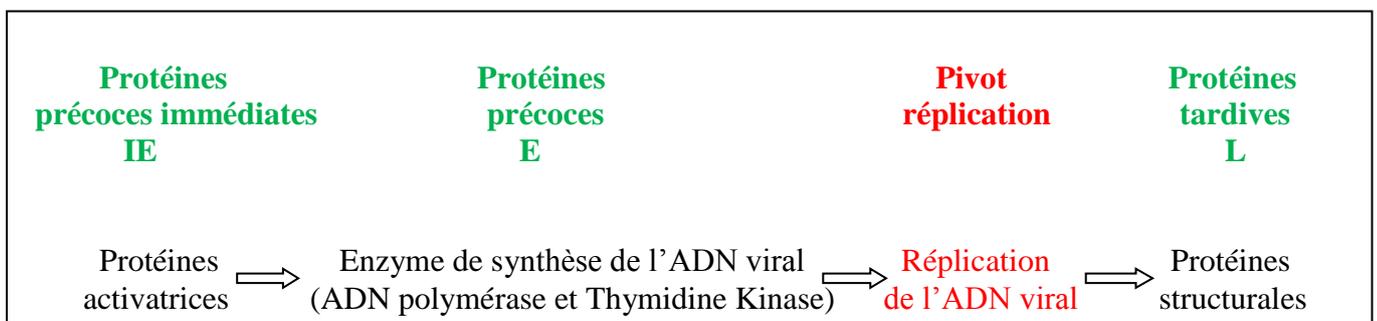


Figure 5 : Expression successive des trois lots de gènes viraux (4)

4.3 L'ASSEMBLAGE

L'assemblage des nucléocapsides nouvellement formées est suivi de l'acquisition de l'enveloppe virale définitive et de la production des particules virales infectieuses.

Au terme de ce cycle, les nucléocapsides nouvellement assemblées dans le noyau bourgeonnent au niveau de l'enveloppe nucléaire et acquièrent une enveloppe suivant un processus complexe faisant intervenir les vésicules golgiennes.

L'acquisition de l'enveloppe définitive se fait par bourgeonnement de la membrane de l'appareil de Golgi, modifiée par l'adjonction de glycoprotéines virales.

Enfin, le virus internalisé dans une vacuole rejoint la membrane plasmique de la cellule infectée, s'y accole et bourgeonne avec elle pour libérer les virions infectant à l'extérieur de la cellule hôte. Le VZV est donc un virus bourgeonnant.

Lors de la latence, le cycle s'interrompt avec accumulation dans le cytoplasme de la cellule hôte de certaines protéines précoces immédiates et précoces. Par conséquent, les protéines tardives sont absentes. Le rôle exact des protéines dans le processus de latence du cycle du VZV n'est à l'heure actuelle pas expliqué.

La figure suivante schématise le cycle répliatif du VZV :

- le virus pénètre dans la cellule hôte grâce à l'interaction entre les glycoprotéines virales et les récepteurs cellulaires
- l'ADN viral et les protéines du tégment sont amenés dans le noyau où les gènes vont être transcrits et traduits : les gènes α codent pour les protéines précoces immédiates IE dont les propriétés régulatrices permettent l'expression des gènes β codant pour les protéines précoces E parmi lesquelles les enzymes responsables de la répliation de l'ADN. Après répliation, les protéines tardives L sont exprimées à partir des gènes μ .
- Les nucléocapsides vont acquérir leur enveloppe après passage à travers l'appareil de golgi.

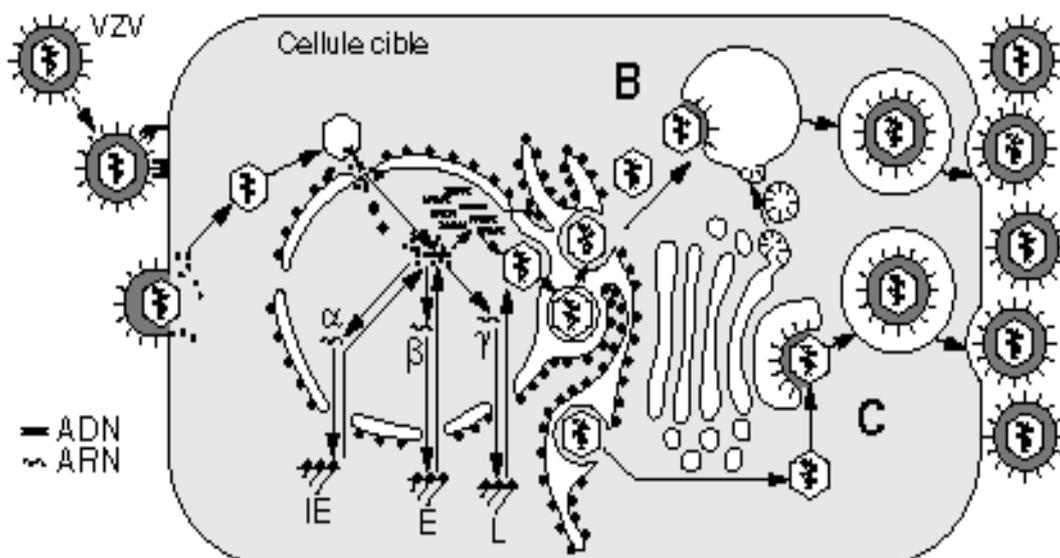


Figure 6 : Le cycle répliatif du virus varicelle zona (12)

5 PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'infection par le VZV est constituée de trois phases : la primo infection, la latence et la réactivation.

5.1 LA PRIMO INFECTION

Lors de la primo-infection du VZV, le virus pénètre dans l'organisme par la muqueuse des voies aériennes supérieures (le nasopharynx) et l'oropharynx. Il se multiplie à la porte d'entrée dans l'arbre respiratoire puis se dissémine dans l'organisme par virémie. Cette transmission respiratoire se fait par l'intermédiaire des lésions cutanées.

Durant les 4 à 6 jours après l'infection, au cours d'une première virémie, le virus se réplique localement dans les voies respiratoires et les ganglions lymphatiques. Le virus gagne par le sang les cellules du système réticulo-endothélial (foie et rate) où il se réplique intensément lors de la phase éruptive.

Bien qu'une réponse immunitaire spécifique se développe ; une deuxième virémie survenant vers le 12 à 14^{ème} jour, beaucoup plus marquée, dissémine le virus dans tout l'organisme (lymphocytes et monocytes) et l'amène au niveau de la peau : les lésions vésiculeuses apparaissent alors.

La période d'incubation silencieuse sans manifestations cliniques dure environ 14 à 16 jours. Celle-ci est suivie d'une éruption cutanée généralisée qui est dans la plupart des cas rapidement contrôlée par le système immunitaire. L'arrêt de la maladie virale est lié au développement de l'immunité.

Les lésions cutanées sont issues de l'infection des cellules endothéliales capillaires qui va s'étendre jusqu'aux cellules endothéliales de l'épiderme. On observe la « ballonnisation cellulaire » caractéristique constituée d'inclusions intracellulaires et de cellules géantes multinuclées. Cette éruption comporte un exanthème et un énanthème avec différents stades : macules, papules, et vésicules.

La formation de vésicules intra-épidermiques pleines d'un liquide clair, transparent en goutte de rosée est la clinique typique de la varicelle. Ce liquide clair est un « concentré » de VZV, ce qui explique la contagiosité et les épidémies retrouvées en crèches et écoles.

Initialement, la vésicule contient de la fibrine, des cellules épithéliales dégénérées et du VZV libre en abondance. Les vésicules sont ensuite envahies de polynucléaires provoquant le trouble du liquide (2).

Par la suite, les vésicules s'assèchent et se résorbent pour laisser place à une croûte.

La diminution des réponses immunitaires spécifiques du VZV au cours du temps entraîne chez certains individus une réactivation du virus. Celui-ci est transporté par le nerf sensitif jusqu'à l'épiderme pour donner une infection localisée : le zona.

Cette période où le virus persiste à l'état quiescent à vie est dénommée la latence.

5.2 LA LATENCE

La phase de latence fait suite à la guérison de la varicelle. Elle est caractérisée par la persistance du virus dans les ganglions sensoriels de certains nerfs rachidiens et/ou crâniens.

Suite à la primo-infection, le virus particulièrement abondant au niveau des vésicules cutanées peut gagner les ganglions sensoriels via le flux axonal rétrograde (axones afférentes) par voie nerveuse et/ou hématogène.

Une fois dans les ganglions, il s'installe dans un état quiescent.

Le VZV migre donc le long des axones de n'importe quel nerf sensitif tels que les nerfs cervicaux, thoraciques, lombosacrés et trijumeaux. Les mécanismes par lesquels les virus restent à l'état latent sont très imparfaitement connus (8).

Ainsi, durant l'infection latente, dans la cellule neuronale, le génome viral est présent dans le noyau de la cellule sous forme épisomique mais l'expression des gènes est limitée à quelques protéines virales. Les protéines très précoces et précoces (protéines non structurales) restent stockées dans le cytoplasme, n'entraînant donc aucune production de virions.

Dans les ganglions, le génome du VZV n'est pas intégré à celui des cellules infectées et n'adopte plus une structure linéaire mais devient circulaire (2).

A l'échelle de l'organisme humain, il n'y a pas de manifestations cliniques (9).

L'infection latente d'une cellule par le VZV est décrite ci-dessous dans la figure 7. On observe la pénétration du virus dans la cellule comme lors de l'infection productive mais le cycle s'arrête lorsque les protéines IE et E restent stockées dans le cytoplasme bloquant alors la réplication de l'ADN et la production des protéines tardives L.

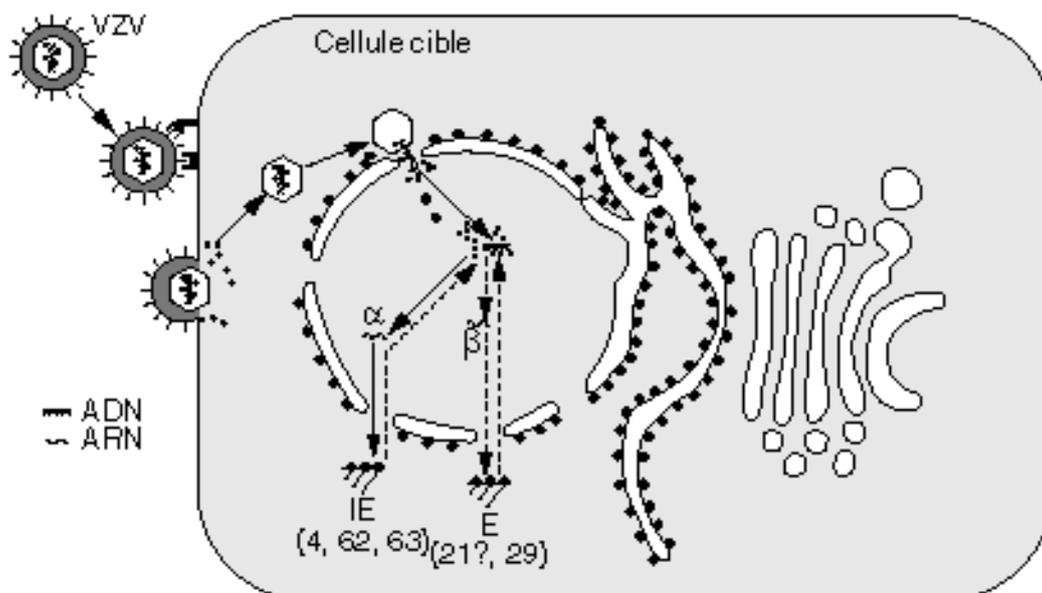


Figure 7 : Schéma de l'infection latente par le VZV (8)

5.3 LA REACTIVATION

Bien qu'il soit probable que la fréquence de réactivation dépende en partie du nombre de cellules dans lesquelles le virus reste latent, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'intensité de l'éruption varicelleuse, le nombre de cellules nerveuses infectées de manière latente et la fréquence de réactivation du VZV.

Le zona est dû à la réactivation du virus jusque-là latent. Le mécanisme de cette réactivation n'est pas connu. Il semble que l'immunité humorale permet de contenir un VZV réactivé à un seul dermatome, alors que l'immunité cellulaire interviendrait dans le maintien proprement dit de la latence (6).

Le VZV ne se réactive généralement de manière symptomatique qu'une seule fois au cours de la vie, provoquant ainsi le zona, infection cutanée le plus souvent limitée à un seul dermatome. Il fait cependant très probablement l'objet de réactivations subcliniques périodiques difficilement détectables.

Le zona, qui survient généralement dans un contexte de déficit immunitaire, est plus fréquent chez les personnes âgées ou dans des situations pathologiques affectant le statut immunitaire comme chez les sujets ayant contractés la varicelle durant leurs premières années de vie.

Les particules virales infectieuses produites lors de la réactivation regagnent la peau *via* le flux axonal antérograde. Elles y provoquent des lésions cutanées synchrones et localisées au dermatome correspondant au territoire d'innervation du ganglion à partir duquel le virus s'est réactivé.

Très souvent, la réactivation est accompagnée de douleurs qui peuvent subsister parfois pendant de très longues périodes après la disparition des lésions cutanées. Ces douleurs post-zostériennes peuvent être réellement insupportables et résistantes aux analgésiques (8).

Voici en résumé, un schéma représentant la physiopathologie de l'infection par le VZV avec les différentes phases décrites précédemment.

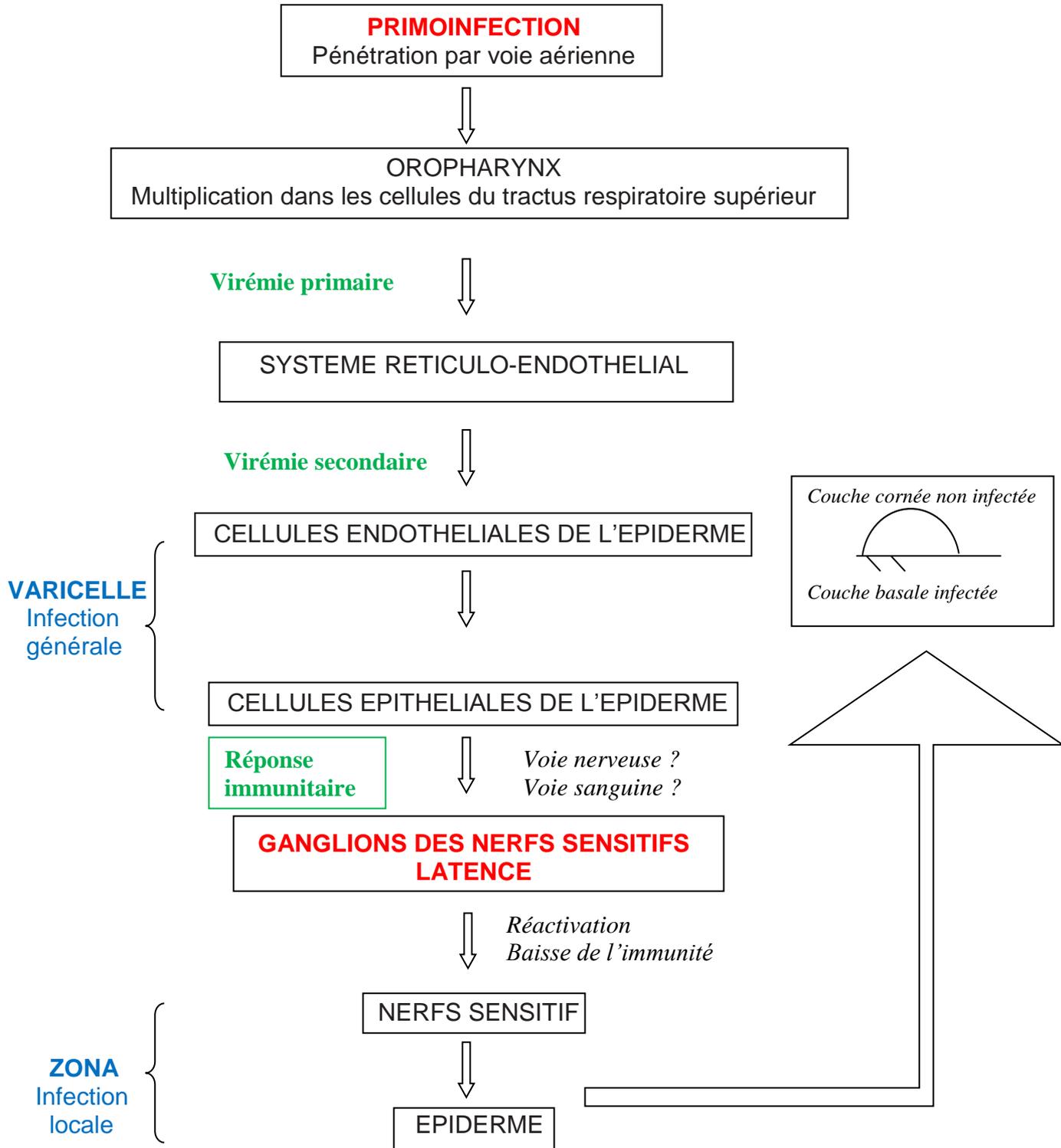


Figure 8 : Physiopathologie de l'infection du VZV (1)

6 LA REPONSE IMMUNITAIRE

Dès l'entrée du virus dans l'organisme, le système immunitaire est alerté, mettant en place les mécanismes de la réponse innée d'abord et de la réponse adaptative humorale et cellulaire ensuite.

Incapable de contrôler l'infection, la réponse innée est cependant cruciale dans les premiers jours de l'infection, d'une part pour freiner la progression du virus, d'autre part pour permettre l'activation de la réponse immune adaptative (22).

6.1 L'IMMUNITE NATURELLE

Cette immunité permet à un organisme non immunisé contre un agent infectieux tel qu'un virus, une bactérie ou un parasite de bénéficier d'une certaine protection par l'intermédiaire de mécanismes ne faisant pas intervenir de réponses immunitaires spécifiques.

En limitant l'invasion de l'organisme par les agents infectieux, l'immunité naturelle permet à un grand nombre d'infections virales de rester asymptomatiques. Néanmoins, l'exposition au VZV entraîne la survenue d'une maladie symptomatique chez la quasi-totalité des sujets exposés, laissant présumer que les facteurs de l'immunité naturelle ne sont pas suffisants pour contrer la diffusion du virus et l'apparition de la varicelle (13).

Cette immunité est fondée sur l'action de diverses cellules :

- ✓ Les cellules phagocytaires telles que les macrophages et les polynucléaires. Généralement, lors d'infections virales, les macrophages jouent un rôle défensif face au virus. Cependant, les macrophages infectés par le VZV paraissent eux plutôt intervenir dans la dissémination du virus.
- ✓ Les cellules NK (Natural Killer) sont de gros lymphocytes granuleux capables de lyser les cellules infectées par le VZV (21). En effet, la surface d'une cellule infectée par un virus subit des modifications faisant d'elle une cible attractive pour les NK (14). L'activité lytique de ces cellules tueuses est stimulée par l'intervention de l'interleukine IL2. Ces cellules constituent jusqu'à 15% des lymphocytes circulants et semblent être impliquées dans les formes sévères de varicelle lorsqu'elles sont en déficit.
- ✓ Les interférons α : IFN α sont retrouvés dans le liquide des vésicules et dans le sérum. Ils ont un effet inhibiteur sur la réplication du génome viral.
- ✓ Les cytokines : produites lors de la réponse inflammatoire auraient un effet modulateur sur la réplication virale, on peut citer les TNF α dont l'action inhibitrice est renforcée par les interférons α et γ (13).

Ce sont les cellules dendritiques qui constituent la cible du VZV. En effet ces cellules sont présentes dans de nombreux tissus et sont confrontées au virus dès le début de l'infection. A l'intérieur de celles-ci, le VZV peut se répliquer ou être phagocyté.

L'infection des cellules dendritiques matures par le virus induit une diminution de l'expression de certaines molécules comme les CMH I, CD80, CD86 nécessaires à la pénétration de l'antigène et à l'activation des lymphocytes T naïfs.

Dans la figure suivante, les différents protagonistes de l'immunité naturelle sont représentés :

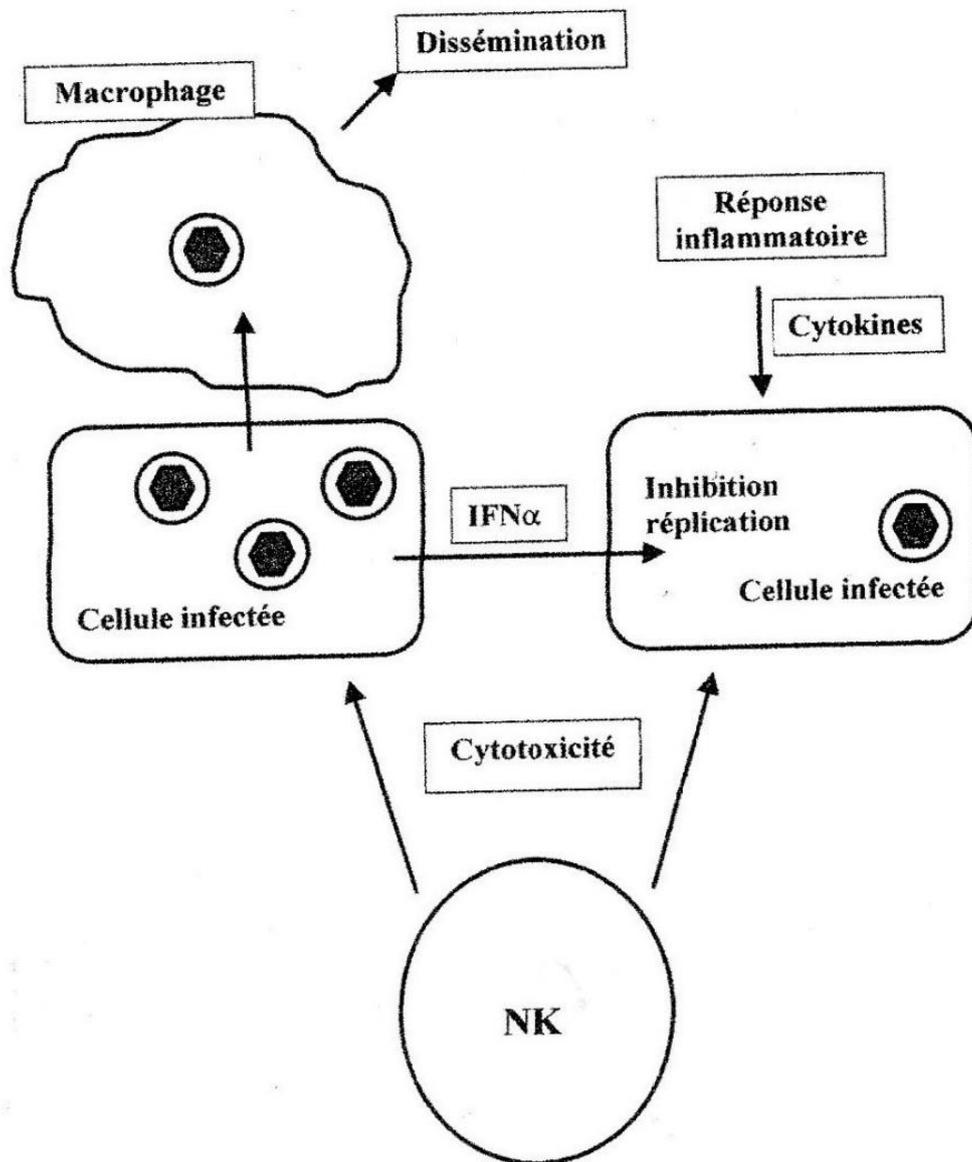


Figure 9 : Réponse immune : mécanisme de défense naturelle (13)

Le recrutement des cellules de la réponse innée et leur activation permettent l'enclenchement de la réponse adaptative humorale et cellulaire pour lesquelles les glycoprotéines et les protéines IE62 et IE63 constituent les principales cibles (22).

Chez un sujet n'ayant jamais été exposé au VZV, le contact avec le virus entraîne une primo-infection symptomatique. L'immunité naturelle innée n'est pas suffisante pour palier à la diffusion du virus dans l'organisme. Une autre réponse immunitaire se met route pour limiter la primo-infection : on parle de réponse à médiation cellulaire.

6.2 L'IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle essentiel dans la protection du VZV, comme en témoigne la gravité de l'infection chez les sujets dont l'immunité cellulaire est déficiente, et ce quel qu'en soit l'origine : constitutionnelle, acquise par processus physiologique ou issu d'un traitement immunodépresseur.

L'action du système immunitaire cellulaire s'effectue via les lymphocytes T. On en distingue deux grandes familles :

- ✓ les lymphocytes T cytotoxiques, qui reconnaissent les cellules infectées par leurs récepteurs peuvent les détruire ainsi que le virus qu'elles contiennent.
- ✓ les lymphocytes T auxiliaires, qui interagissent avec les macrophages et produisent également des cytokines (interleukine) induisant la prolifération des lymphocytes B et T.

Ainsi, la prolifération des lymphocytes T s'accompagne d'une production de cytokines de types Th1 comme l'interleukine IL₂ et les interférons α et μ qui potentialisent l'expression clonale des cellules T spécifiques. Ces cytokines Th1 ont tendance à produire des réponses pro-inflammatoires impliquées dans les réponses antivirales, ainsi un excès relatif de Th1 est observé dans les inflammations aiguës. Les interleukines telles que l'IL₂ jouent un rôle dans l'activation des cellules NK (10 et 16).

L'inversion du rapport des lymphocytes T4/T8 au début de la varicelle atteste d'une dépression du système immunitaire cellulaire qui sera renforcée par la suite (16).

Ainsi, une réponse cellulaire apparaissant précocement est associée aux formes bénignes de varicelle, alors qu'une réponse cellulaire absente ou retardée est associée à un risque de forme sévère disséminée de l'infection. Cette réponse a été mise en exergue vis à vis de plusieurs protéines virales et particulièrement des glycoprotéines d'enveloppe.

Il existe une relation entre l'immunité à médiation cellulaire et les formes cliniques des infections à VZV qui est décrite dans le tableau suivant :

Statut immunitaire	Réponse proliférative des lymphocytes T	Conséquences
Non immunisé	Précoce	Varicelle « simple »
	Absente ou retardée	Formes sévères de varicelle
Immunocompétent	Forte	Pas de maladie
	Diminuée (sujet âgé)	Zona
Immunodéficient	Très diminuée ou absente	Zona, risque de dissémination

Tableau 2 : Rapport du statut immunitaire en fonction de la pathologie (13)

La réponse immunitaire cellulaire repose sur la reconnaissance épitope/paratope. Un épitope, aussi appelé déterminant antigénique, est une molécule caractéristique d'un antigène qui peut être reconnue par la partie variable d'un anticorps ou par un récepteur membranaire des lymphocytes T appelé paratope.

Les épitopes du VZV couplés aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes CPA (et qui assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer) sont reconnus par les lymphocytes CD4+ (figure 11). Les épitopes du virus présentés à la surface des cellules infectées couplés aux molécules de classe I du CMH sont reconnus par les lymphocytes CD8+.

La réponse des T helper est indispensable à l'établissement des réponses cytotoxiques des lymphocytes CD8+ (limitant la réplication virale au niveau des lésions cutanées et éliminant les cellules mononuclées circulantes au cours de la virémie) et de la réponse des anticorps dont le rôle est limité dans l'évolution de la pathologie (13).

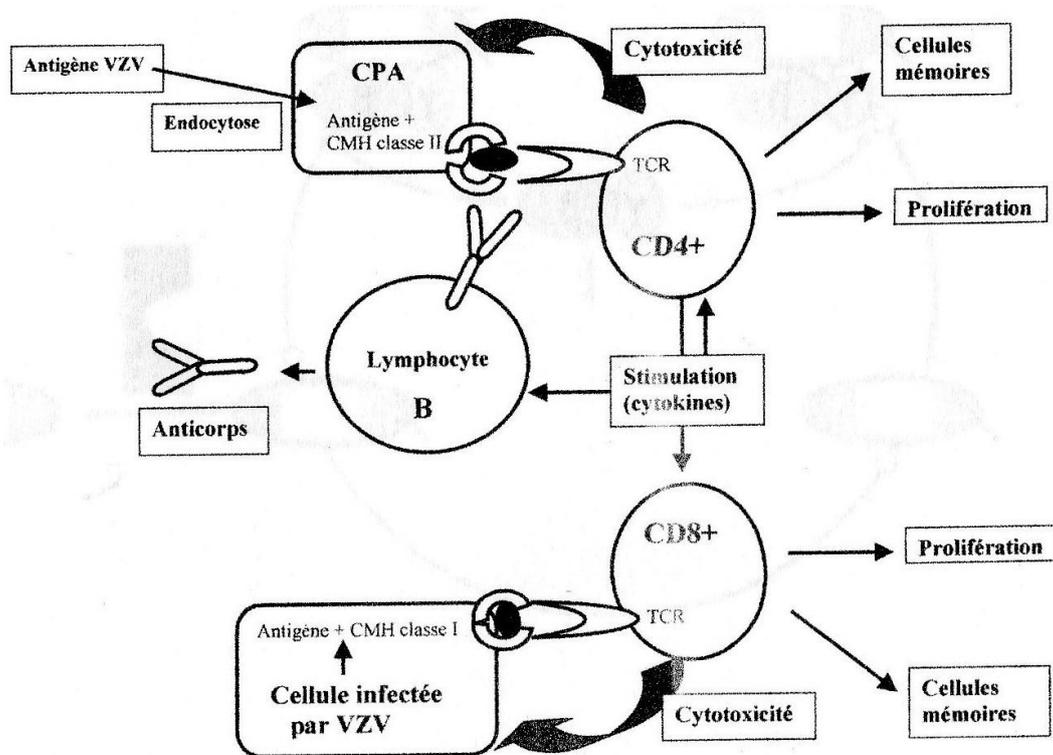


Figure 10 : Schéma de la réponse immunitaire face à l'infection par le VZV (13)

6.3 L'IMMUNITE HUMORALE ET LA REponse DES ANTICORPS

Le système immunitaire humoral agit contre les bactéries et les virus dans les liquides du corps humain (tels que le sang en sécrétant des substances susceptibles d'aider à la destruction des agents pathogènes). Ses principaux moyens d'action sont les immunoglobulines, aussi appelées anticorps, produites par les plasmocytes qui sont l'évolution des lymphocytes B.

Au cours de la primo-infection, apparaissent des anticorps spécifiques de classe IgG, IgM et IgA. Ils sont absents pendant la phase d'incubation et apparaissent dans les 5 jours suivant le début des symptômes. Leurs titres maxima sont atteints deux à trois semaines après les premiers symptômes. Puis, le titre des IgG diminue et se stabilise à des valeurs faibles durant toute la vie, alors que les IgA et IgM diminuent jusqu'à ne plus être détectées un an après la varicelle.

Les anticorps ont une action protectrice contre l'infection à VZV, cependant leurs rôles dans la guérison de la varicelle n'est pas réellement défini. Chez les sujets qui n'ont pas de gammaglobulines dans le sang, la varicelle n'a pas de gravité particulière malgré l'absence de développement des anticorps spécifiques. Ainsi, la réponse des anticorps a un rôle limité dans le développement et la guérison de la maladie.

Cependant, l'administration de préparations d'immunoglobulines à haut titre anti VZV, administrées dans les 48 à 72 heures après exposition au virus, permet d'éviter ou limiter la dissémination virale. Les enfants dont la maladie a été atténuée par des immunoglobulines exogènes développent moins d'anticorps que la normale et peuvent développer une deuxième varicelle (16).

De plus, les anticorps dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe présentent une activité neutralisante dépendante ou non du complément. Parmi ces glycoprotéines, la protéine majeure de la nucléocapside est immunodominante. En effet, les anticorps dirigés contre celle-ci persistent des années après la primo-infection. Le complexe qui représente la protéine d'assemblage de la capsid est également une cible majeure de la réponse anticorps. Ainsi, l'action neutralisante des anticorps dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe et la destruction de cellules infectées par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) représente le rôle protecteur de ceux-ci (13).

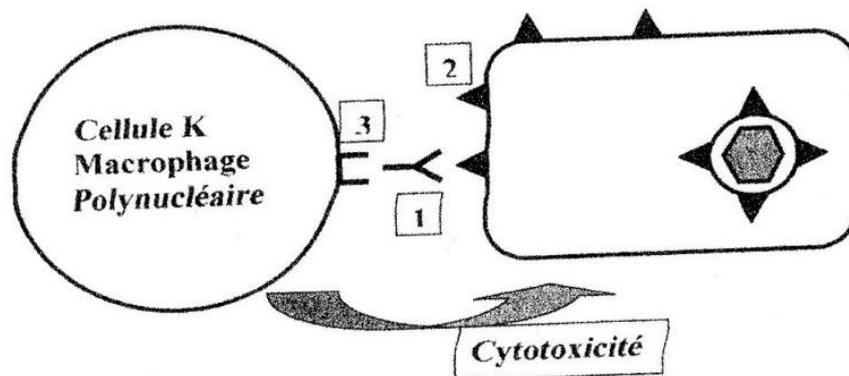


Figure 11 : Mécanisme d'action des anticorps (13)

Ainsi, il y a une action cytotoxique des cellules K, macrophages et polynucléaires sur la cellule infectée (figure 11). Cette cytotoxicité est dépendante des anticorps neutralisants dirigés contre les antigènes du VZV exprimés à la surface des cellules infectées.

6.4 L'IMMUNITÉ ET LA REACTIVATION DU VZV

Lors de la latence, pendant de nombreuses années, des anticorps anti-VZV et des cellules T mémoires répondent à la stimulation des antigènes du virus assurant ainsi le maintien de l'immunité. Il y a de plus persistance des anticorps dirigés contre les glycoprotéines après la primo-infection.

Lorsque le sujet infecté est exposé de nouveau au virus ou subit des réactivations de celui-ci, on observe un renforcement du système immunitaire. Ainsi, le maintien du virus sous forme latente est contrôlé essentiellement par l'immunité à médiation cellulaire.

Lorsque les réponses immunitaires deviennent insuffisantes la réactivation du virus se manifeste de façon symptomatique sous forme de zona généralement une seule fois au cours de la vie. L'infection reste localisée sauf chez les sujets immunodéprimés où elle est disséminée (13).

Lors de la petite enfance, cette réactivation peut avoir lieu à l'issue d'un faible pouvoir immunisant des varicelles in utéro ou d'une pathologie infantile (leucémie, lymphomes ou infection par le VIH).

Il a été démontré, chez les sujets âgés et ceux immunodéprimés, une corrélation entre diminution de la réponse à médiation cellulaire aux antigènes du VZV et l'augmentation du risque de zona. Ainsi, différentes anomalies, tels qu'une diminution de l'activité des cellules NK, une réduction de l'activité cytotoxique des polynucléaires, un déficit des lymphocytes CD4 et CD8 expliqueraient l'apparition du zona. En revanche, le risque de survenue d'un zona ne paraît pas corrélé à la diminution des anticorps anti VZV mais un faible taux d'anticorps neutralisants pourrait favoriser la résurgence du virus. En conséquence, l'immunité humorale joue un rôle secondaire dans la réactivation.

En conclusion, les réactivations surviennent lorsque le système immunitaire, dont l'efficacité décroît avec l'âge, atteint un seuil limite ne lui permettant plus de contrôler le virus (figure 12). On sait maintenant que c'est essentiellement la composante cellulaire de la réponse adaptative qui est critique, ce qui est illustré par la fréquence élevée de réactivations chez des patients dont la réponse cellulaire est fortement affaiblie en raison de l'âge, de conditions pathologiques ou suite à des traitements immunosuppresseurs, alors que leur réponse humorale ne semble pas amoindrie (22).

Enfin, lors du zona, on constate une augmentation rapide du nombre de lymphocytes T et des anticorps anti-VZV de type IgG et IgA, alors que les IgM réapparaissent de façon inconstante.

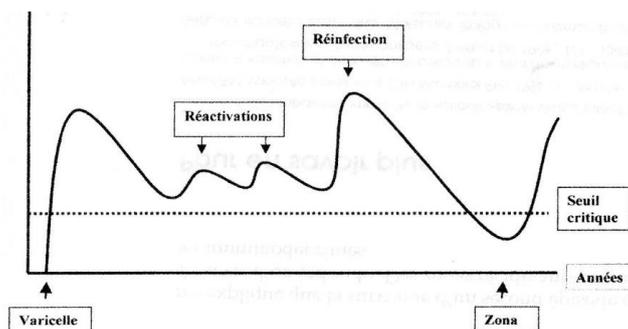


Figure 12 : Evolutivité de l'immunité vis-à-vis du VZV au cours du temps (13)

En conclusion, schématiquement l'immunité innée peut être résumée comme suit :

- ✓ Une 20^{aine} de cytokines :

INFα	produit par les cellules infectées et les cellules dendritiques Etat antiviral des cellules saines Stimulation des cellules NK
TNFα	Activation des neutrophiles
IL₂	Prolifération des cellules T Stimulation des cellules NK
IL₆	Stimulation des cellules B et T
INFμ	Activation des macrophages

- ✓ Les cellules sentinelles (dendritiques et macrophages) ont différentes actions :
 - INF et autres cytokines
 - Internalisation et apprêtement des antigènes viraux
 - Migration dans les ganglions lymphatiques pour informer les cellules B et T
- ✓ Les cellules NK permettent la reconnaissance des cellules infectées et la lyse de celles-ci. On observe la sécrétion d'INF μ , TNF α et autres cytokines.
- ✓ Le complément en association avec les anticorps naturels entraîne la lyse des cellules infectées et des virus à péplos.

En rouge : actions directement antivirales
 En vert : renforcement de ces actions
 En bleu : préparation de l'immunité acquise

Figure 13 : Bilan de l'immunité naturelle (4)

L'immunité acquise est schématisée de la façon suivante :

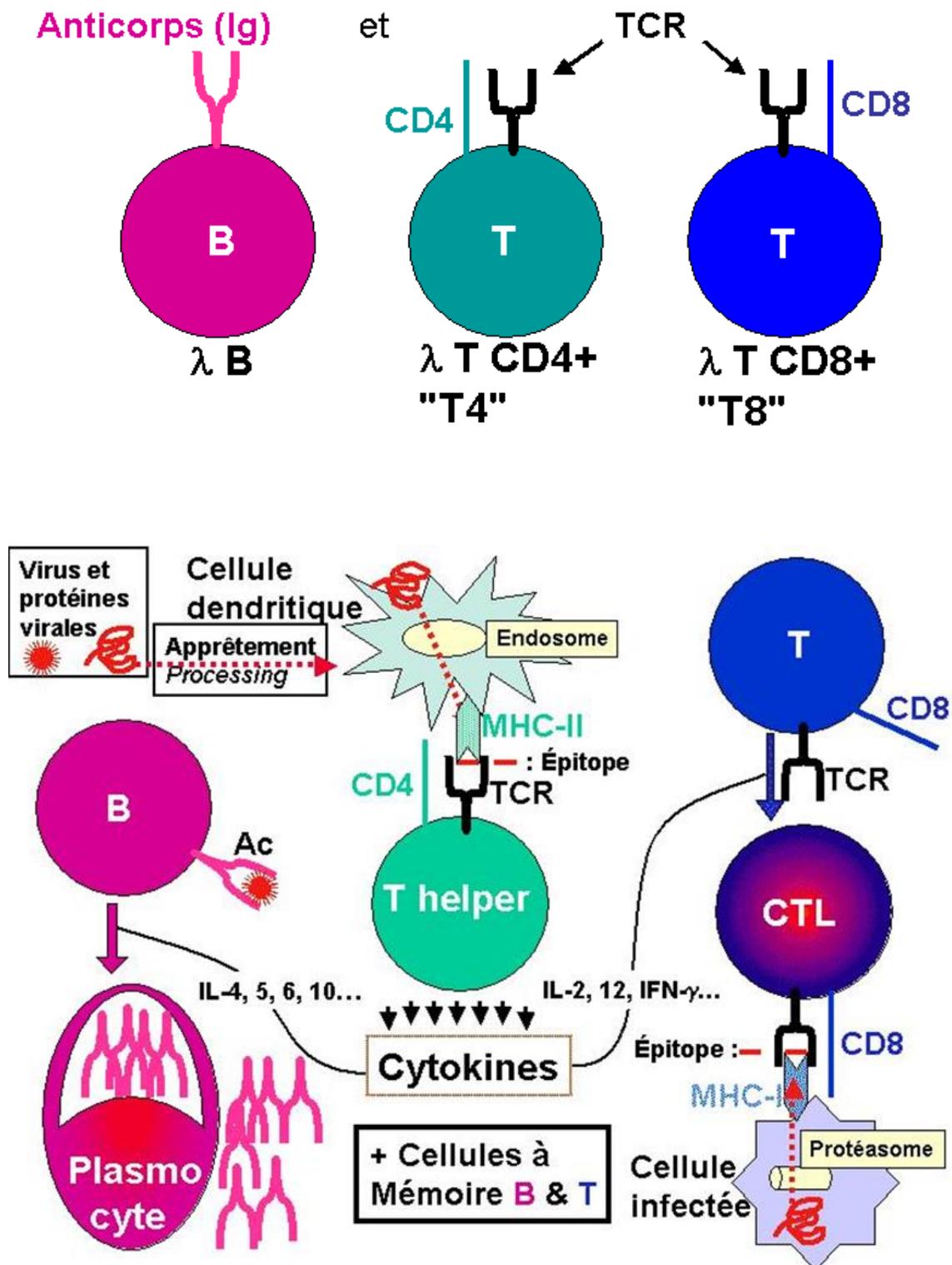


Figure 14 : Bilan de l'immunité acquise (4)

7 LE DIAGNOSTIC

Le virus de la varicelle et du zona est à la fois extrêmement contagieux et très fragile. Cette fragilité rend son isolement délicat et aléatoire en culture cellulaire, à partir des prélèvements. Ainsi, l'apport des techniques de biologie moléculaire est important pour le diagnostic virologique (13).

Il est inutile en pratique médicale courante où l'aspect de l'éruption de la varicelle et du zona est suffisamment évocateur. On recherche le virus lorsque la clinique n'est pas concluante, dans les formes graves d'infection à VZV, ou encore dans les protocoles d'études à but cognitif ou thérapeutique. De plus, la sérologie est utile avant la mise en route d'un traitement immunodépresseur et en cas d'exposition d'une femme enceinte au virus (12).

Les méthodes de diagnostic virologique sont réparties en deux groupes :

- ✓ **Les méthodes de diagnostic dites « classiques » ou indirect** : comprenant l'isolement viral sur culture cellulaire et le sérodiagnostic par le test ELISA. Il s'agit d'une méthode indirecte où l'on cherche à mettre en évidence une ascension du taux des anticorps (23). Cette méthode est utilisée pour la détermination de l'immunité chez l'enfant ou l'adulte sain immunocompétent, mais surtout essentiel chez un jeune sujet avant sa mise sous traitement immunodépresseur, ainsi qu'immédiatement lors de l'exposition d'une femme enceinte au VZV (13).
- ✓ **Les méthodes de diagnostic dites « rapides » ou direct** visant à rechercher directement le virus sur prélèvement, soit par réactions immunologiques (techniques immunoenzymatiques ou immunofluorescence) soit par microscopie électronique (23). Ces techniques sont utilisées dans les formes graves et compliquées de la varicelle et du zona tel que la pneumonie varicelleuse chez l'adulte sain et le nourrisson, les formes disséminées chez l'immunodéprimé et les formes résistantes au traitement antiviral. Enfin, cette méthode directe est primordiale chez la femme enceinte dans les varicelles pergravidiques avant la 24^{ème} semaine de grossesse et chez le nouveau-né dont la mère a eu la varicelle entre cinq jours avant et deux jours après l'accouchement (13).

7.1 PRELEVEMENT

Dû à la fragilité du VZV, les prélèvements pour l'isolement sont transmis rapidement au laboratoire dans un tube de milieu de transport de virus, ou sont inoculés sur culture cellulaire directement au lit du patient. Ils sont de nature diverse en fonction de la pathologie. La recherche des anticorps sériques est réalisée sur échantillon de sérum (24).

Lors d'éruption cutanée, les prélèvements sont obtenus soit par ponction du liquide vésiculaire à la seringue, soit par écouvillonnage appuyé du plancher et des berges de la vésicule, soit enfin par biopsie après retrait de la croûte. Ces ponctions sont effectuées avant toute application de topique afin de recueillir le maximum de cellules infectées (12).

Dans les 3 premiers jours de la varicelle, les prélèvements peuvent avoir lieu directement au niveau du pharynx.

Lors de conjonctivite ou kérato-conjonctivite, la recherche du virus est faite par écouvillonnage conjonctival, par grattage cornéen ou par larmes prélevées directement sur film alors qu'en cas d'uvéïte, il y a prélèvement de l'humeur aqueuse.

Lors de suspicion d'une atteinte neurologique, la recherche aura lieu à partir du liquide céphalorachidien qui doit être non hémorragique et non dilué dans le milieu de transport.

En cas d'embryofoetopathie, la recherche du virus se fait dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse, après cicatrisation complète des lésions cutanées maternelles (13).

7.2 TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

7.2.1 Isolement sur culture cellulaire

L'isolement du virus sur culture cellulaire semble être la méthode de référence pour les prélèvements cutanés et les biopsies. Le succès de l'isolement dépend de la richesse en virus du prélèvement. En général, le virus est présent durant la phase aiguë de la maladie, soit trois jours après le début de l'éruption. Cependant, plus de trois jours après le début du rash, le virus semble encore isolable sur culture cellulaire.

La réplication du VZV *in vitro* est optimale sur des cultures de cellules humaines de types cellules primaires, cellules des lignées diploïdes ou des lignées dérivées de carcinome pulmonaire humain ou de mélanome. En pratique, les cellules les plus utilisées permissives pour la réplication sont les fibroblastes embryonnaires humains tels que les cellules MCR-5.

La multiplication du virus sur des cellules non humaines est possible mais présente une sensibilité réduite. Ces cellules non humaines sont de types : cellules primaires de rein de singe, fibroblastes embryonnaires de cobaye et cellules de rein de lapin (12 et 13).

La multiplication virale est révélée par l'apparition d'un effet cytopathique ECP constitué de foyers de cellules rondes de taille inégale avec des inclusions nucléaires éparpillées sur un foyer granuleux. Pour observer les premiers foyers d'ECP, un délai de deux à sept jours est généralement nécessaire. Lorsque le prélèvement initial est pauvre en virus ou que l'infectiosité du prélèvement a été atténué pendant le transport jusqu'au laboratoire, le délai peut dépasser deux semaines.

Cette technique de diagnostic est parfois longue et contraignante mais permet la conservation des souches et la constitution de stocks de virus indispensables à l'évaluation de la sensibilité aux antiviraux. Cette détection exige la proximité d'un laboratoire de culture cellulaire ainsi que des conditions strictes de conservation et de transports des prélèvements.

En raison des inconvénients de cette méthode, les techniques de diagnostic dites rapides ou directes sont à l'heure actuelle privilégiées (12 et 13).

7.2.2 Les méthodes de diagnostics directes

Ces différentes méthodes sont peu sensibles mais permettent en seulement quelques heures un diagnostic dans le cas des méthodes directes.

7.2.2.1 La microscopie électronique

La microscopie électronique consiste à placer un échantillon sous un faisceau d'électrons en utilisant un système de lentilles magnétiques pour projeter l'image de l'échantillon sur un écran phosphorescent qui transforme l'image électronique en image optique.

Après coloration négative, la microscopie électronique permet une visualisation des particules virales directement dans le prélèvement. La coloration négative consiste en l'absorption par l'échantillon d'un agent contrastant qui par sa forte masse atomique va mettre en évidence l'échantillon biologique plus clair que ce qui l'entoure. Ainsi le prélèvement apparaît blanc sur fond sombre d'où le nom de coloration négative.

Il s'agit d'une technique rapide et directe qui détecte les herpesviridae sans distinction entre HSV et VZV. Cette méthode est appliquée à la recherche de virus dans le liquide vésiculaire. La préparation et l'examen des prélèvements se font rapidement, et une faible quantité de liquide vésiculaire suffit (12 et 13).

7.2.2.2 Détection des antigènes viraux intracellulaires

Cette détection nécessite un prélèvement riche en cellules intactes qui sont étalées sur lames et fixées à l'acétone. Les prélèvements peuvent donc être acheminés au laboratoire dans un délai de plusieurs heures et à température ambiante. Les cellules infectées par le virus sont détectées par un anticorps monoclonal anti-VZV marqués à la fluorescéine ou à la peroxydase.

Cette immunocyto-diagnostic appelée cyto-diagnostic de Tzanck est une méthode spécifique, rapide et simple. La spécificité est due à l'utilisation des anticorps monoclonaux et la fluorescence issue des marqueurs facilite la lecture du diagnostic (12 et 13).

7.2.2.3 Détection des acides nucléiques

La détection des acides nucléiques viraux est réalisée après amplification génique par PCR. Cette méthode est utile pour caractériser le virus dans les formes atypiques ou compliquées. Les prélèvements sont donc issus du LCR généralement, du liquide amniotique, des liquides oculaires, des biopsies et des vésicules cutanées.

Malgré les nombreux protocoles décrits, deux méthodologies permettent un classement en deux groupes distincts :

- ✓ Les protocoles de PCR amplifiant une région du VZV sans homologie avec les autres herpes virus
- ✓ Les protocoles amplifiant une région commune entre HSV-1, HSV-2 et VZV. Le typage est alors réalisé par analyse du profil de restriction du produit d'amplification après électrophorèse sur gel, complétée ou non par une hybridation spécifique.

Cette méthode rapide, très sensible et spécifique permet la détection d'ADN viral dans de faibles quantités de prélèvement. Le diagnostic est possible même sous traitement antiviral et permet une quantification du virus (12 et 13).

7.2.3 Le diagnostic indirect par détection des anticorps spécifiques

De nombreuses techniques ont été développées pour la détection des IgG anti-VZV. Les méthodes d'agglutination au latex, de lecture délicate, donnent un résultat utilisable en urgence. Celles-ci sont de sensibilité et de spécificité faibles nécessitant la confirmation du résultat par une autre méthode.

Le sérodiagnostic à la recherche des anticorps spécifiques se réalise en pratique essentiellement par le test ELISA. Il s'agit d'une technique biochimique utilisant un ou deux anticorps. L'un d'eux est spécifique de l'antigène alors que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène-anticorps) et est couplé à une enzyme.

Cet anticorps secondaire peut causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorogène. Il s'agit d'un test simple, facile d'emploi et peu coûteux mais limité à la disponibilité en anticorps spécifique. Deux prélèvements à quelques jours d'intervalle sont nécessaires afin d'observer une élévation significative du titre des anticorps.

Cette méthode peut être intéressante dans le cas de personnes adultes sans antécédents connus de varicelle pour déterminer leur statut immunitaire et en l'absence d'anticorps VZV afin d'instituer un traitement préventif et d'éviter la varicelle grave de l'adulte.

Les tests les plus sensibles détectent les anticorps se liant à la membrane des cellules infectées non fixées. Parmi les méthodes de détection des anticorps spécifiques, les méthodes immuno-enzymatiques existantes sont souvent très spécifiques mais ne sont pas aussi sensibles que le FAMA (Fluorescent Antibody to VZV induced membrane antigen) qui est difficile à mettre en œuvre.

Après la phase aiguë de la varicelle, des IgG-VZV persistent pendant de nombreuses années. La détection des anticorps de type IgM, par manque de spécificité des tests actuels, est limitée et présente des résultats fréquemment faussement positifs en présence de titres élevés d'IgG anti-VZV. Les IgM sont témoins d'une infection active mais ne constitue pas un critère fiable de primo-infection (parfois détectées lors des réactivations).

Enfin, la synthèse intrathécale ou intraoculaire des IgG-VZV est analysée par titrage comparatif des anticorps dans le LCR ou l'humeur aqueuse dans les formes neurologiques et oculaires (12 et 13).

En résumé, le tableau ci-dessous décrit les différents avantages et inconvénients entre chaque méthode de diagnostic :

	Avantages	Exigences / Inconvénients
Culture cellulaire	Conservation des souches Etudes épidémiologiques Sensibilité in vitro	Laboratoire de culture cellulaire proche Négativations sous antiviral Résultats tardifs Conditions strictes de conservation et transport des prélèvements
Microscopie électronique	Rapidité Facilité	Equipement lourd Pas de distinction entre VZV et HSV
Détection antigènes viraux	Conditions de conservation souples Rapidité	Lecteur expérimenté Sensibilité fonction du nombre de cellules analysées
Détection acides nucléiques	Faible quantité de prélèvement Conditions de conservation souples Diagnostic possible sous antiviral Quantification	Manipulateur expérimenté Risque de contamination
Détection anticorps spécifiques	Simplicité Automatisation Synthèse intrathécale ou intraoculaire	Synthèse décalée avec diagnostic rétrospectif

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des différentes techniques utilisées dans le diagnostic de l'infection à VZV (13)

PARTIE II – LA VARICELLE

La varicelle est la maladie virale la plus contagieuse des maladies éruptives qui survient préférentiellement pendant l'enfance. Bien que la maladie soit le plus souvent bénigne, des surinfections cutanées, neurologiques ou pulmonaires peuvent survenir. La fréquence de survenue de ces complications augmente généralement avec l'âge. Néanmoins, cette pathologie peut mettre en jeu le pronostic vital chez l'adulte, le nourrisson et l'immunodéprimé.

1 EPIDEMIOLOGIE

La varicelle est surveillée par le réseau Sentinelles depuis 1990, réseau animé par l'Institut national de santé et de la recherche médicale (INSERM). Chaque semaine, le réseau rapporte dans son bulletin hebdomadaire une estimation du nombre de cas de varicelle dans la métropole ainsi que les cartes décrivant leur répartition géographique. Ces données, collectées chaque semaine, sont issues de l'activité de plusieurs centaines de médecins généralistes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain et permettent de décrire la diffusion temporo-spatiale de la maladie.

Chaque année, on compte environ près de 700 000 cas de varicelle (90% ont moins de 10 ans, 3 000 hospitalisations (75% ont moins de 10 ans) et 20 décès (dont 30% ont moins de 10 ans). Ces données reflètent le caractère fréquent et le plus souvent bénin de la maladie mais aussi la gravité de la varicelle augmentant avec l'âge (28).

D'après le bulletin du réseau Sentinelles allant du 23 au 29/04/12, l'incidence des cas de varicelle vus en consultation de médecine générale a été estimée à 23 cas pour 100 000 habitants (29) dont plus de 90% surviennent chez l'enfant entre 1 an et 14 ans avec un maximum entre 5 et 9ans (28).

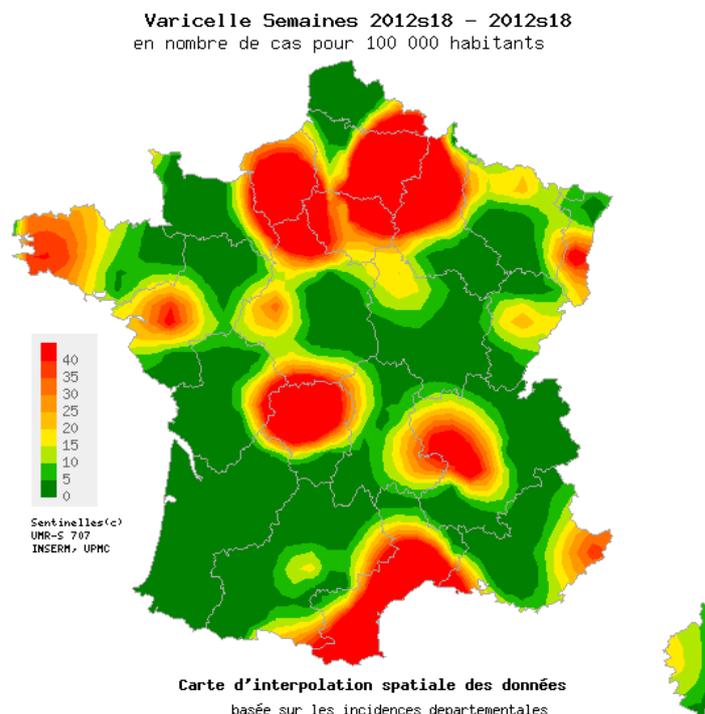


Figure 15 : Situation épidémiologique de la varicelle en France du 23 au 29/04/2012 (29)

Au regard de la situation épidémiologique en France durant la semaine du 23 au 29/04/2012, on note sept foyers d'activité régionale avec en première ligne le Limousin (124cas), l'Île de France (100cas), le Languedoc-Roussillon (70cas) puis de façon modérée l'Alsace (28cas), l'Auvergne (23cas) et la Provence-Alpes-d'Azur avec 22cas (figure 15).

Le taux d'incidence est assez stable tout au long de l'année, hormis une baisse importante pendant les mois d'août à octobre (27).

Le taux d'incidence national depuis dix ans (figure 16) varie généralement depuis des années entre 20 et 60 cas pour 100 000 habitants. On constate que ce taux tend à diminuer depuis deux ans alors que dans le monde on observe une augmentation de l'âge moyen de la varicelle associée à une majoration des formes graves.

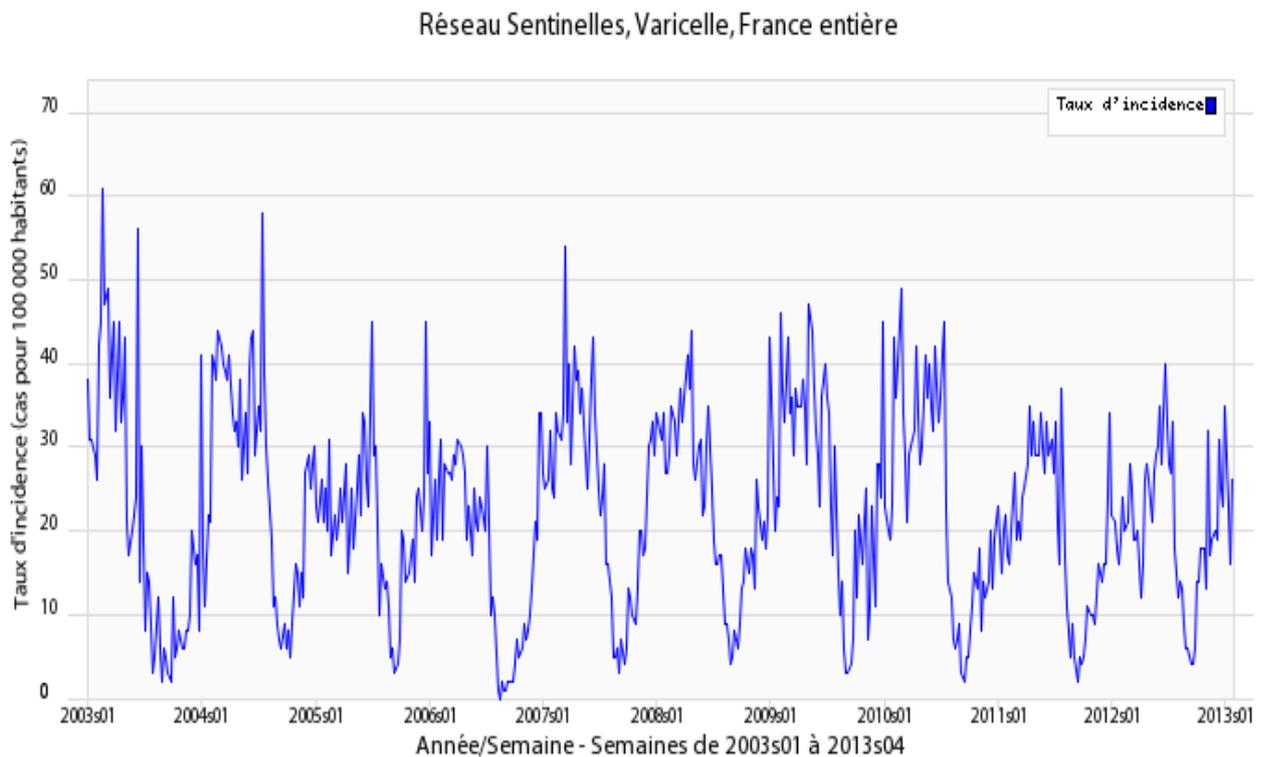


Figure 16 : Taux d'incidence national de la varicelle depuis 2003 (29)

En règle générale, la varicelle survient chez l'enfant en début de scolarité, avec une nette prédominance saisonnière en hiver et au printemps (26). On observe de petites épidémies au sein du cercle familial et scolaire.

D'après quelques chiffres, les enfants de moins de 10 ans sont touchés à 75%, et ceux entre 1 et 14 ans à 90%. Avant l'âge de 6 mois, la varicelle est exceptionnelle car les nourrissons sont protégés par les anticorps maternels (1).

Dans les formes compliquées ou sévères, une hospitalisation est nécessaire car le pronostic vital peut être engagé. Les complications sont surtout représentées par des surinfections cutanées, respiratoires et des complications Oto-rhino-laryngologiques (ORL).

2 CONTAGIOSITE

La varicelle est une maladie quasi-obligatoire de l'enfance. Plus de 90% des adultes ont des anticorps contre le virus.

La période de contagiosité débute quelques jours avant l'éruption et dure jusqu'à cicatrisation complète des lésions (c'est-à-dire quand il n'y a plus de liquide dans les vésicules). Cette pathologie est extrêmement contagieuse, on considère qu'un sujet malade contamine 90% des sujets contacts réceptifs.

On observe de petites épidémies familiales ou scolaires, avec une fréquence plus importante en période hivernale et printanière (1).

Certains secteurs d'activités sont considérés à risque, on peut citer les personnels de soins en contact avec des malades (le secteur pédiatrique en particulier) ou en contact avec leurs prélèvements (les laboratoires) et autres professionnels travaillant avec les enfants (les enseignants et employés de crèche).

Les sujets à risque d'acquisition de la varicelle sont ceux sans antécédent de varicelle réceptive et ceux originaires des pays tropicaux dont la réceptivité à l'âge adulte est plus élevée qu'en France métropolitaine.

Les sujets à risque de forme grave de la maladie sont les femmes enceintes, les nouveau-nés et les immunodéprimés.

Afin d'éviter une diffusion importante dans les crèche et milieu scolaire, il est nécessaire d'isoler les enfants infectés tant que les lésions ne sont pas parvenues au stade de croûtes. L'enfant sera donc généralement exclu de la crèche ou de l'école le temps que les vésicules non cicatrisées demeurent sur la peau.

La vaccination contre la varicelle fait partie des vaccinations importantes pour un enfant, empêchant généralement la varicelle de se développer ou en la limitant à des symptômes très atténués. Ainsi, les mesures préventives immédiates peuvent être importantes comme vacciner l'enfant en début de maladie, ce qui pourra réduire la gravité de la varicelle.

Il existe des recommandations vaccinales au sujet de la varicelle que nous développerons lors de la prophylaxie vaccinale.

3 CLINIQUE

3.1 PHASE INITIALE DE LA VARICELLE COMMUNE

Le début de la varicelle est habituellement aigu et se caractérise par la survenue de nombreuses lésions cutanées. L'incubation est silencieuse et dure environ deux semaines.

L'invasion est fréquemment asymptomatique accompagnée d'une fébricule et d'une asthénie générale. Mais celle-ci peut être brutale avec une fièvre élevée et se traduira ordinairement par une éruption plus importante. Ainsi, au bout de 24 à 36 heures, l'éruption apparaît et confirme le diagnostic (16).

3.2 PHASE D'ÉRUPTION DE LA VARICELLE COMMUNE

L'éruption associe un exanthème et un énanthème.

3.2.1 L'exanthème

Il s'agit d'une éruption cutanée érythémateuse diffuse et d'apparition aiguë facilement identifiée par sa topographie, son aspect et son évolution ; il est en général prurigineux surtout au stade de la dessiccation.

Il débute au niveau du cuir chevelu et du thorax puis se généralise. Il s'étend sans ordre en touchant la face en dernier habituellement. Ainsi, l'éruption prédomine sur le tronc et semble moindre au niveau de la face et du cuir chevelu. Les extrémités des membres, les paumes et plantes sont d'ordinaire épargnés par l'exanthème. Le rash évolue donc de façon centripète (c'est-à-dire plus prononcé sur le tronc que sur les membres). Il existe de nombreuses formes de varicelle, allant de très fréquentes formes frustres (réduites à quelques éléments sur le tronc) à des formes confluentes plus rares (avec de nombreux éléments).

Les lésions sont initiées par l'infection des cellules endothéliales des petits vaisseaux sanguins. Comme nous l'avons vu précédemment, le virus atteint ensuite les cellules de l'épiderme où la réplication virale aboutit à une ballonnisation des cellules, caractéristique de la varicelle.

L'élément passe par différents stades successifs. Initialement, il s'agit de macules rosées de 2 à 5mm pouvant revêtir un aspect papuleux. Alors que certains éléments maculo-papuleux restent tels quels, d'autres très prurigineux deviennent en 24h des vésicules transparentes, en « gouttes de rosée » de 3 à 4mm de diamètre, entourées d'un liseré érythémateux.

Vers le troisième jour, le contenu de la vésicule se trouble, sans être purulent, le centre se déprime et se flétrit. A tous ces stades, la base de la vésicule reste souple.

Enfin, après dessiccation, une croûte brunâtre survient au centre tandis que l'aréole rouge disparaît ; pour tomber aux environs du huitième jour, laissant une cicatrice arrondie rouge puis blanche.

Un diagnostic rétrospectif peut se faire à l'issue de la cicatrisation car quelques cicatrices blanches arrondies sans topographie déterminée peuvent persister. Il est courant que l'aspect de l'éruption soit modifié par des lésions de grattage, liées au prurit.

L'éruption se fait en deux ou trois poussées successives, provoquant la coexistence de lésions d'âges différents : macules, papules, vésicules et croûte, caractéristique de la maladie. On parle d'éruption d'aspect polymorphe. Cette phase éruptive dure en moyenne de 10 à 15 jours (3, 15 et 16).

Les images suivantes montrent des photos de vésicule à différents stades de la pathologie :



Figure 17 : Taille et visualisation de la vésicule (87)



Figure 18 : Cicatrisation de la vésicule (87)

3.2.2 L'énanthème

C'est l'apparition de taches rouges sur les muqueuses (couche de cellules recouvrant l'intérieur des organes creux) lors d'une éruption cutanée visible. Il est constitué de vésicules rapidement rompues, au niveau de la muqueuse buccale et du voile du palais entraînant une gêne à l'alimentation. La conjonctive peut également être le siège de quelques lésions à l'origine de prurit et d'irritation locale. Plus rarement, l'énanthème au niveau de la vulve et du prépuce a été signalé lors de brûlure à la miction (16).

3.2.3 Les signes associés à l'éruption

La fièvre reste habituellement modérée (38°C) de même que les signes généraux d'accompagnement tels que les polyadénopathies superficielles qui sont de petites tailles voir même une légère splénomégalie. La température est en règle générale proportionnelle à l'étendue de l'éruption. La guérison est obtenue en 2 à 3 semaines (15).

Au sein de la même famille, les lésions de la varicelle peuvent être variables allant de moins d'une dizaine de lésions chez un enfant à une centaine chez un autre (13).

Il existe une varicelle photocalisée, où l'éruption vésiculeuse se fait au niveau des zones exposées à la lumière (cuir chevelu et muqueuses) et de diagnostic difficile (30).

4 DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif est avant tout clinique. La varicelle est caractérisée par une lésion élémentaire vésiculeuse, pas toujours évidente qu'il faut rechercher avec soin (25).

4.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les arguments du diagnostic pour la forme bénigne sont :

- ✓ *L'âge de survenue* : enfant d'âge scolaire n'ayant jamais eu la varicelle.
- ✓ *L'aspect de l'éruption* : accompagnée d'une fébricule (38-38,5°C) et d'un malaise général inconstant et modéré. Au début, l'éruption se présente sous forme de macules rosées, en nombre variable, rapidement surmontées d'une vésicule en « goutte de rosée » très évocatrice. Ces lésions prurigineuses ont une évolution caractéristique.
- ✓ *La topographie de l'éruption* : généralement d'abord atteinte du cuir chevelu, du tronc et des muqueuses, puis extension aux membres avec respect des régions palmo-plantaires et enfin au visage.
- ✓ *La notion de contagé* : débute une quinzaine de jours avant l'éruption (25).

La facilité du diagnostic clinique fait que le diagnostic biologique est rarement utile, néanmoins lorsque l'éruption est peu évocatrice, le diagnostic virologique entre en jeu.

Nous avons déjà développé les différentes méthodes et techniques auparavant. On peut juste rappeler la méthode PCR, la plus utilisée, qui est rapide, spécifique, très sensible et qui permet la détection d'une faible quantité d'ADN viral. En opposition, le cytodagnostic de Tzanck ne présente pas d'intérêt à la vue de l'exploitation des résultats trop tardive (25).

4.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La varicelle typique ne pose habituellement aucun problème de diagnostic, en opposition aux formes atypiques dans lesquelles entrent en jeu le diagnostic différentiel.

En cas de varicelle réduite, on discute parfois d'un prurigo strophulus vésiculo-bulleux (figure 19) comme sur l'image suivante :



Figure 19 : Diagnostic différentiel avec un prurigo strophulus vésiculo-bulleux (88)

Cette dermatose infantile prurigineuse est causée par des ectoparasites domestiques. La lésion la plus typique est une papule érythémateuse, centrée par une vésicule. Les formes bulleuses sont de diagnostic difficile. Le cuir chevelu et les muqueuses ne sont généralement pas touchés alors que la plante des pieds est fréquemment atteinte.

L'eczéma a aussi été mis en doute dans les formes réduites de la varicelle.

A distinguo de la varicelle, le syndrome mains pieds bouche (figure 20) se caractérise par des lésions vésiculeuses de la bouche, des mains et des pieds. On retrouve des adénopathies cervicales et sous-mandibulaires, une fièvre et une diminution de l'état général. C'est une maladie infectieuse virale bénigne dont les vésicules sont semblables à celles de l'infection au VZV (15).



Figure 20 : Syndrome pieds mains bouche (89)

Lors de surinfection, une incertitude peut exister lors du diagnostic entre varicelle et impétigo primitif bulleux (25). L'image ci-dessous (figure 21) confirme la difficulté de définir un diagnostic :



Figure 21 : Impétigo primitif bulleux (88)

5 COMPLICATIONS

D'après le professeur Daniel Floret, la varicelle affecte en moyenne 650 000 sujets par an en France, entraînant entre 3 000 et 4 000 hospitalisations annuelles, et près de 20 décès.

Les complications de la varicelle affectent de 4 à 8 % des sujets et sont dominées par les surinfections bactériennes, principalement liées au staphylocoque et au streptocoque.

Les infections de la peau et des tissus mous sont les plus fréquentes, la plus grave étant la fasciite nécrosante. Suivent les complications neurologiques, dominées par la cérébellite et l'encéphalite.

Enfin, les pneumopathies interstitielles peuvent être responsables d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë mortel.

Exceptionnellement, il a été observé des atteintes rénales glomérulaires, des myocardites, pancréatites, hépatites ou arthrites.

Même si environ 95% des varicelles sont bénignes, on ne peut omettre le fait que de nombreuses complications existent et que le pronostic vital peut être mis en jeu (31).

5.1 LES FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risques de varicelle compliquée chez les sujets sains sont :

- ✓ **L'âge** : 82% des enfants hospitalisés en réanimation ont moins de 5ans. Néanmoins, ce sont les nourrissons de moins de 1 an qui ont un haut risque de formes graves avec un taux de mortalité quatre fois plus élevé que chez les enfants de 1 à 14 ans. On observe la majoration du risque chez les adolescents lors de formes étendues ainsi qu'une augmentation des décès chez les adultes. L'âge module aussi le type de complications observées et les causes de décès : avant 6 mois, les pneumopathies représentent la cause principale de décès alors qu'entre 6 mois et 1 an, les encéphalites prédominent. Les complications cutanées et pneumopathies sont les plus fréquentes avant l'âge de 5 ans, alors que les complications neurologiques sont prédominantes chez l'adolescent et les pneumopathies chez l'adulte.
- ✓ **La contamination intrafamiliale** : les cas secondaires sont en moyenne plus sévères que les cas primaires en matière de nombre de lésions cutanées et d'intensité des symptômes (prurit, dysphagie, insomnie).
- ✓ **Les maladies sous-jacentes** : comme l'asthme.
- ✓ **Certains médicaments** : les corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier sont proscrits lors de varicelle car ils inhibent la phagocytose des polynucléaires et favorise la stimulation de la sécrétion de TNF α , IL₂ ET IL₆. Malgré des études discordantes, le doute subsiste sur leur possible incrimination dans la survenue des complications bactériennes cutanées.

Les sujets immunodéprimés sont à risque élevé de présenter une varicelle grave, éventuellement mortelle avec atteinte multi viscérale, du à leur déficit immunitaire.

5.2 COMPLICATIONS CUTANEO-MUQUEUSES

Globalement, le taux de complications est difficile à apprécier. En France, le réseau sentinelle chargé de la surveillance des maladies éruptives estime ce taux. Un taux élevé traduit généralement l'incidence particulièrement élevée des surinfections bactériennes en France.

Les complications cutanées (touchant la peau et les tissus mous) sont les plus fréquentes chez les enfants de moins de 1 an et dans le groupe d'âge 1 à 4 ans. Le risque d'hospitalisation pour surinfection cutanée est multiplié par 8 pour des enfants allant de 1 à 5 ans (32).

Le plus souvent, les germes en cause sont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* (streptocoque b hémolytique du groupe A), dans des proportions variables selon les études.

Le Staphylocoque doré est nettement prévalent chez les enfants hospitalisés. En revanche, *Streptococcus pyogenes* est majoritairement retrouvé dans les formes graves chez des patients en réanimation.

Habituellement sans gravité dans la forme typique de l'enfant, l'impétiginisation qui est la surinfection bactérienne de lésions cutanées préexistantes est assez banale. Des placards crouteux, mélicériques (qui ont un aspect de « miel ») se superposent à l'éruption primitive en masquant ses caractéristiques et l'on peut croire alors à tort à un impétigo primitif (25).

Favorisées par le prurit et le manque d'hygiène, les complications se traduisent donc par un impétigo (lésions bulleuses difficiles à différencier des lésions propres de la varicelle) ou par une infection à type de cellulite qui représente une extension de l'infection au tissu cellulaire sous cutané se compliquant parfois en abcès sous cutané (13 et 16).

L'infection peut aussi touchée les muqueuses et être à l'origine de complications locales telles que les conjonctivites suppurées ou non, fréquentes ; alors que les kérato-conjonctivites et les kératites isolées sont rares.

Exceptionnellement, on peut observer des stomatites, des vulvites, des laryngites parfois dyspnéisantes, des entéocolites, des gastrites voire des hémorragies digestives par rupture de vésicules varicelleuses hémorragiques au niveau de l'œsophage et de l'estomac (16).

Les complications bactériennes plus graves sont exceptionnelles et peuvent entraîner un risque vital telles que la fasciite nécrosante d'origine streptococcique, le syndrome du choc septique lié à une dissémination bactérienne voire une septicémie, le syndrome de Lyell et le syndrome SSSS (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome) (13, 16 et 25).

De plus, les éléments surinfectés risquent plus que les autres de laisser des cicatrices indélébiles et inesthétiques (16).

5.3 COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Des complications neurologiques peuvent survenir telles que l'ataxie cérébelleuse et plus rarement l'encéphalite aigue.

Généralement, elles interviennent moins d'une semaine après avoir développé les symptômes de la varicelle et affectent majoritairement l'adulte.

Ces complications représentent 20% des hospitalisations et se placent au deuxième rang du nombre des hospitalisations.

5.3.1 L'ataxie cérébelleuse aiguë

Il s'agit de la complication neurologique la plus fréquente de la varicelle. Survenant entre le huitième et le dixième jour de l'éruption (plus rarement avant) ; l'aspect est celui de l'ataxie aiguë et guérit spontanément sans séquelles en une quinzaine de jours.

Elle se traduit par une ataxie (manque de coordination des mouvements volontaires liés à une atteinte du système nerveux et non à une déficience des muscles), des céphalées, des nausées, des vomissements, une raideur méningée et un nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire).

Elle touche principalement les enfants de deux à six ans. Sa pathogénie est mal connue à ce jour, cependant l'agent viral de la varicelle serait en cause soit directement soit par l'intermédiaire d'un mécanisme auto-immun (13 et 31).

5.3.2 L'encéphalite aigue

Il s'agit d'une complication neurologique rare de la varicelle. Survenant entre le deuxième et le cinquième jour de l'éruption ; elle se manifeste par des céphalées, des troubles de la conscience, parfois des crises convulsives et des signes neurologiques déficitaires.

Malgré une mortalité peu fréquente, le risque de séquelles à long terme n'est pas négligeable, notamment chez les jeunes nourrissons, bien que la pathologie soit plus retrouvée chez l'adulte.

Habituellement, l'évolution est rapidement favorable en deux à trois jours. Quelques séquelles ont été décrites telles que l'épilepsie et divers déficits neurologiques sans données précises sur leur fréquence.

Le liquide céphalorachidien est habituellement modifié avec hyperlymphocytose et hyperprotéinorachie modérées. Dans certains cas, le tableau se limite à une atteinte méningée sans manifestation cérébrale associée due à la réplication du virus dans le système nerveux.

La pathogénie est mal connue mais serait issue de la réplication active du virus VZV dans le système nerveux (13 et 31).

5.3.3 Le syndrome de Reye

Il s'agit d'une encéphalopathie aiguë, à caractère non inflammatoire, accompagnée d'une atteinte hépatique avec élévation modérée des transaminases et/ou de l'ammoniémie.

Anatomiquement, on observe une dégénérescence graisseuse des viscères, notamment une stéatose hépatique.

Ce syndrome se déclare cinq à sept jours après le début de l'infection virale. L'affection se manifeste par des vomissements et une altération progressive de la conscience (sommolence, léthargie, désorientation, coma).

Un diagnostic précoce est vital, autrement la mort ou d'autres atteintes cérébrales graves peuvent se présenter. Les patients qui survivent peuvent obtenir une guérison complète, même si des séquelles neurologiques sont fréquentes.

La cause principale des décès et des séquelles engendrées est l'œdème cérébral. La pathogénie est aussi méconnue à ce jour mais semble être à l'origine d'une mortalité importante.

La varicelle est, avec la grippe, la maladie infectieuse la plus impliquée dans le déclenchement du syndrome de Reye. Depuis les années 1980, un facteur essentiel au déclenchement du syndrome a été mis en évidence : il s'agit de l'association de l'infection virale à une consommation d'aspirine.

Ainsi, dans le cadre de la varicelle, la contre-indication de l'utilisation d'aspirine durant l'infection a permis la diminution de fréquence du syndrome de Reye (16 et 31).

5.3.4 Autres

D'autres manifestations peuvent exceptionnellement s'observer telles que les myélites aiguës post-virales, les névrites optiques, isolées ou associées à un tableau d'encéphalite, les polyradiculonévrites, survenant lors de la phase éruptive et d'évolution favorable et syndrome de Guillain Barré (13).

5.4 COMPLICATIONS PULMONAIRES

Les complications pulmonaires sont de deux types :

- ✓ ***Les lésions induites par le virus VZV aboutissant à une pneumonie varicelleuse.***

Cette pathologie s'observe essentiellement chez l'adulte, les enfants de moins de 6 mois et chez le sujet immunodéprimé et apparaît dans les premiers jours d'une varicelle jusqu'à six jours après l'éruption.

Sa traduction clinique est variable ; pouvant aller d'une simple toux sèche avec une symptomatologie clinique réduite (atteinte parenchymateuse découverte de façon fortuite sur une radiographie) à des signes cliniques d'aggravation rapide, associant toux, dyspnée, cyanose, tachycardie, évoluant vers un tableau de détresse respiratoire aiguë (même en l'absence de tout facteur favorisante).

De nombreuses opacités micronodulaires diffuses dans les deux champs pulmonaires généralement, sont mises en évidence sur une radiographie du thorax.

Des macronodules ont été observés simulant un « lâcher de ballon » et de pronostic négatif.

Si l'évolution est le plus souvent favorable avec une lente régression des signes cliniques (une dizaine de jours) et radiographiques sur plusieurs mois (3 à 6), elle peut aussi être fatale même chez les sujets non immunodéprimés, dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe irréversible.

Chez l'adulte, le tabagisme constitue un facteur de risque et de gravité. Ainsi, la pneumopathie est responsable de 30% des décès enregistrés au cours de la varicelle de l'adulte (13, 16, 25 et 30).

- ✓ ***Les lésions induites par surinfection bactérienne, tardives en particulier par des staphylocoques ou des streptocoques (13).***

5.5 COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

La varicelle peut se compliquer de thrombopénie aigüe précoce liée à une atteinte directe des mégacaryocytes par le VZV, résolutive en quelques jours, mais associé à un risque hémorragique notable.

Plus rarement apparaît à la fin de la deuxième semaine ou plusieurs semaines après la disparition de la varicelle, un purpura thrombopénique immunologique lié à la survenue d'autoanticorps induits par l'infection virale. Il se traduit par la survenue brutale de lésions purpuriques ou d'hémorragies cutanéomuqueuses de sévérité variable.

La guérison est spontanée et sans séquelles en règle générale avec une régression favorablement influencée par la perfusion veineuse d'immunoglobulines (13, 16 et 33).

Les thromboses vasculaires sont rares mais peuvent être à l'origine de complications létales ou invalidantes avec présence d'autoanticorps circulants provoquant le purpura fulminans varicelleux.

Apparaissant une dizaine de jours à un mois après le début de la varicelle, il s'agit d'une gangrène localisée touchant les extrémités avec un syndrome biologique de coagulation intravasculaire disséminée (thrombopénie, baisse des facteurs II, V, VIII et du fibrinogène, présence dans le sérum de produit de dégradation de la fibrine).

L'apparition brutale de larges plages d'hémorragies cutanées diffuses généralement symétriques, se couvrant de phlyctènes hémorragiques, s'accompagnent de fièvre, d'anémie et souvent d'un état de choc plus ou moins grave.

Malgré le traitement, la mort est fréquente ; la guérison est quant à elle obtenue au prix d'une nécrose cutanée étendue pouvant gagner en profondeur et imposer l'amputation d'un membre (16 et 33).

6 CAS PARTICULIERS : VARICELLE ET GROSSESSE

Il est nécessaire de différencier deux aspects distincts de la varicelle évoluant durant la grossesse.

- ✓ La varicelle congénitale est caractérisée par une varicelle évoluant lors des premiers mois de grossesse et susceptible de provoquer des malformations fœtales ou un zona lors de la première année de la vie.
- ✓ La varicelle néonatale peut survenir chez le nourrisson si la mère a contracté la varicelle quelques jours avant ou après la naissance lors d'une infection péri-partum.

Chaque individu adulte est immunisé face au VZV, lorsqu'il a contracté la varicelle durant son enfance. Généralement bénigne, l'apparition de la varicelle chez la femme enceinte pose problème en raison du caractère tératogène du virus. Les principaux risques encourus touchent à la fois la mère avec une éventuelle pneumopathie interstitielle et le nourrisson avec des embry-foetopathies et malformations (50).

6.1 EPIDEMIOLOGIE

La grande contagiosité de la varicelle explique que l'immunité pour le VZV est acquise chez 95% des femmes en âge de procréer. Ainsi, le risque de survenue d'une varicelle lors de la grossesse est de 1 à 7 pour 10 000. En France, il n'existe pas de données précises sur l'incidence des varicelles au cours de la grossesse (52).

La varicelle congénitale est issue de la primo-infection maternelle lors de la première moitié de la grossesse, avec un maximum de risque pour le fœtus situé entre la 8^{ème} et la 20^{ème} semaines d'aménorrhées (51).

Ainsi, une varicelle maternelle survenant avant la treizième semaine de gestation entraîne un risque de fœtopathie de 0,42%. Ce même risque varie entre 1,2 et 2,6 % entre la treizième et la vingtième semaine d'aménorrhée. Au-delà, le fœtus est exposé à un zona précoce (0,8%). Ainsi, d'après ces données, le nombre de varicelles congénitales en France serait compris entre 1,5 et 3,5 cas par an.

La varicelle périnatale concerne les cas survenant durant les trois semaines précédant l'accouchement avec un risque de transmission au nouveau-né compris entre 20 et 50%. On observe alors une varicelle néonatale survenant dans les 10 premiers jours de la vie du nourrisson. Ainsi, la gravité de l'atteinte fœtale va dépendre de la date de contraction de la pathologie par la mère. Le risque maximal pour le fœtus a lieu lorsque l'éruption maternelle survient entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement car il ne bénéficie d'aucune protection par les anticorps maternels. Cette varicelle néonatale est caractérisée par une éruption intense et généralisée entraînant un risque de mortalité entre 0 et 30%.

Lorsque la varicelle survient 10 jours après l'accouchement, le nouveau-né est généralement au préalable protégé par les anticorps de la mère et peut présenter une forme minime de l'infection par le VZV. Néanmoins, des formes sévères ont été décrites, justifiant une surveillance rapprochée ainsi que la mise en place d'un traitement prophylactique (31, 53 et 50).

6.2 VOIE DE CONTAMINATION

La contamination du fœtus s'effectue par voie transplacentaire hématogène et fait suite à la première ou seconde virémie maternelle. Cette infection placentaire précède l'infection fœtale avec une possible transmission du virus à chaque instant de la grossesse.

Le VZV est un virus extrêmement contagieux alors que le taux d'infection maternelle prénatale et celui du fœtus est relativement faible.

Deux hypothèses ont été évoquées sans réponses à l'heure actuelle afin d'expliquer la faiblesse de ce taux : soit le virus aurait une faible capacité à traverser le placenta, soit la virémie maternelle aurait un caractère limité.

Les anticorps produits par la mère sont transmis au fœtus 5 à 6 jours après le début de l'éruption, ainsi si l'accouchement survient avant ce délai, le fœtus contaminé ne bénéficie d'aucune protection par les anticorps maternels. Ces anticorps sont transmis au fœtus par voie transplacentaire.

La contamination maternelle se fait quant à elle tout simplement par voie aérienne et à partir des lésions cutanées d'un sujet porteur du virus. Il est conseillé à une femme enceinte qui n'a pas eu la varicelle au préalable de se tenir à distance de tout sujet varicelleux (31).

6.3 DIAGNOSTIC MATERNO-FŒTALE

La survenue d'une varicelle clinique entraîne une double virémie. Ainsi, l'infection fœtale peut résulter de la première ou de la seconde virémie.

Il est important de diagnostiquer rapidement l'infection de la mère ou du fœtus afin de pallier aux complications possibles.

Il a été rapporté que le nombre de fausses couches spontanées n'est pas particulièrement augmenté par rapport à la population non infectée.

Ainsi donc, il n'a pas été possible d'établir la preuve biologique de la responsabilité virale (53).

6.3.1 Diagnostic de l'infection maternelle

L'exposition d'une femme enceinte au virus VZV contraint la détermination de son statut immunitaire à l'aide de la sérologie.

Le diagnostic de l'infection maternelle se fait sur un contexte clinique tout d'abord lorsque l'éruption cutanée est typique de la varicelle. Lorsqu'un doute a lieu, le diagnostic virologique entre en jeu.

Parmi les examens virologiques, les méthodes sérologiques sont les plus utilisées et fondées sur les techniques immuno-enzymatiques de type ELISA permettent la mise en évidence des IgM spécifiques du sérum prélevé lors de l'éruption cutanée ou lors de la séroconversion.

La même technique est utilisée pour la recherche d'une immunité spécifique IgG (53).

6.3.2 Diagnostic prénatal de l'infection fœtale

Le diagnostic de la varicelle congénitale a longtemps été délicat car le spectre des anomalies rencontrées est extrêmement large et le diagnostic le plus souvent rétrospectif.

A l'heure actuelle, plusieurs types d'outils de diagnostic en anténatal existent : l'échographie dépistera les malformations associées aux formes sévères d'embryofoetopathies et l'amniocentèse avec analyse du liquide amniotique permettra le diagnostic de contamination par le virus.

✓ L'échographie :

Il s'agit d'une technique d'imagerie employant des ultrasons. Certains signes comme le retard de croissance intra-utérin et l'excès de liquide amniotique sont les signes échographiques les plus fréquents mais non spécifiques.

Il a été observé des signes évoquant les embryofoetopathies comme l'atrophie d'un ou plusieurs membres, la malposition des extrémités, les anomalies cérébrales, des calcifications hépatiques fœtales et des atteintes oculaires bilatérales plus rarement (50 et 53).

✓ L'amniocentèse :

Il s'agit d'une procédure médicale invasive utilisée pour un diagnostic prénatal, dans laquelle 20 ml de liquide amniotique sont extraits de la cavité dans laquelle se trouve le fœtus.

Elle est pratiquée dès que l'on considère qu'il y a assez de liquide amniotique entourant le fœtus, à partir de la 14^e semaine d'aménorrhée jusqu'à la fin de la grossesse et fait partie avec la biopsie de trophoblaste (choriocentèse) et la ponction de sang fœtal (cordocentèse) des moyens invasifs de diagnostic prénatal (54).

Le prélèvement par amniocentèse doit être réalisé après cicatrisation complète des lésions maternelles.

La biologie médicale avec les techniques de PCR a permis un progrès primordial dans le diagnostic des varicelles congénitales.

En 1991, son application a montré une meilleure sensibilité que l'inoculation de prélèvements à des cultures cellulaires. C'est en 1992 que le premier cas de diagnostic prénatal a été rapporté (53).

En conclusion, il y a deux attitudes de prise en charge prénatale :

- les partisans de l'échographie seule surveillant toutes les grossesses attentivement et mensuellement avec un risque de faux négatifs qui dépisteront la plupart des embryofoetopathies sévères en ignorant les situations de simple contamination.
- les partisans d'un diagnostic fœtal par amniocentèse qui pourront rassurer environ 94% des femmes avec un fœtus contaminé. Les 6% restantes bénéficieront d'une surveillance accrue (50).

6.3.3 Diagnostic post-natal de l'infection congénitale

Ce diagnostic repose essentiellement sur le contexte clinique d'une éruption évocatrice avec l'aide si besoin des examens sérologiques ou autres examens comme la recherche du génome viral par PCR ou la mise en culture de prélèvement des lésions cutanées de l'enfant (53).

6.4 COMPLICATIONS MATERNO-FŒETALES

Nous avons précédemment abordé le diagnostic aux différents stades de la grossesse, il s'agit maintenant de décrire les complications rencontrées chez la femme enceinte et le nouveau-né.

6.4.1 Complication maternelle

La gravité maternelle de la varicelle réside dans la survenue possible de la pneumopathie varicelleuse qui est la complication la plus fréquente et sévère de la varicelle de l'adulte.

La pneumopathie varicelleuse survient 2 à 5 jours après le début de l'éruption cutanée. Dès l'apparition d'une toux sèche, d'une dyspnée, de douleurs thoraciques ou d'une hémoptysie, on doit redouter la survenue de la pathologie. Il a été retrouvé fréquemment la présence de lésions muqueuses (bucco-pharyngées).

Des râles crépitants bilatéraux et/ou des signes d'épanchement pleural sont retrouvés à l'auscultation.

Les manifestations cliniques sont très variables allant d'une atteinte radiologique isolée à la pneumopathie fulminante avec détresse respiratoire aiguë.

L'aspect radiologique montre typiquement des infiltrats nodulaires et réticulo-nodulaires à distribution péribronchique, associés généralement à des épanchements pleuraux, péricardiques et des adénopathies hilaires.

Une surinfection bactérienne peut aggraver l'évolution, malgré le fait que plus de 75% des atteintes pulmonaires soient asymptomatiques sur le plan clinique.

Lorsque l'évolution est simple, sans surinfection, la guérison survient en 7 à 10 jours, laissant subsister parfois des images séquellaires à type de calcifications pulmonaires.

Le risque de pneumopathie peut être augmenté chez la femme enceinte particulièrement au 3^{ème} trimestre de la grossesse et chez les fumeuses.

Le tabagisme est un facteur aggravant, augmentant d'un facteur 15 le risque de survenue de la pneumopathie.

Malgré le caractère rare de cette pathologie, elle peut être gravissime. Une radiographie du thorax à toute femme enceinte atteinte de varicelle et présentant une toux ou une dyspnée est alors pratiquée afin d'écartier le diagnostic de la pneumopathie.

Le fort taux de mortalité maternelle a surtout été rapporté il y a des années, en relation avec les techniques anciennes de réanimation ventilatoire et les protocoles antiviraux. Il n'existe pas d'études prospectives randomisées mettant

en évidence l'intérêt clinique d'un traitement antiviral dans la prévention. Néanmoins, un début précoce d'antiviral pourrait apporter un bénéfice maternel, voire fœtal, avec une utilisation possible dès le 3^{ème} trimestre et lors des complications (50).

6.4.2 Complications fœtales

Les conséquences d'une infection au VZV chez le fœtus sont différentes en fonction de la période à laquelle la mère a contracté la varicelle et de l'atteinte de celle-ci (figure 22) :

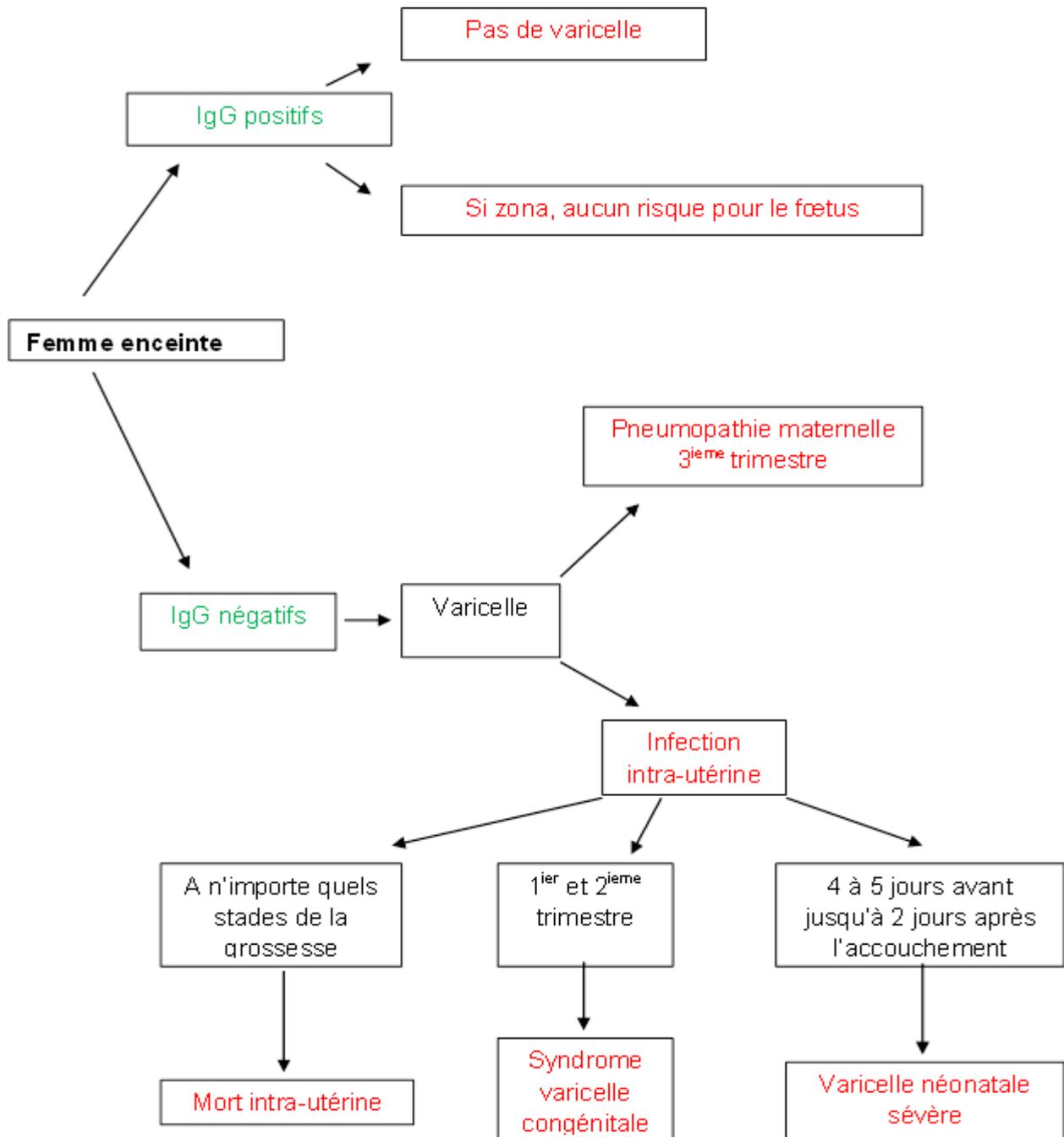


Figure 22 : Conséquences fœtales des infections maternelles au VZV (55)

Lorsque la femme enceinte contracte la varicelle avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée et transmet le virus à son fœtus, l'infection peut entraîner soit une mort fœtale soit une embryofœtopathie.

✓ **La mort fœtale :**

L'évaluation de l'incidence de la mortalité fœtale après une varicelle maternelle est difficile, particulièrement en raison des avortements spontanés survenant avant la découverte de la grossesse.

On parle alors de fausses couches spontanées classiquement décrites dans la varicelle gravidique qui sont estimées à un taux de 3,1%. Il n'a pas été prouvé d'augmentation significative de fausse couche par rapport à une population témoin. Ainsi, la relation de cause à effet ne semble pas être simple à établir.

L'association à une mort in utero a été rapportée à de multiples reprises, notamment dans les pneumopathies ; mais aucune preuve biologique de la responsabilité virale n'a été prouvée. La mort fœtale pourrait résulter de l'infection directe du fœtus par le virus ou d'un effet toxique principalement dus à la fièvre, à l'anoxie ou aux modifications métaboliques provoquées par la maladie maternelle. Le taux de mort in utero est estimé à 0,8%.

De plus, lorsque la varicelle de la femme enceinte est extrêmement grave, le décès fœtal peut être issu du déclenchement prématuré du travail ou d'une mort fœtale in utero secondaire à un décès de la mère. Le taux d'accouchement prématuré est augmenté dans les varicelles survenant avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée et représente 12,4%. Cette augmentation est retrouvée dans les formes sévères de varicelle avec atteintes pulmonaires (24 et 50).

✓ **L'embryofœtopathie ou syndrome de varicelle congénitale :**

En 1947, Laforêt et Lynch décrivent un syndrome chez un enfant né d'une femme ayant contracté une varicelle à la 8^{ème} semaine d'aménorrhée. Ce nouveau-né présentait un retard de croissance, une atrophie d'un membre inférieur et des lésions cutanées cicatricielles.

Mais c'est en 1974 que Srabstein et coll. évoqueront pour la première fois le pouvoir tératogène du VZV et définiront le syndrome de varicelle congénitale.

Des études montreront que ce syndrome fait suite à une varicelle maternelle survenant entre la 8^{ème} et la 24^{ème} semaine d'aménorrhée.

Au-delà de ce terme, la survenue d'un tableau malformatif semble extrêmement rare ; en effet un seul cas a été décrit après infection à 25 semaines et demie et une naissance prématurée à 34 semaines (50).

Le risque de contracter le syndrome de varicelle congénitale a été évalué à 0,7% (53).

Sur le plan clinique, ce syndrome va se manifester dans la quasi-totalité des cas par une atteinte cutanée associée parfois à la malformation d'un membre, à une atteinte oculaire et/ou d'atteintes neurologiques (tableau 4).

Tableau 4 : Les principales manifestations du syndrome de varicelle congénitale (50)

Cutanée	Squelette	Oculaire	Neurologique	Divers
Cicatrices cutanées extensives	Hypoplasie d'un membre	Choriorétinite	Microcéphalie	Retard de croissance intra-utérin
Hypopigmentation	Contracture des articulations	Cataracte congénitale	Hydrocéphalie	Fibrose intestinale
Lésions vésiculeuses		Atrophie du nerf optique	Atrophie corticale	Vessie neurologique
		Opacité cornéenne	Paralysie bulbaire	Paralysie phrénique
		Microphthalmie		Hydronéphrose

Comme décrit dans le tableau précédent, les lésions cutanées sont représentées le plus souvent par des lésions vésiculo-bulleuses et des zones cicatricielles hypo ou hyperpigmentées ou des lésions rétractiles.

Elles sont situées le long d'un trajet nerveux et le plus souvent unilatérales. Les anomalies cutanées sont retrouvées dans quasiment 100% des cas et résultent de réactivations virales in utéro.

Lorsque les lésions touchent les membres, on observe des anomalies aux extrémités issues des atrophies musculaires et des contractures articulaires comme les pieds bots, des doigts ou orteils rudimentaires et des hypoplasies musculaires.

Ces atteintes squelettiques sont retrouvées dans plus de la moitié des cas (68%).

Les atteintes oculaires regroupant la microphthalmie, la choriorétinite et la cataracte représentent comme les atteintes des membres 68% des cas.

Les atteintes neurologiques sont fréquentes à 77% et regroupent :

- *les atteintes du système nerveux central*, avec hydrocéphalie, microcéphalie, atrophie corticale ou cérébelleuse traduisant par un retard mental.
- *les atteintes du système nerveux autonome*, responsable d'anomalie de la motricité digestive comme la dysphagie, les reflux gastro-œsophagiens, les troubles sphinctériens et ceux de la déglutition.
- *Les atteintes des nerfs périphériques* avec la paralysie des membres.

Les lésions neurologiques, hépatiques et rénales seraient liées à la dissémination hématogène du virus. Toutefois, la physiopathologie du syndrome n'est à l'heure actuelle pas encore connue.

Enfin, des atteintes diverses de types retard de croissance (39%), fibrose intestinale et vessie neurologique ont été observées (50 et 53).

Au-delà de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée, la contamination fœtale est toujours possible mais le risque pour le fœtus de développer des complications est moindre. Couramment, l'infection se traduit soit par une varicelle congénitale asymptomatique sans effet malformatif sur le fœtus soit par le zona du nourrisson retrouvé durant les premières semaines à premiers mois de sa vie.

La période la plus critique est la période encadrant l'accouchement car la contamination du fœtus entraîne alors une varicelle néonatale. La gravité de l'atteinte fœtale va alors dépendre de la date de contamination maternelle avec un risque de survenue de la pathologie entre 25 et 50% chez le fœtus.

En effet, le nourrisson étant contaminé par voie hématogène et la transmission des anticorps maternels ne débutant que 5 à 6 jours après l'éruption maternelle ; si l'accouchement précède le passage des anticorps, l'enfant ne sera pas protégé. Ainsi, le risque est maximal si l'éruption maternelle a lieu entre 4 et 5 jours avant l'accouchement et jusqu'à 2 jours après. L'éruption cutanée du nourrisson est alors généralisée avec fréquemment des lésions ulcéro-nécrotiques ou hémorragiques. Très souvent, on observe des complications pulmonaires ou viscérales et neurologiques. L'évolution est de mauvais pronostic avec une mortalité allant jusqu'à 30%.

En opposition, si l'infection maternelle a lieu entre 3 semaines et 5 jours avant l'accouchement, la varicelle va se déclarer chez le nourrisson les premiers jours de sa vie avec un bon pronostic. Généralement, l'équipe médicale essaye de retarder l'accouchement (50 et 56).

Les risques de complications en fonction des semaines d'aménorrhées de la femme enceinte sont représentés dans l'échelle suivante (figure 23) :

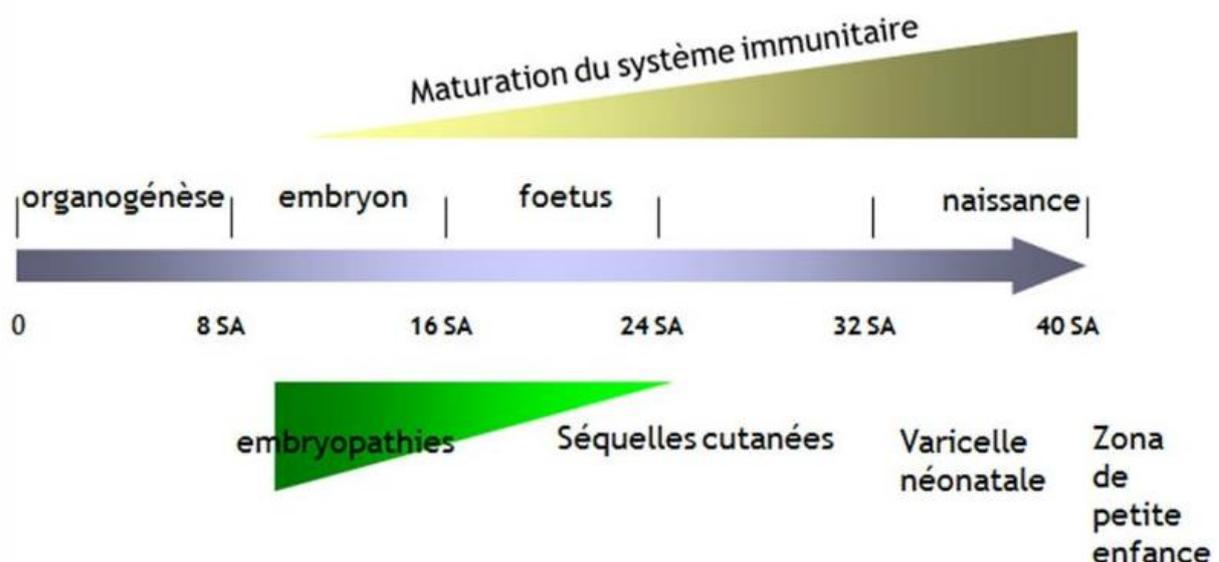


Figure 23 : Les différents risques cliniques en fonction du développement du futur nourrisson (4)

PARTIE III - LE ZONA

Après un temps de latence plus ou moins important, la réactivation du VZV peut survenir et se traduire par un zona. Ce terme dérive d'un mot latin signifiant « gaine » ou « ceinture » qui se réfère à la distribution caractéristique de l'éruption observée. (3)

3 EPIDEMIOLOGIE

Comme la varicelle, le zona est surveillé par le réseau Sentinelles, réseau animé par l'Institut national de santé et de la recherche médicale (INSERM). Cette surveillance a débuté en 2004.

Le bilan annuel 2011 du réseau Sentinelles déclare 669 cas avérés de zona, avec un taux d'incidence annuel estimé à 348 cas pour 100 000 habitants soit une incidence d'environ 220 000 cas. On dénombre 60% de femmes touchées par cette pathologie (34).

Le graphique suivant illustre le taux d'incidence annuel estimé entre les années 2005 et 2011. On observe un pic en 2009 suivi d'une baisse importante durant les deux années suivantes sans aucune explications à l'heure actuelle.

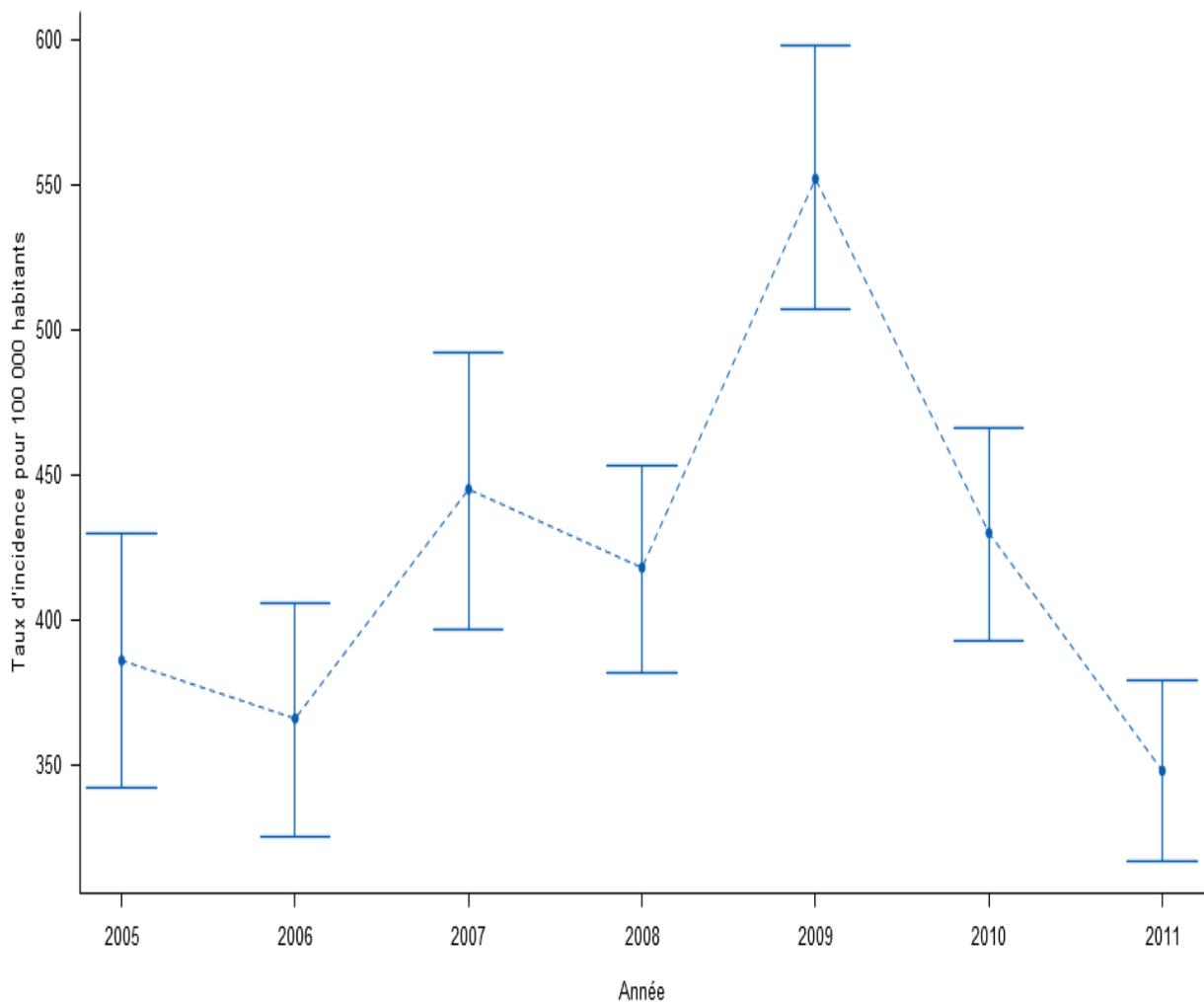


Figure 24 : Evolution du taux d'incidence annuel des cas de zona entre 2005 et 2011 (34)

Comme le montre la distribution des cas de zona rencontrés en fonctions de l'âge, il y a une augmentation du nombre de cas avec l'augmentation de l'âge (figure 25) :

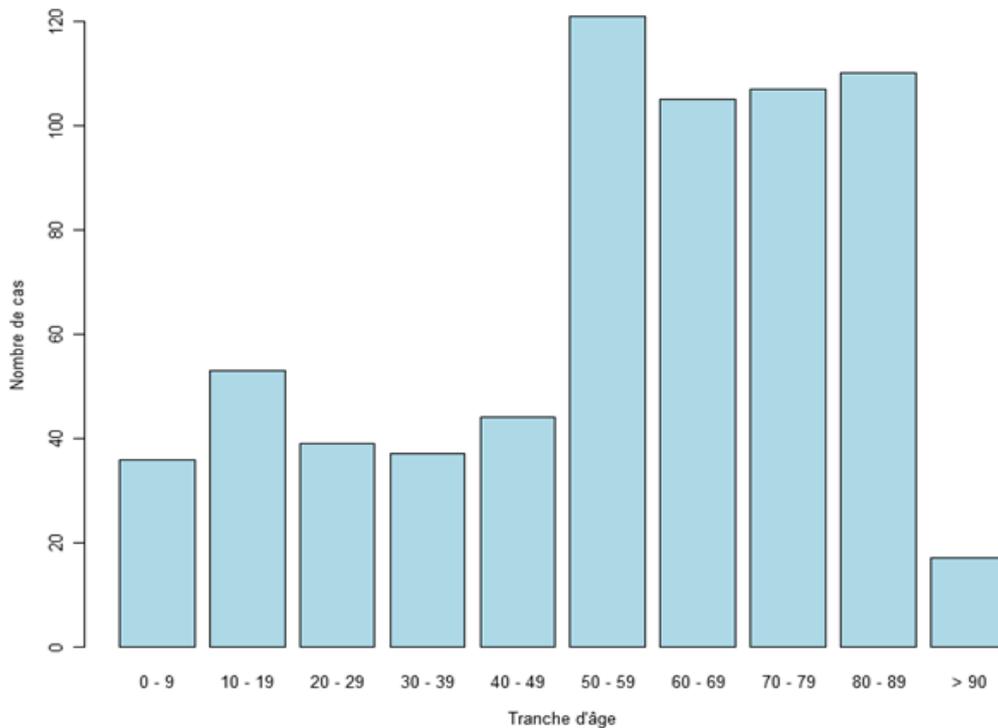


Figure 25 : Distribution des cas de zona par tranche d'âge en 2011 (34)

Cependant, cette réactivation est aussi retrouvée chez les enfants mais reste rare avant l'âge de 4ans (35). Le zona pendant la petite enfance est quasi exclusivement retrouvé chez les enfants dont la mère a présenté une varicelle pendant sa grossesse (survenue après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée) ou chez les enfants qui ont développé une varicelle avant l'âge de 4ans ou qui sont immunodéprimés (36).

On observe une distribution plus importante entre 10 et 19 ans qui pourrait hypothétiquement s'expliquer par une diminution des défenses immunitaires liée à un stress scolaire des premiers examens importants.

C'est à partir de 50ans que la distribution observe un pic important qui se stabilise jusqu'à 90ans.

Cette pathologie est principalement une infection des patients âgés ou des personnes dont les défenses sont affaiblies. En effet, chez les personnes de plus 85ans et les immunodéprimés, un sujet sur deux a souffert d'un zona (36).

La réactivation du virus se produit généralement une seule fois dans la vie et atteint 10% de la population. Contrairement à la varicelle, la survenue du zona est indépendante des saisons et de tout contagage car il s'agit d'une réinfection endogène par réactivation de l'infection ganglionnaire latente. Ainsi, il n'existe pas d'épidémie, mais un sujet atteint du zona peut transmettre la varicelle à des enfants réceptifs (26).

Enfin, aucune cause déclenchante n'a été clairement établie dans la survenue du zona à l'heure actuelle.

4 DIAGNOSTIC

Le diagnostic du zona est en règle générale facile à poser, et repose sur diverses données.

Les données anamnestiques décrivent, par un interrogatoire, les antécédents plus ou moins anciens de la varicelle et l'éventuelle présence de cicatrices. Dans les pays où le vaccin contre la varicelle est utilisé, on retrouve parfois un antécédent de vaccination et non pas de varicelle (16).

Les données cliniques, suffisent en pratique au diagnostic avec une éruption caractéristique par son aspect et surtout sa topographie.

Des placards érythémateux précèdent l'apparition des vésicules, à liquide clair, groupées en bouquets sur ce fond érythémateux (figure 26). Après deux ou trois jours, les vésicules se flétrissent puis se dessèchent en croûtelles et tombent une dizaine de jours plus tard. Il peut persister des cicatrices atrophiques et hypochromiques.



Figure 26 : Placard érythémateux avec vésicules groupées en bouquets (88)

Les lésions ont une topographie radulaire, unilatérale, très évocatrice du zona. Cette unilatéralité et le caractère métamérique des lésions peuvent apporter un argument décisif au diagnostic. Surtout lorsque les lésions vésiculeuses sont discrètes, absentes ou éphémères, dans les formes érythémateuses pures, ou dans celles qui ne sont observées qu'au stade croûteux. Dans ce dernier cas, on observe une névralgie segmentaire sans éruption appelée « zona sine herpette » (25).

4.1 DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Les données biologiques sont inutiles dès lors où le diagnostic est évident, ce qui représente la majorité des cas. Ainsi, les examens en laboratoire sont réalisés dans les formes atypiques ou graves de zona.

Comme vu précédemment, le virus peut être retrouvé dans le liquide des vésicules, par la méthode PCR. Généralement, cette technique est utilisée dans les formes viscérales en l'absence d'éruption vésiculeuse typique.

4.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Durant la phase prodromique, les localisations pièges du zona sont nombreuses et peuvent mimer une douleur d'une autre étiologie comme un infarctus du myocarde, un ulcère gastro-duodénal, une cholécystite, une colique néphrétique ou hépatique, une appendicite, une hernie discale, un glaucome aigu ou des douleurs dentaires.

Malgré les caractéristiques typiques du zona, il est susceptible d'être confondu avec d'autres maladies dermatologiques associées à des vésicules.

Ainsi, un zona peu étendu peut prêter discussion avec un herpes ou avec un eczéma peu vésiculeux (figure 27) notamment chez les enfants.

Habituellement, l'herpes péri-orificiel est responsable d'un seul bouquet de lésions, en opposition au zona qui aboutit à 3 ou 4 lésions groupées. L'isolement viral pourra en cas de doute trancher entre les deux.



Figure 27 : Eczéma en bouquet peu étendu peu vésiculeux (88)

La confusion avec l'impétigo peut aussi avoir lieu, mais la couleur mélicérique des croûtes et le prélèvement bactériologique des lésions permettent alors sa reconnaissance et sa distinction.

Exceptionnellement, on peut discuter d'un érysipèle qui est de manière générale bilatéral, ou d'une varicelle en cas de zona généralisé.

En opposition, il existe des formes non éruptives : le zona sine herpète qui rend le diagnostic difficile.

Au niveau du cuir chevelu, il faut écarter la nécrose du scalp de l'artérite de Horton (15, 16, 25, 26 et 37).

5 CONTAGIOSITE

Même si le virus est extrêmement fragile, la transmission par voie aérienne à partir des vésicules cutanées ou des sécrétions respiratoires, est possible.

Cependant, le zona est moins contagieux que la varicelle.

Les personnes réceptives sont celles qui n'ont jamais été en contact avec le virus au préalable et représente donc des sujets à risque.

La conséquence est une transmission de la varicelle chez les sujets contacts naïfs avec une période d'incubation identique à celle de la varicelle.

Le mode évolutif est lui aussi le même, que la varicelle soit transmise à partir d'un zona ou à partir d'une varicelle.

Les sujets à risque sont donc les personnes n'ayant jamais rencontré le virus (nourrisson par exemple) et les sujets immunodéprimés de l'entourage comme les personnes âgés.

En cas de transmission, les femmes enceintes séronégatives sont donc exposées au risque de contracter la varicelle pendant la grossesse avec les risques inhérents : l'avortement avant la 20^{ième} semaine, un risque de varicelle maternelle avec pneumopathie chez la femme enceinte et un risque de varicelle périnatale gravissime pour le nourrisson si l'infection a lieu durant les dernières semaines de grossesse.

Comme la transmission du virus se fait essentiellement à partir des lésions par contact ou par la voie aérienne ; plus les lésions sont importantes et nombreuses, plus la charge virale est élevée et la contagiosité importante.

La transmission du virus est donc liée à l'importance des lésions cutanées et non à leur localisation. En effet, si la charge virale est faible ou que les lésions sont peu accessibles, la contagiosité est peu probable (37).

En conclusion, la contamination se faisant à partir des lésions cutanées, et celles-ci généralement recouvertes par des vêtements, entraîne une contagiosité faible du zona.

Elle existe néanmoins, et il importe d'éviter tout contact entre les malades atteints du zona, les immunodéprimés et les personnes à risque (16).

Enfin, on observe cette contagion en toute saison, sans contexte épidémique et touche les deux sexes et toutes les races.

Elle survient, en règle générale, chez un sujet sain mais son incidence est favorisée par une affection sous-jacente connue ou qu'il va révéler (13).

6 CLINIQUE

6.1 GENERALITES

Le zona est l'expression clinique de la réactivation du VZV limitée à l'un des ganglions sensitifs infectés (figure 21).

Après multiplication du virus dans le ganglion sensitif, il chemine le long du neurone jusqu'à l'épiderme et/ou la muqueuse, provoquant douleurs et éruption

vésiculeuse caractéristique dans ce même territoire du nerf sensitif. Généralement, la douleur apparaît trois jours avant l'éruption et l'on observe des modifications sensorielles.

Le virus infecte alors les kératinocytes, où il va se répliquer avec un effet cytopathogène entraînant la nécrose des cellules infectées. Les particules virales libres contaminantes sont alors sécrétées dans les vésicules.

Le déplacement axonal du virus peut aboutir à une infection par contiguïté des neurones médullaires de même niveau, puis à d'autres niveaux à travers les circuits sensitifs et moteurs entraînant parfois des complications neurologiques graves.

A la différence de la varicelle, la topographie de l'éruption est limitée au métamère du ganglion nerveux dans lequel le VZV a été réactivé.

Cette réactivation, issue d'un mécanisme inconnu, après une période variable, est favorisée par deux facteurs principaux : l'âge et l'immunodépression.

En effet, le zona est toujours lié à un déficit immunitaire soit local soit général et à des mécanismes cellulaires. Ainsi, le vieillissement du système immunitaire explique la fréquence importante du zona chez les personnes âgées (26 et 37).

Les facteurs de risque évoqués dans la survenue d'un zona sont le stress, la fatigue, l'immunodépression et l'âge.

De plus, le zona peut survenir même si le taux d'anticorps anti-VZV est élevé et il n'est pas particulièrement fréquent ou grave chez les agammaglobulinémiques. L'immunité humorale a donc un rôle secondaire dans la réactivation du virus alors que l'immunité cellulaire a un rôle prépondérant (30).

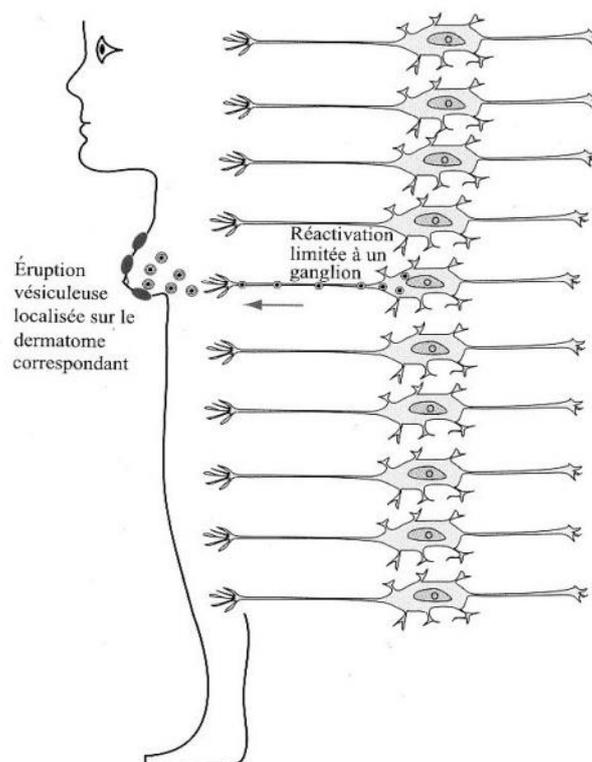


Figure 28 : Réactivation du virus au sein d'un ganglion sensitif et apparition d'un zona (37)

6.2 L'ERUPTION

La caractéristique clinique essentiel du zona est la topographie unilatérale et radiculaire, allant de un à trois dermatomes. Chez les immunocompétents, l'atteinte des plusieurs racines nerveuses est exceptionnelle.

L'éruption est constituée de placards congestifs, allongés dans l'axe du territoire radiculaire, et bientôt recouverts de vésicules en plusieurs poussées. Initialement, l'éruption maculeuse érythémateuse passe souvent inaperçue et apparait après un temps d'incubation allant de 3 à 7 jours.

Elle est précédée de quelques jours de fièvre intense avec adénopathie et névralgie profonde, lancinante. Les manifestations cliniques chez l'enfant sont identiques à celles de l'adulte.

Les premiers jours, des papules apparaissent et évoluent rapidement en vésicules à liquide clair. Elles sont typiquement regroupées en bouquets, confluent parfois en bulles polycycliques, et se localisent sur le trajet nerveux des nerfs sensitifs terminaux.

L'éruption n'atteint pas obligatoirement le dermatome sur toute sa surface, on peut ainsi observer quelques vésicules à distance de celui-ci dû à une faible dissémination du VZV par voie sanguine. Au bout d'une semaine, les vésicules s'assèchent et on observe la formation de croûtelles.

Les muqueuses sont aussi touchées par l'éruption qui se traduit par des vésicules fragiles difficilement visibles qui laissent place à des ulcérations arrondies douloureuses en bouquet.

L'éruption cutanée évolue par poussées successives comme la varicelle, laissant place à des lésions d'âges différentes mélangeant ainsi des papules, des vésicules et des croûtelles sur des placards érythémateux.

Généralement la guérison survient en 3 à 4 semaines. Cependant, des cicatrices déprimées anesthésiques et une hyper ou une hypopigmentation post-lésionnelle peuvent persister, permettant alors un diagnostic rétrospectif (26 et 37).



Figure 29 : Bouquet de vésicules d'un zona (88)

6.3 LES SIGNES ASSOCIES

Typiquement, la douleur est le premier symptôme du zona. Elle survient quelque jour avant le début de l'éruption qui représente la phase prodromique.

Cette douleur, le plus souvent unilatérale au niveau du dermatome atteint, s'accompagne généralement de paresthésies, de fièvre, d'une asthénie, de céphalées, de photophobie et de malaises. Ces signes associés sont plus fréquents en règle générale chez l'enfant que chez l'adulte.

Les lésions de la gaine de myéline provoquées par la multiplication virale (destruction ou désorganisation) expliquent les douleurs aiguës et les séquelles douloureuses chroniques (douleurs post-zostériennes) (37).

Lors de la phase aigüe, la douleur traduit l'infection et l'inflammation responsables de lésions ganglionnaires et radiculaires.

Elle varie selon les individus en termes de fréquence, d'intensité et de durée. En effet, elle fluctue dans le temps de la phase prodromique à plusieurs semaines après l'éruption.

Elle peut être permanente ou le plus souvent intermittente allant de quelques minutes à quelques heures, fréquente ou sporadique.

L'intensité évolue de légère à intense le plus souvent allant jusqu'à être insoutenable généralement chez les sujets âgés. Elle est souvent décrite comme une piqûre, un coup de poignard, une décharge électrique, une brûlure et s'accompagne volontiers d'un prurit.

Cette douleur à un caractère lancinant, sourd, agaçant, fatiguant, insomniant et peut disparaître avec l'éruption ou persister voire s'aggraver.

D'autres symptômes peuvent apparaître tels que le prurit, des troubles sensitifs à type d'allodynie, de dysesthésie, d'hypoesthésie ou anesthésie retrouvés à la palpation légère du dermatome et qui sont très évocateur du zona.

Dans 20 à 30% des cas, en particuliers chez les patients immunocompétents de moins de 40ans, les douleurs sont absentes durant la phase prodromique.

Lors de la phase éruptive, les formes non douloureuses du zona sont exceptionnelles et touchent surtout les enfants.

Le zona chez ces jeunes enfants est caractérisé par une faible incidence des douleurs mais par une surinfection bactérienne fréquente.

Ainsi, les formes non douloureuses du zona existent mais sont minoritaires et concernent préférentiellement les jeunes enfants et les adultes de moins de 30ans.

De plus, comme il existe une corrélation entre l'intensité de la douleur lors de la phase aigüe et la survenue de douleurs post-zostériennes (DPZ) ; les formes non douloureuses ont un risque de DPZ minimales (15,25 et 37).

6.4 LES DIFFERENTES LOCALISATIONS

La symptomatologie du zona varie grandement avec la localisation du ganglion sensitif siège de la réactivation. Ainsi, tous les dermatomes peuvent être atteints et donnent des tableaux cliniques différents (figure 30) :

- ✓ **Le zona intercostal** : comprend le zona lombo-sacré et dorsolombaire : il atteint le thorax avec une éruption en demi-ceinture. Il s'agit de la forme la plus fréquente.
- ✓ **Le zona cervical** : comprend le zona cervico-occipital touchant C1 à C3 allant de la nuque, le cuir chevelu au pavillon de l'oreille ; le zona cervico sus-claviculaire touchant C3-C4 et le zona cervicobrachial touchant les zones de C4 à C7.
- ✓ **Le zona lombo-abdominal** : atteint l'abdomen, la région inguinale et les organes génitaux externes.
- ✓ **Le zona des membres** : peut s'accompagner d'une paralysie des nerfs moteurs avec paralysie du sciatique poplité externe.

En règle générale, la localisation intercostale est la plus fréquente et les localisations céphaliques sont beaucoup plus rares. Le zona ophtalmique représente une des formes sévères.

Les différentes localisations des dermatomes atteints par le virus sont représentées ci-dessous :

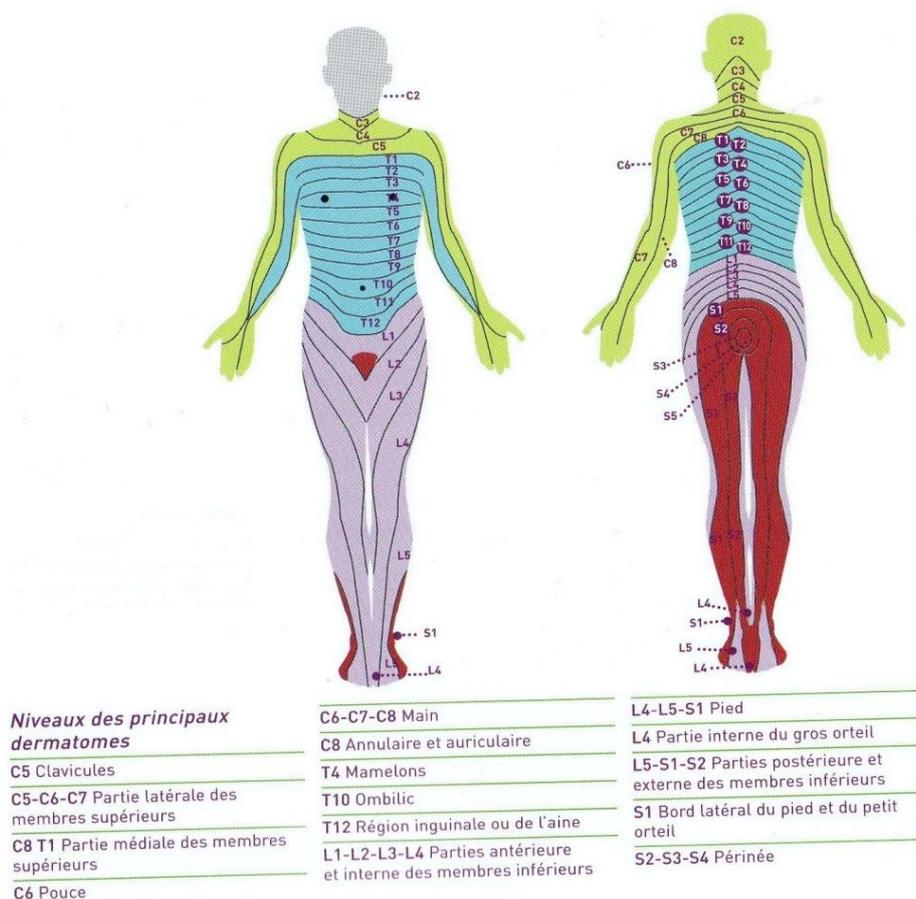


Figure 30 : Localisation des principaux dermatomes sur le corps humain (37)

6.4.1 Le zone intercostal

Les formes intercostales ou dorsolombaires représentent 50% des cas et touchent principalement les enfants de moins de 7ans.

Sur la photo suivante (figure 31), on observe l'éruption typique en demi-ceinture du zona intercostal :



Figure 31 : Zona intercostal (88)

6.4.2 Le zona lombo sacrée

Les zonas lombo-sacrées (figure 32) sont retrouvés dans 20% des cas avec parfois une rétention urinaire (37) :



Figure 32 : zona sacré (88)

6.4.3 Le zona ophtalmique

L'éruption cutanée est limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif concerné. Lors d'un zona ophtalmique, il y a atteinte du ganglion de Gasser responsable d'une éruption dans les divers territoires du trijumeau.

Parmi les lésions, on observe l'atteinte de la branche ophtalmique V1 de Willis, à l'origine du zona ophtalmique qui est le plus grave des zones céphaliques pouvant jusqu'à entraîner la cécité. Il est particulièrement douloureux avec un risque majeur lorsque les vésicules atteignent la racine du nez, le lobule du nez et les fosses nasales. Le signe d'alarme est une anesthésie cornéenne qui est à rechercher systématiquement.

Ainsi, le zona ophtalmique correspond à une atteinte cutanéomuqueuse du territoire de la branche ophtalmique du trijumeau par le virus. Le nerf ophtalmique est purement sensitif et se divise en trois branches terminales : lacrymale, frontale et naso-ciliaire, qui peuvent être atteintes de façon isolée ou associée. Ces branches permettent de définir plusieurs territoires :

- la branche naso-ciliaire, la plus fréquemment atteinte, assure l'innervation sensitive de l'œil, du tiers interne de la paupière inférieure, de l'espace intersourcilier, du nez et de la muqueuse des fosses nasales.
- la branche frontale innerve le front, les tiers moyen et interne de la paupière supérieure et la conjonctive sous-jacente.
- la branche lacrymale innerve le tiers externe de la paupière supérieure et de la conjonctive

La figure suivante (figure 33) permet de visualiser les différentes divisions ophtalmique, maxillaire et mandibulaire :

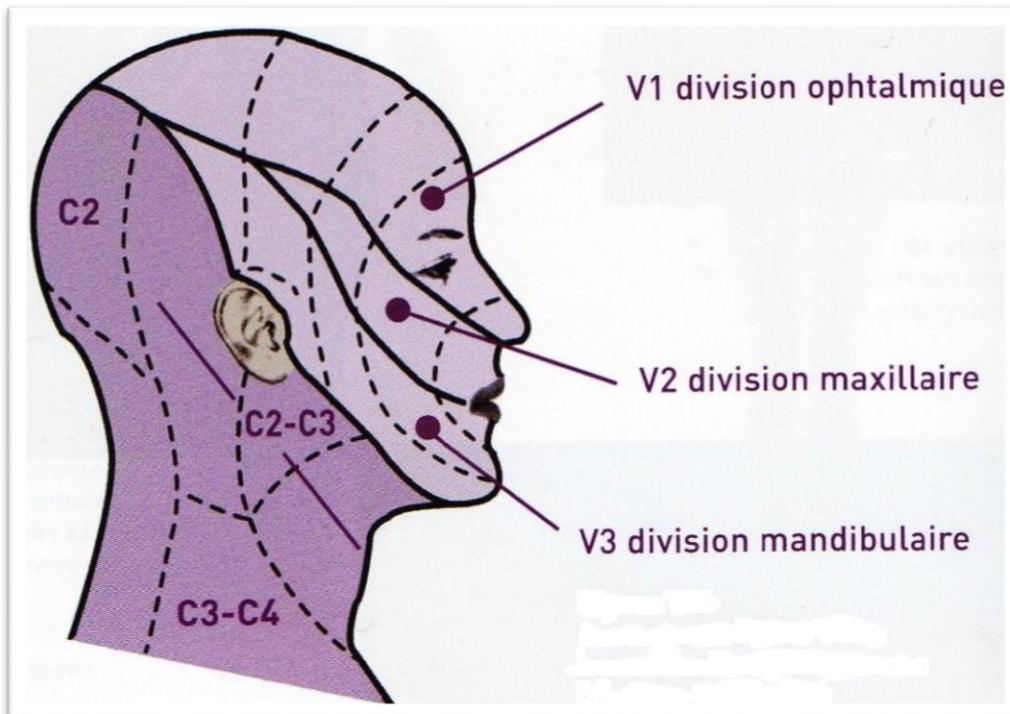


Figure 33 : Schéma innervation de l'œil (37)

Le zona ophtalmique touche entre 10 et 25% des patients atteints par un zona.

L'innervation de l'œil par la branche naso-ciliaire explique donc son association fréquente à des complications oculaires. Lorsque les branches frontales ou lacrymales sont atteintes, les complications touchent les paupières.

Plus de 50% des zones ophtalmiques se compliquent d'une atteinte oculaire, qui survient en règle générale de façon différée par rapport à l'éruption cutanée.

Le zona ophtalmique est extrêmement douloureux. Les douleurs sont issues de la dégénérescence de petits nerfs cutanés, des lésions des nerfs et des ganglions. Dans un tiers de la moitié des cas, il y a une atteinte oculaire qui est majorée lorsque les vésicules atteignent la racine du nez ou les fosses nasales. Si l'atteinte oculaire se limite généralement à une simple conjonctivite, il faut cependant redouter des lésions plus profondes et sévères comme les kératites et les névrites optiques. Ainsi, systématiquement, on recherche une anesthésie cornéenne.

Qu'importe les manifestations ophtalmiques, qu'elles soient aiguës ou chroniques, précoces ou tardives, elles peuvent avoir comme issue la perte fonctionnelle de l'œil. Il est donc nécessaire de traiter ce zona dès le diagnostic posé (38).

Lorsque le zona ophtalmique n'entraîne pas de complication oculaire, on parle de zona non compliqué. L'atteinte est alors presque toujours unilatérale et sa topographie permet de préciser la branche atteinte. L'association de vésicules sur l'aile du nez et l'angle interne de l'œil réalise le signe de Hutchinson et témoigne de l'atteinte de la branche naso-ciliaire. Les symptômes débutent par une hyperesthésie et des douleurs cutanées à types de brûlures superficielles lancinantes et plus ou moins permanentes, accompagnées de fièvre et d'adénopathies sous maxillaires homolatérales. Au niveau dermatologique, les lésions cutanées sont les mêmes que celles de la varicelle, avec une éruption évoluant en plusieurs poussées successives avec coexistence de lésions d'âge différent sur un cycle de 3 à 6 semaines. Cette éruption s'accompagne généralement d'un œdème.

L'image suivante (figure 34) présente un enfant atteint par le zona ophtalmique au niveau de l'œil et du front avec des lésions cutanées de stades différents et un œdème palpébral.



Figure 34 : Zona ophtalmique (88)

6.4.4 Le zona facial

Ce zona, rare chez l'enfant, est issu d'une atteinte du ganglion géniculé, intéressant le nerf de Wrisberg, branche sensitive du facial, qui est si proche du territoire V2 moteur qu'il peut entraîner une paralysie faciale flasque avec des douleurs associées. L'éruption se limite alors au conduit auditif externe et à la conque de l'oreille.

Ainsi, toute paralysie faciale douloureuse évoque le zona et fait rechercher l'éruption correspondante, très discrète, réduite à quelques vésicules localisées au centre du pavillon de l'oreille et dans le conduit auditif externe (38).

L'image suivante (figure 35) illustre le zona auriculaire avec une éruption vésiculaire pathognomonique dans la zone de Ramsay-Hunt (conque de l'oreille et méat auditif externe adjacent) :



Figure 35 : Zona auriculaire (90)

On retrouve d'autres topographies de l'éruption du zona facial. Lorsqu'il y a atteinte du ganglion de Gasser au niveau de la branche maxillaire V2, il se développe un zona maxillaire. Et lorsque l'atteinte porte sur la branche V3, on observe l'apparition du zona mandibulaire.

6.4.5 Zonas secondaires

La réactivation de l'infection n'a pas de cause évidente dans la majorité des cas, certains zozas sont secondaires à une maladie du système nerveux central comme la sclérose en plaque et les tumeurs cérébrales ou rachidiennes.

D'autres sont secondaires à une affection immuno-déprimante, cancer ou maladie d'hodgkin : il y a un risque alors de zona grave avec diffusion des lésions vésiculeuses à l'ensemble du corps, et exceptionnellement des atteintes viscérales. C'est sur un tel terrain que des récives du zona sont observées.

Au-delà de 60 ans, les patients risquent des algies post-zostériennes, généralement définies comme des douleurs persistantes plus de 2 mois et perturbant le sommeil. Ces douleurs peuvent disparaître après un délai variable et sont parfois ressenties comme intolérables, surtout chez les sujets vivant dans un état d'isolement affectif (2, 25, 26,30 ,37 et 38).

7 COMPLICATIONS

Contrairement à la varicelle, on ne rencontre que peu de surinfections cutanées au staphylocoque doré et au streptocoque lors d'un zona (soit 2 à 3% des complications).

La contamination foetale ou une varicelle dans les premiers mois peuvent être responsables d'un zona dans les premières années de la vie. Le zona est rare avant l'âge de 4 ans et ne présente pas de caractère de gravité. Les formes graves de zona se rencontrent chez deux types de sujets :

7.1 CHEZ LES IMMUNO-DEPRIMES

Exceptionnellement, un zona peut être bilatéral ou étagé touchant deux métamères à la fois ; une forme disséminée ou généralisée peut alors survenir en dehors des dermatomes initialement atteints. Cette dissémination apparaît habituellement 4 à 11 jours après le début de l'éruption, et on observe une vingtaine de lésions associées.

Ce zona est caractérisé par une éruption zoniforme dans un métamère, suivie de l'apparition de vésicules varicelliformes, bien séparées les unes des autres. En l'absence de déficit immunitaire, il est d'évolution bénigne malgré une clinique bruyante. Chez l'enfant immunodéprimé, les lésions cutanées se généralisent à l'ensemble du corps provoquant un haut risque de complications ou d'atteintes viscérales

Dans les formes graves, il est à craindre des complications viscérales, pulmonaires, hépatiques voir encéphalique. Ainsi, l'immunodépression favorise la survenue du zona et augmente le risque de dissémination du virus. L'évolution est généralement plus longue que chez les sujets immunocompétents. Les patients dont l'immunodépression expose à un zona grave sont principalement ceux atteints de leucémie aigüe, de lymphome en traitement, de lupus érythémateux, les greffés ou transplantés, les patients soumis à chimiothérapie cytotoxique ou un traitement immunodépresseur comme les corticoïdes au long cours et les personnes atteintes par le VIH (3, 25 et 39).

7.2 CHEZ LES SUJETS AGES

Il faut redouter les complications oculaires du zona ophtalmique comme l'atteinte cornéenne, l'uvéite antérieure qui sont fréquente surtout après 50ans. Certaines kératites liées à l'anesthésie cornéenne peuvent s'avérer durable comme les kératites stromales et neurotrophiques. Ainsi, certaines atteintes oculaires nécessitent une prise en charge spécialisée car elles peuvent aboutir à la perte fonctionnelle de l'œil dans les cas plus graves.

Les algies post-zostériennes, associées généralement à une hypoesthésie du territoire atteint, sont des douleurs neuropathiques de désafférentation qui sont à dissocier des douleurs de la phase initiale. L'incidence de ces algies augmente avec l'âge (50% des cas à 50ans et 70% des cas à plus de 70ans). Ces douleurs lancinantes, à type de brûlures peuvent persister plusieurs années après la réactivation du virus et retentir sévèrement sur la qualité de vie du sujet âgé. L'existence de douleurs pré-éruptives, l'intensité des douleurs de la phase initiale et la gravité des lésions cutanées sont des facteurs prédictifs de la survenue de douleurs post-zostériennes (2, 25 et 39).

PARTIE IV – LES THERAPEUTIQUES : ANTIVIRAUX ET PROPHYLAXIE

Tout patient atteint par la varicelle ou le zona doit bénéficier d'un traitement symptomatique. Certains doivent en plus recevoir un traitement antiviral par voie orale ou par voie intraveineuse.

1 SCHEMA THERAPEUTIQUE

Selon la pathologie, la prise en charge est différente.

Les objectifs de la prise en charge sont :

- le soulagement des patients et la prévention de surinfection cutanée (traitement symptomatique)
- la réduction de la durée des symptômes et de la contagiosité
- la prévention des formes graves avec atteintes viscérales pouvant être létales chez certains patients à risque (traitement antiviral) (41).

1.1 LA VARICELLE

Les principales complications observées lors de la varicelle chez l'enfant sont liées aux complications infectieuses. Ainsi, il faut principalement lutter contre les surinfections cutanées bactériennes.

Pour cela, l'application d'un antiseptique à large spectre et peu allergisant comme la chlorhexidine diluée est préconisé (40).

Ainsi l'hygiène est fondamentale, il est conseillé de prendre une à deux douches quotidiennes plutôt que des bains favorisant la macération.

La pratique des douches permet l'élimination des croûtes et la diminution du prurit associé.

Afin de limiter les lésions de grattage source de surinfection bactérienne, il est primordial de se couper les ongles courts.

Néanmoins, lorsque le prurit est trop important, la prescription d'un antihistaminique par un médecin peut s'avérer nécessaire.

De plus, il faut éviter l'application de topiques souvent irritants et inutiles comme l'application de pommades antibiotiques.

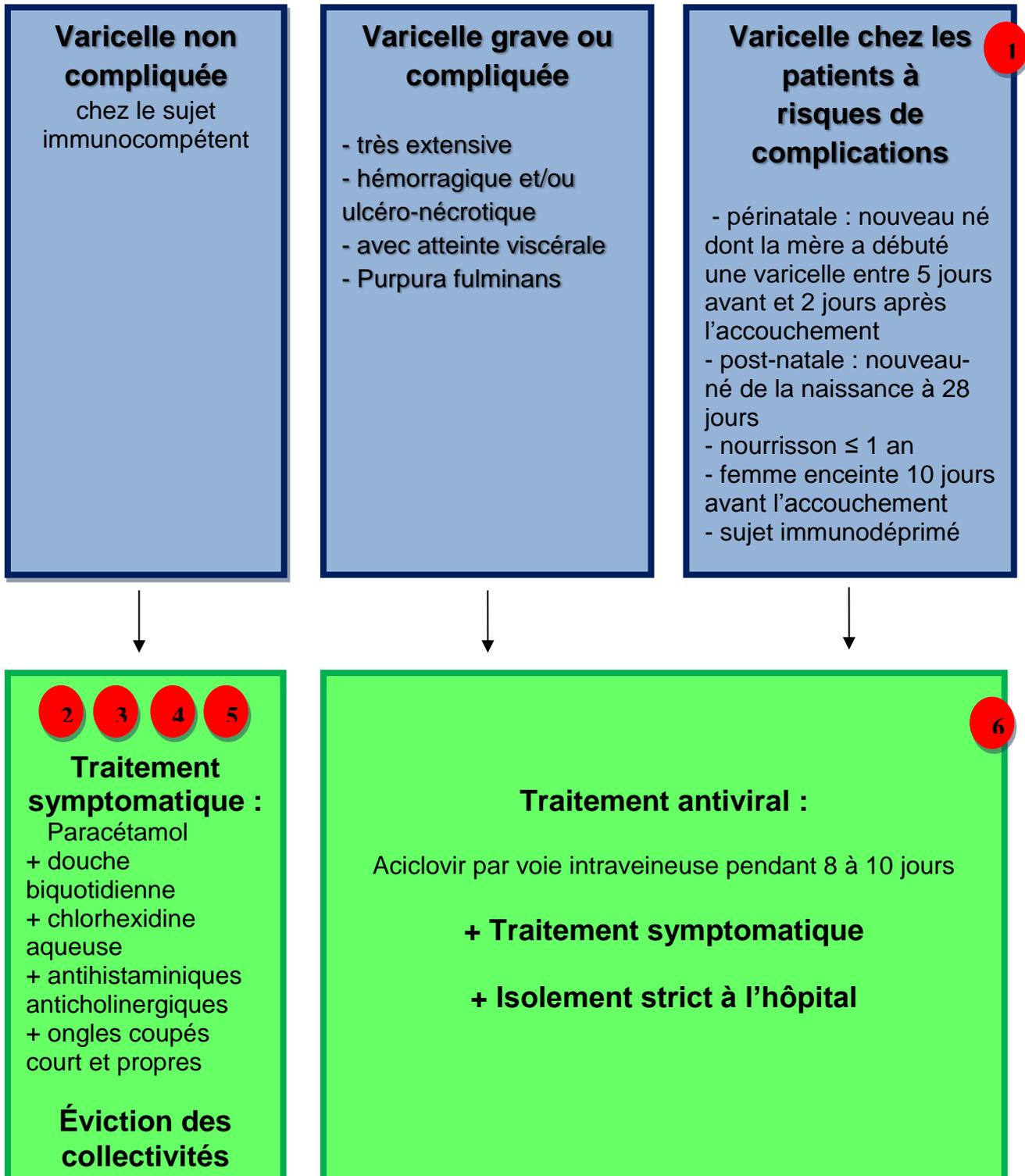
Le talc doit être évité car il favoriserait peut-être des complications infectieuses graves.

Toutes ces mesures permettent de limiter les complications cutanées et de soulager les malades : on parle alors de traitement symptomatique.

La conduite à tenir en fonction du type de varicelle retrouvée est la suivante (figure 36) (41) :

VARICELLE

Evaluation de la gravité et du terrain



1	Les patients à risque de complications	<p>Les nouveaux nés (0 à 28 jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ varicelle périnatale avec 30% de décès ▪ varicelle post-natale : indication d'hospitalisation <p>Les nourrissons (28 jours à 1 an) et petits enfants (1 à 5 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ avant 6 mois : risque de pneumopathie ▪ de 6 mois à 1 an : risque d'encéphalite <p>Les femmes enceintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ avant 24 semaines d'aménorrhée : surveillance spécialisée par un centre de diagnostic anténatal ▪ un traitement antiviral et un retardement de l'accouchement peuvent être nécessaires <p>Les patients pour lesquels le traitement et l'hospitalisation doivent être évalués au cas par cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ avant 5 ans : risque de surinfection bactérienne ▪ adulte : risque de pneumopathie varicelleuse.
2	Traitement antipyrétique	<p>Seul le paracétamol est utilisé en toute sécurité</p> <p>L'aspirine doit être évitée (risque syndrome de Reye)</p> <p>L'ibuprofène et autres AINS, suspectés d'augmenter le risque de surinfection bactérienne grave (fasciite nécrosante) ou de varicelle nécrotique, sont à éviter.</p>
3	Soins locaux	<p>Prévention de la surinfection par la chlorhexidine aqueuse</p> <p>Aucun autre produit (talc, crèmes, pommades, gels) ne doit être utilisé par risque de surinfection cutanée.</p>
4	Traitement du prurit	Utilisation d'antihistaminiques anticholinergiques sédatifs
5	Isolement	<p>Contagion maximale 2 jours avant jusqu'à 6 jours après le début de l'éruption</p> <p>Eviction de la crèche obligatoire jusqu'à guérison clinique (disparition des croûtes)</p>
6	Traitement antiviral	<p>Seule la forme intraveineuse est indiquée</p> <p>Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses n'ont pas démontré leur intérêt.</p>

Figure 36 : Schéma de prise en charge de la varicelle et sa légende (41)

Pour résumer, qu'importe le type de varicelle, le traitement symptomatique est primordial lors de chaque infection par le virus.

Lors d'une varicelle non compliquée chez un sujet immunocompétent, le seul traitement est celui des symptômes.

Comme vu précédemment, il est nécessaire de prendre des douches, de bien se couper les ongles, d'aseptiser les lésions cutanées, de traiter le sujet par du paracétamol et des antihistaminiques.

Généralement, le recours à ces médicaments a lieu pour soulager le prurit et éviter la formation de cicatrices issues du grattage. Différents types d'antihistaminiques anticholinergiques sédatifs ou non comme l'Atarax[®], la Polaramine[®] ou le Primalan[®] sont disponibles sous forme de comprimés ou solutions buvables.

Une attention particulière de la dose administrée aux nourrissons et jeunes enfants est recommandée du fait du risque de convulsions, troubles de la conscience et coma lors de surdosage.

Lors de fièvre supérieure à 38°C, la molécule antipyrétique de référence est le paracétamol. Disponible sous différentes formes galéniques comme les suppositoires, les solutions buvables, les sachets, les gélules et comprimés, cette molécule est la seule utilisable pour diminuer la fièvre. En effet, l'utilisation d'aspirine est contre indiquée en raison du risque de survenue du syndrome de Reye ; et les AINS sont à éviter car suspectés de favoriser l'apparition de surinfections cutanées.

Il faut privilégier les mesures physiques simples comme éviter de trop se couvrir, ne pas rester dans des pièces surchauffées et veiller à son hydratation en buvant aussi souvent que possible.

L'éviction des collectivités est fondamentale afin de ne pas contaminer les sujets non infectés par le virus VZV. Il est important de savoir que la contagion maximale se situe entre deux jours avant l'éruption jusqu'à six jours après le début de celle-ci. La reprise en crèche a lieu lors de la disparition des croûtes (guérison clinique).

Lors d'une varicelle grave ou compliquée ou chez les patients présentant des risques de complications, le traitement antiviral par voie intraveineuse avec un isolement strict à l'hôpital s'ajoute au traitement symptomatique.

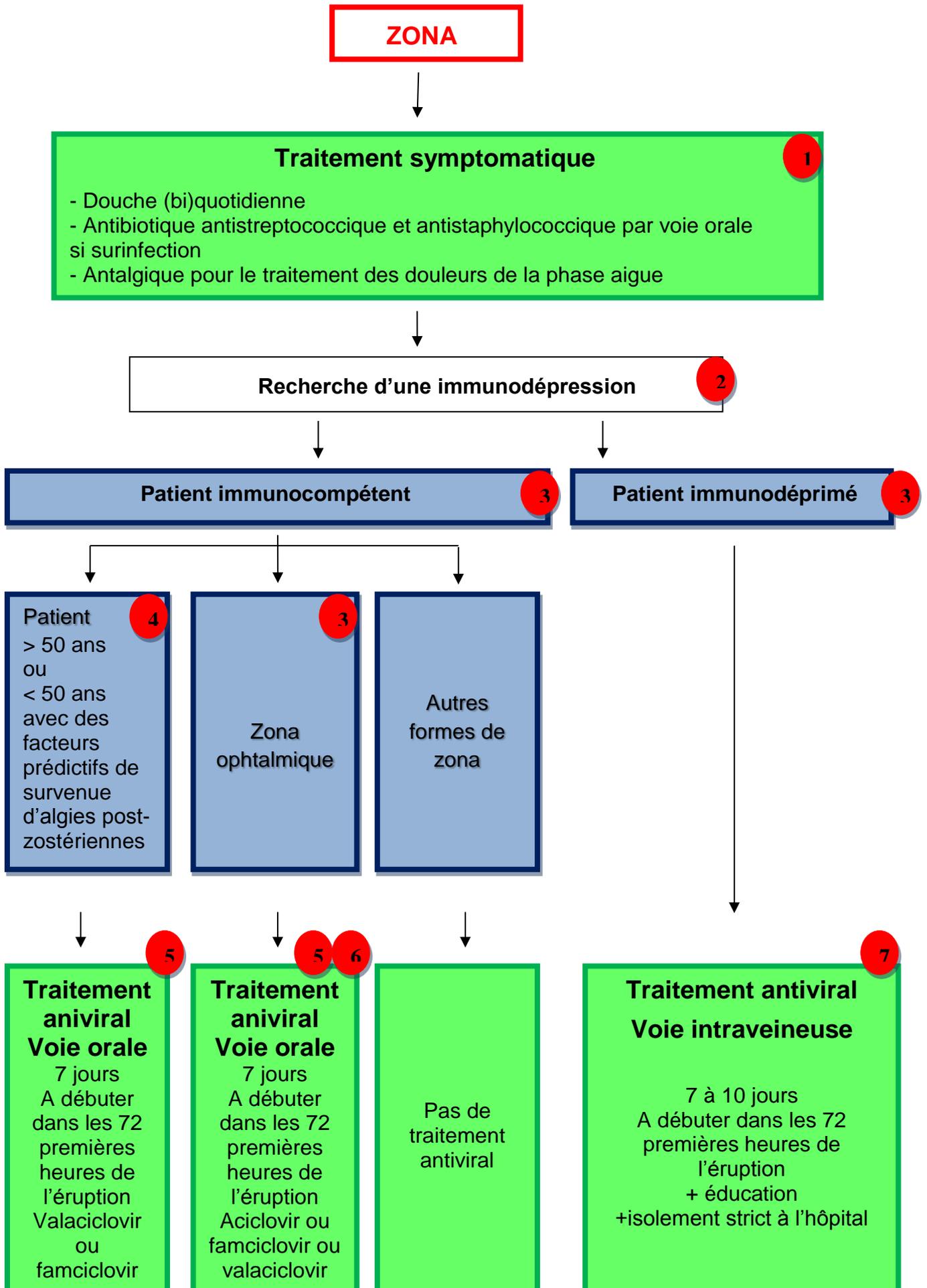
En effet, ces patients nécessitent un contrôle quotidien en milieu hospitalier afin d'éviter les complications graves voir mortelles. Ces sujets à risques de complications sont les nouveaux nés, les nourrissons, les petits enfants, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés.

Il existe des cas particuliers comme la varicelle avec surinfection cutanée qui sera traitée par une antibiothérapie orale antistaphylococcique et antistreptococcique de préférence, néanmoins la voie intraveineuse pourra être utilisée en cas d'impossibilité d'administration *per os*.

L'intérêt de la vaccination est de prévenir les risques de complications liés aux formes graves. Nous verrons ultérieurement les indications et les recommandations du vaccin antivarielleux (41).

Nous allons décrire maintenant la conduite à tenir en fonction du type de zona retrouvé ainsi que sa légende (figure 37) (41).

1.2 LE ZONA



1	Traitement symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bain ou douche (évite la macération) avec un savon ou une base lavante sans antiseptique ▪ Pas d'indication de traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux ▪ Traitement des douleurs de la phase aiguë (<1mois après l'éruption) : les antalgiques de pallier II sont le plus souvent suffisants (paracétamol-codéine, paracétamol-tramadol, paracétamol-opioïde-caféine). L'association avec l'amitriptyline augmente l'effet antalgique. La morphine n'est proposée qu'en cas de douleurs résistantes.
2	Recherche d'une immunodépression	<p>Systématique</p> <p>Chez l'adulte jeune, sérologie VIH proposée</p>
3	Examen ophtalmologique	Systématique lorsque l'aile du nez est touchée, d'œdème palpébrale, de baisse d'acuité visuelle, d'hyperthermie conjonctivale et chez l'immunodéprimé
4	Algies post-zostériennes	Facteurs prédictifs de la survenue des douleurs : gravité de l'éruption, intensité des douleurs lors de la phase éruptive, la présence de prodromes algiques avant la phase éruptive.
5	Corticothérapie	<p>Corticoïdes locaux limités au traitement des complications ophtalmologiques : kératites immunologiques et uvéites antérieures</p> <p>Corticothérapie générale déconseillée lors de la phase aiguë, n'ayant pas démontrée son efficacité en prévention des douleurs post-zostériennes</p>
6	Traitement antiviral	<p>Administration d'aciclovir par voie intraveineuse lorsque la voie orale ne peut être utilisée</p> <p>Après avis ophtalmique, application d'une pommade ophtalmique à base d'aciclovir (hors AMM)</p>
7	Education du patient immunodéprimé	Initiation du traitement le plus tôt possible (dans les 72heures au plus tard après le début de l'éruption) par reconnaissance précoce des symptômes

Figure 37 : Schéma de prise en charge du zona et sa légende (41)

Pour résumer, la base de la prise en charge du zona est le traitement des symptômes (association du lavage, de la désinfection cutanée et la prise en charge de la douleur).

Ainsi, les douches sont à réaliser avec un savon ou une base lavante sans antiseptique et les traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux n'ont pas d'indication.

En règle générale, le traitement des douleurs se fait par des antalgiques de palier II et par certains psychotropes.

L'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle visuelle analogique permettant de suivre l'efficacité du traitement.

La recherche de l'immunodépression est systématique afin de confirmer le diagnostic et chez le jeune adulte généralement la sérologie VIH est proposée.

L'examen ophtalmologique est lui aussi systématique chez le patient immunocompétent ou immunodéprimé lorsque l'aile du nez est touchée, lors d'apparition d'œdème palpébrale, de baisse d'acuité visuelle ou d'hyperthermie conjonctivale. Cet examen est évidemment obligatoire lors de zona ophtalmique.

Les patients immunocompétents sont traités par des antiviraux par voie orale durant généralement une semaine ; en opposition aux sujets immunodéprimés traités par voie intraveineuse entre 7 et 10 jours avec un isolement strict à l'hôpital et une éducation du patient.

Ce traitement antiviral par voie orale, indiqué chez les patients de plus de 50ans ou risquant de présenter des douleurs post-zostériennes, ainsi que chez les patients présentant un zona ophtalmique, doit être prescrit au plus tard dans les 72 heures suivant le début de l'éruption.

Au-delà de 75ans, l'évolution du zona est plus lente et les risques de douleurs post-zostériennes plus importants.

Il existe des cas particuliers comme le zona avec surinfection cutanée qui sera traité par une antibiothérapie orale de préférence, néanmoins la voie intraveineuse pourra être utilisée en cas d'impossibilité d'administration *per os* (41).

2 LES ANTIVIRAUX

Dans cette partie, nous allons décrire les traitements antiviraux utilisés lors de l'infection par le VZV.

Par définition, un antiviral est une molécule destinée à agir contre la multiplication d'un virus. Son administration a donc lieu lors d'une infection virale.

Il en existe différents types, adaptés à chaque virus particulier, mais ils peuvent être classés en trois groupes en fonction de leur mode d'action :

- ✓ ceux qui inhibent l'entrée du virus dans la cellule
- ✓ ceux qui inhibent la réplication
- ✓ ceux qui inhibent la formation des nouveaux virions fonctionnels ou inhibent la sortie du virus de la cellule.

Ainsi, les antiviraux agissent à l'intérieur des cellules humaines et interviennent sur une ou plusieurs phases de multiplication du virus (attachement cellulaire, assemblage ou synthèse d'acides nucléiques).

Un risque d'interférence avec les métabolismes cellulaires existe et peut être responsable d'une toxicité à l'origine d'une restriction de l'utilisation de l'antiviral.

Le développement des antiviraux est en plein essor depuis les années 1990.

Certaines viroses n'offrent aucune possibilité de traitement antiviral (exemple de la poliomyélite aiguë et de la rougeole) ; c'est pourquoi la vaccination, lorsqu'elle existe, constitue le meilleur moyen de lutter contre une infection virale, et ce qu'un traitement curatif soit ou non disponible (42).

Les traitements antiviraux actifs sur le VZV sont des analogues nucléosidiques inhibiteurs de l'ADN polymérase virale. Ils sont virostatiques et agissent donc sur le virus en phase de réplication et n'agissent pas sur les virus latents qui ne se répliquent pas.

Ainsi, ces traitements ne peuvent être impliqués uniquement lors de la phase aiguë de l'infection.

L'aciclovir constitue le traitement de référence du VZV. L'émergence de souches résistantes est la cause la plus fréquente des échecs thérapeutiques chez le sujet immunodéprimé.

Ainsi, le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la guérison.

Les causes de l'échec d'un traitement bien conduit sont diverses. En dehors de la sélection de mutants résistants qui est la cause essentielle d'échec thérapeutique, il existe d'autres causes qualifiées abusivement de résistance.

Par exemple, le virus latent n'est pas inhibé par les antiviraux car ils n'agissent que sur des virus qui se répliquent.

Le caractère trop tardif du traitement est aussi une cause d'insuccès thérapeutique, ainsi les patients ont appris à commencer leur traitement curatif dès les prodromes afin d'observer une efficacité maximale.

La grande variabilité inter et intra-individuelle de la biodisponibilité de l'aciclovir peut faire croire à tort à une résistance, celle-ci disparaissant avec l'utilisation du valaciclovir.

Cependant, la résistance du VZV à l'aciclovir reste exceptionnelle et a presque complètement disparu car elle était l'apanage du sidéen très sévèrement immunodéprimé.

La résistance survient après un traitement par l'aciclovir d'une durée supérieure à trois semaines (43).

2.1 ACICLOVIR

2.1.1 Généralités

Les travaux sur la vaccination ont commencé au XVIIIe siècle alors que la recherche de composés actifs directement sur les virus n'a guère plus de 50ans. Ainsi, la découverte des antiviraux a débuté dans les années soixante et l'aciclovir représente la première réussite de cette recherche.

Contrairement à la découverte fortuite des premiers antibiotiques, les antiviraux ont été issu d'une recherche précise avec pour objectif le blocage des mécanismes de multiplication des virus dans l'organisme.

En 1940, la théorie d'antimétabolite prend naissance, mettant en exergue des substances chimiques qui pourraient entrer en compétition avec les éléments nécessaires à la vie des microorganismes comme les virus et pouvant ainsi s'opposer à leur développement.

En 1942, George Hitchings, un chercheur et chimiste britannique, évoqua la possibilité d'utiliser des composés s'opposant à la synthèse d'acides nucléiques constituant l'ADN viral.

En 1944, Gertrude Elion, une chimiste américaine, rejoignit l'équipe d'Hitchings pour travailler sur la modification chimique de certains types d'acides nucléiques appelés les bases puriques ou pyrimidiques.

Au début des années 1950, cette équipe démontre que les antimétabolites puriques et pyrimidiques bloquent le développement des cellules cancéreuses, des parasites, des bactéries et des virus.

En 1959, un premier composé d'activité modérée est mis au point dans le traitement de l'herpès, il s'agit de la 5 iodo-2-desoxyuridine.

En 1967, Gertrude Elion poursuit les travaux et découvre l'acycloguanosine ou aciclovir.

De 1950 à 1980, le développement des antiviraux a conduit à des composés soit trop toxiques soit inefficaces ; c'est avec l'évolution des connaissances de la biologie humaine en parallèle de celle des virus que les chercheurs ont découvert des composés actifs peu toxiques.

Les premiers essais cliniques voient le jour en 1977 où l'aciclovir se montrera très actif contre l'herpès et peu toxique. La recherche clinique permettra donc d'étendre l'utilisation de la molécule dans les différentes formes d'herpès.

L'aciclovir, commercialisé en 1981, a vu ses utilisations se multiplier suite à de nombreux programmes de recherche clinique. La mise au point de différentes formes comme les formes intraveineuses et cutanées ont permis de répondre aux besoins des médecins et des patients atteints par de multiples formes de la pathologie.

Enfin en 1988, Georges Hitchings et Gertrude Elion ont reçu le prix Nobel de médecine dont les travaux de recherche ont permis la mise au point d'une nouvelle classe de médicaments : les antiviraux (44).

2.1.2 Indications thérapeutiques

L'aciclovir (Zovirax®) est principalement indiqué dans le traitement des infections dues au Virus Herpès Simplex qui ont de multiples localisations : cutanéomuqueuses, buccales, oculaires et génitales.

L'autre indication principale de cet antiviral est le traitement du zona ophtalmique ou non et ses douleurs post-zostériennes.

Son utilisation reste secondaire dans le traitement de la varicelle car son efficacité n'a lieu uniquement lorsque le traitement est débuté dans les 24 premières heures de l'éruption.

Dans certaines pathologies comme l'encéphalite herpétique, l'hépatite herpétique, les infections à cytomégalovirus et les infections au virus d'Epstein-Barr, l'utilisation de l'antiviral reste néanmoins à confirmer (46).

Chez le sujet immunodéprimé, l'aciclovir est indiqué en prévention dans les infections à VZV et celles au HSV, car cette molécule diminuerait l'intensité et la durée de l'éruption.

Chez le sujet immunocompétent, cette molécule est utilisée lors d'infection à VZV, dans les situations suivantes :

- Lors de la varicelle du nouveau-né, et chez le nouveau-né avant toute éruption, lorsque sa mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédents et les 2 jours suivants l'accouchement
- Lors de la varicelle chez une femme enceinte dont l'éruption survient dans les 10 jours avant l'accouchement
- Dans les formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an
- Lors de varicelle compliquée comme la pneumopathie varicelleuse
- Lors de zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions (45).

2.1.3 Structure

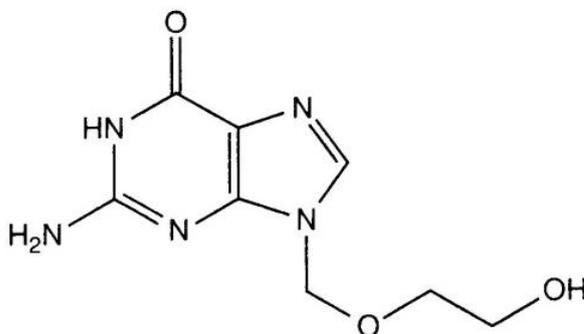


Figure 38 : Structure de l'aciclovir (37)
Ou 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl) guanine
 $C_8H_{11}N_5O_3$

L'aciclovir ou acycloguanosine est un analogue structural de la 2'-désoxyguanosine, dont le sucre le désoxyribose a été remplacé par une chaîne acyclique.

Ainsi, cette molécule est composée d'une base purique : la guanine à laquelle est substituée une chaîne hydrocarbonée contenant une fonction éther intracaténaire et une fonction alcool primaire terminale (13).

L'aciclovir exerce son action antivirale uniquement après avoir été métabolisé en dérivé triphosphate, on parle donc de prodrogue (40).

2.1.4 Mode d'action

L'aciclovir qui est un analogue nucléosidique de la guanosine, ne possède pas d'activité antivirale par lui-même. Cet acycloguanosine va donc subir une triphosphorylation sous l'influence de différentes kinases pour pouvoir interagir au niveau de l'ADN polymérase virale.

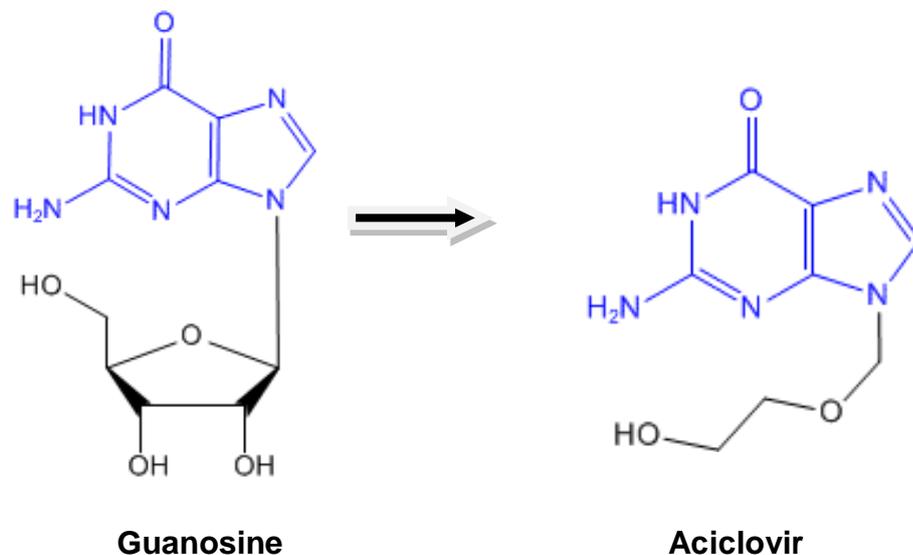


Figure 39 : Différence structurale entre guanosine et aciclovir (57)

Dans ce nucléoside artificiel, la modification ne porte pas sur la base, la guanine, mais sur le pentose remplacé par une structure acyclique, une chaîne hydrocarbonée linéaire, dépourvue d'une fonction alcool primaire en position 3'.

Dans un premier temps, l'aciclovir est converti en forme monophosphate par la thymidine kinase virale, spécifique des virus herpes simplex 1 et 2 et du VZV. Cette enzyme est bien plus efficace dans la phosphorylation que les kinases cellulaires.

Deux phosphorylations en cascade vont avoir lieu en suivant à l'aide de kinases cellulaires de la cellule infectée aboutissant à la forme triphosphate active.

Par analogie de structure, le dernier composé triphosphate formé va alors pouvoir inhiber avec une haute affinité l'ADN polymérase virale par compétition avec les nucléosides naturels physiologiques : les 2'-désoxyguanosine triphosphate. Ainsi, la forme triphosphate active joue le rôle de faux substrat de l'ADN polymérase virale.

L'acicloguanosine triphosphate est un puissant inhibiteur de l'ADN polymérase virale, possédant approximativement 100 fois plus d'affinité avec la polymérase virale que la polymérase cellulaire.

La liaison de cet analogue nucléotidique à l'ADN polymérase virale va provoquer l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral en formation en interrompant ainsi sa synthèse. Cette liaison est un phénomène irréversible car la forme active de l'aciclovir n'est pas reconnue par les enzymes de réparation de l'ADN (4, 40 et 48).

Voici le schéma (figure 40) représentant le mécanisme d'action de l'aciclovir avec la transformation de cette molécule en sa forme triphosphorylée :

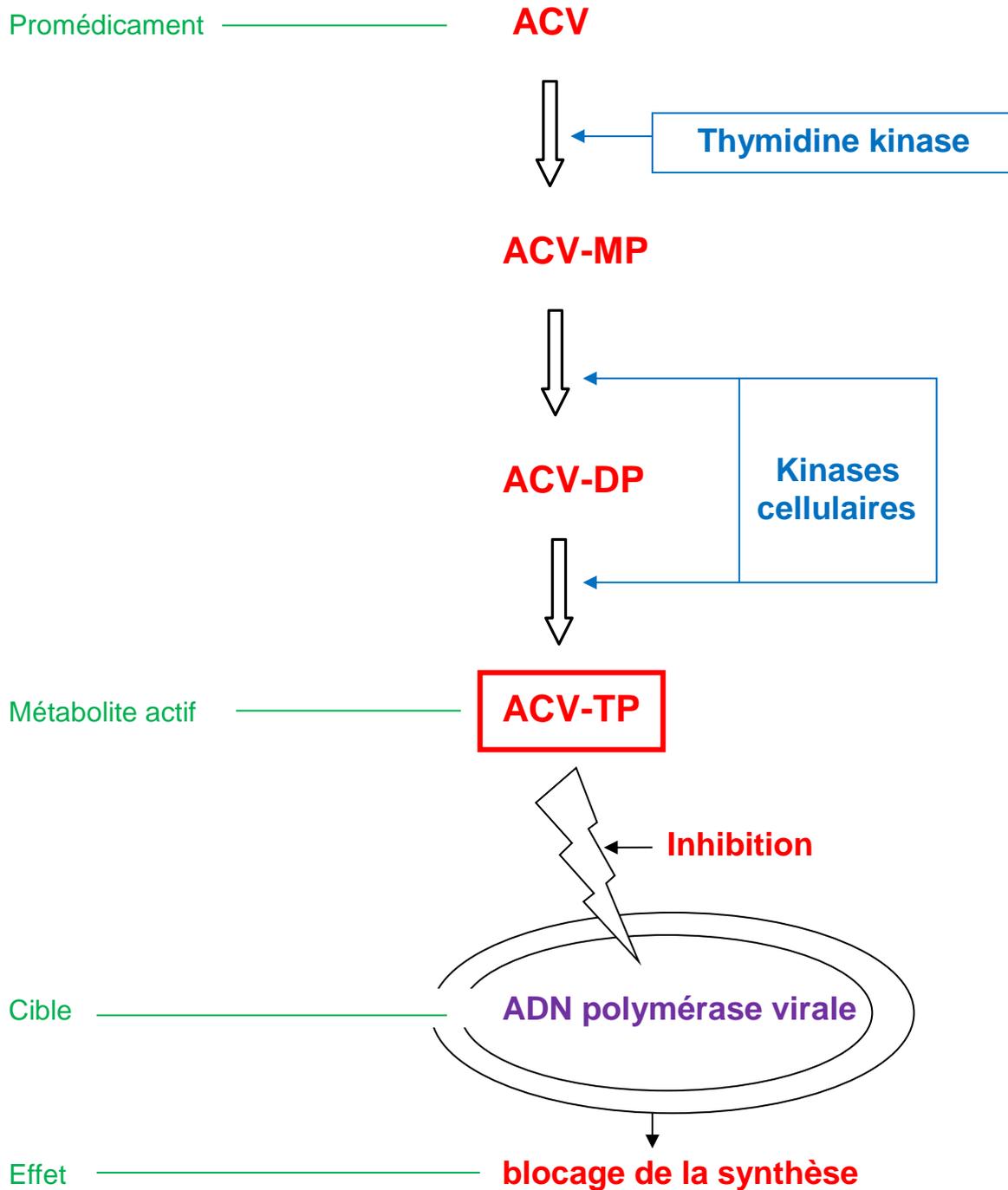


Figure 40 : Mécanisme d'action de l'aciclovir (47)

2.1.5 Spécificité de l'action virale

De son mécanisme particulier d'activation découle la spécificité de l'action antivirale de l'aciclovir. Ainsi, cette molécule n'interfère que peu avec le métabolisme des cellules saines. En effet, deux phénomènes vont faire de l'aciclovir un produit très peu toxique par voie générale, intraveineuse ou orale.

Tout d'abord, la première phosphorylation en ACV-MP est assurée uniquement par une enzyme virale, la thymidine kinase spécifique au virus VZV et à celui de l'herpes simplex 1 et 2. Il en résulte donc la spécificité de l'action virale de l'aciclovir qui est actif seulement dans les cellules infectées par ces virus.

Cette spécificité d'action de l'aciclovir vient donc du fait qu'il est phosphorylé par la thymidine kinase du virus de l'herpès et non par la thymidine kinase de la cellule de l'hôte. Par conséquent, on va observer une concentration intracellulaire d'ACV-TP importante dans les cellules infectées.

Une fois la dernière phosphorylation effectuée, la forme triphosphorylée active va interagir de façon sélective avec une autre enzyme virale : l'ADN polymérase de l'HSV et du VZV ; sans interagir avec aucune autres des ADN polymérases cellulaires.

La synthèse d'ADN viral va alors être bloquée de deux manières :

- D'une part, l'ADN polymérase virale va être inhibé de façon compétitive par l'ACV-TP qui agit comme un leurre,
- D'autre part, la forme triphosphorylée va s'incorporée dans la chaîne d'ADN viral en formation, bloquant alors la croissance de cet ADN viral. En effet, l'aciclovir est un arrêt de chaîne, une butée car dans sa composition il manque un radical 3'OH nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléotide triphosphate qui permet la constitution de l'ADN.

Par conséquent, la forme active triphosphorylée ACV-TP agit comme leurre et comme butée. On note en effet un excellent index de sélectivité (correspondant au rapport de la dose cytotoxique sur la dose antivirale) de l'ordre de 1 000 à 10 000.

Comme tout médicament, l'aciclovir est un principe actif non anodin pour l'organisme ; néanmoins aucune toxicité n'a été décrite dans les études sur la molécule. Malgré des hypothèses sur une probable toxicité à l'égard des fœtus, aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal. Ces résultats ont été appuyés par des études statistiques qui n'ont pas révélées d'augmentation significative du taux de malformation des fœtus exposés à cette molécule.

Ainsi, en terme de spécificité antivirale et d'atotoxicité, l'aciclovir n'a guère d'équivalent dans la pharmacopée antivirale ; ce qui en fait un médicament avec un index thérapeutique élevé. Tout cela provient du mécanisme de formation de la forme active de l'aciclovir issus des deux enzymes virales : la thymidine kinase virale, enzyme activatrice et l'ADN polymérase virale, enzyme cible.

En conclusion, le virus va activer l'antiviral qu'on lui présente mais il va apprendre à lui résister (4, 40 et 49).

2.1.6 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique représente le devenir d'un médicament dans l'organisme. Ce sont ces paramètres pharmacocinétiques qui apportent les informations permettant le choix de la voie d'administration et l'adaptation des posologies. Les différentes voies d'administration sont les voies orales, intraveineuses et externes (dermatologiques et ophtalmiques).

On distingue schématiquement différentes étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament : son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme et l'élimination de celui-ci.

L'aciclovir est caractérisé par une mauvaise résorption par voie orale expliquant ainsi une faible biodisponibilité *per os* allant de 10 à 20% (diminuée de plus par la prise concomitante d'aliments). Afin de pallier à cette faible absorption sous forme orale, on utilise actuellement une pro-drogue : le valaciclovir.

Toujours lors de la prise orale, la concentration plasmatique atteint un pic en 1 à 2 heures. Par conséquent, si de fortes doses sont nécessaires, la voie intraveineuse sera préférée. De plus, l'aciclovir bénéficie d'une haute distribution plasmatique puisque seulement 30 % est fixé aux protéines du plasma sanguin, ce qui rend généralement improbable des interactions par déplacement de sites de liaison protéique. La diffusion rapide dans les tissus tels que le cerveau, les reins, les poumons et les muscles est expliqué par la demi-vie plasmatique qui est de 3heures chez les sujets possédant une fonction rénale normale. Le passage a lieu également dans le placenta et le lait maternel.

Le métabolite principal, la 9-(carboxyméthoxyméthyl) guanine, possédant de faibles propriétés antivirales, représente 10 à 15% du médicament excrété par voie rénale. Par conséquent, la majeure partie de l'aciclovir arrivant dans le plasma est éliminée sous forme inchangée par les reins via le système rénale tant par filtration glomérulaire que par excrétion tubulaire. L'élimination urinaire se fait sous forme inchangée à 85%. Il est donc nécessaire de bien vérifier la fonction rénale avant l'administration par voie intraveineuse notamment car on a observé la cristallisation de l'aciclovir dans les néphrons de patients traités à hautes doses.

L'aciclovir est aussi administré localement sous forme de pommade pour le traitement d'infections herpétiques cutanées ou des muqueuses, comme l'herpès génital, labial ou le zona ophtalmique. Dans ce cas, cette molécule pénètre la barrière cutanée et à l'état d'équilibre, les concentrations d'aciclovir intradermiques sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice tissulaire. Par conséquent, l'aciclovir n'est pas détectable dans le sang après application sur la peau.

L'administration prophylactique est possible, notamment chez les patients sous immunosuppresseurs ou radiothérapie ou pour les patients souffrant de poussées fréquentes d'herpès labial ou génital.

Le principe actif est disponible sous différentes formes galéniques (crème à usage cutané ou ophtalmique, formes comprimés, soluté injectable) mais comme vu précédemment, seule la voie parentérale intraveineuse est utilisée lors d'infections graves chez l'enfant (58).

2.1.7 Tolérance et précautions d'emplois (résistance)

Généralement l'aciclovir est une molécule bien tolérée avec peu d'effets indésirables. Néanmoins, malgré la rareté de ceux-ci, l'administration de ce médicament nécessite tout de même certaines précautions d'emploi.

En premier lieu, il est primordial de vérifier l'état d'hydratation du patient et de s'assurer qu'il bénéficie d'un apport hydrique suffisant. L'élimination de la molécule se faisant par voie urinaire, la posologie devra être adaptée en fonction de la clairance à la créatinine, en règle générale chez le patient insuffisant rénal et le sujet âgé.

Les effets indésirables retrouvés sont :

- Les troubles digestifs de types nausées, vomissements, diarrhées.
- Les troubles neuropsychiques de types céphalées, sensations ébrieuses. Chez les patients insuffisants rénaux ayant reçu de fortes doses d'aciclovir, il a été observé des troubles neurologiques comme des confusions, des agitations, des tremblements, des convulsions, des hallucinations allant jusqu'au coma.
- Les troubles rénaux avec augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine qui sont retrouvés lors de surdosage, de déshydratation ou d'association avec des médicaments néphrotoxiques.
- Les troubles hépatiques avec augmentation de la bilirubine et enzymes hépatiques sériques.
- Les manifestations cutanées de types éruptions, urticaires, prurit, œdème de Quincke et choc anaphylactique. Exceptionnellement lors d'administration par voie intraveineuse, une lésion cutanée inflammatoire au site d'injection peut survenir allant jusqu'à la nécrose en cas d'extravasation ou de dilution insuffisante de la solution. Cet effet indésirable est dû au pH alcalin du produit en solution.

L'utilisation intensive d'aciclovir engendre l'émergence de souches virales résistantes à cette molécule.

Chez les patients immunocompétents, le virus est rapidement contrôlé par le système immunitaire de l'hôte humain, ainsi ils ne développent que rarement une résistance à ces médicaments.

Chez les patients immunodéprimés, ces résistances apparaissent généralement chez des sujets recevant une thérapie antivirale prolongée et sont diagnostiqués grâce à l'augmentation de la concentration inhibitrice 50 (CI₅₀).

Les rares résistances observées s'expliquent par l'émergence de souches mutantes comportant des anomalies enzymatiques soit au niveau de la thymidine kinase virale soit au niveau de l'ADN polymérase virale (60 et 61).

La mutation du gène codant la thymidine kinase est responsable de la formation de thymidine kinase déficiente ou altérée. Alors que les mutations du gène de l'ADN polymérase virale sont moins fréquentes et conservent les fonctions essentielles de cette enzyme.

En raison des caractéristiques pharmacocinétiques de l'aciclovir, une nouvelle molécule voisine de celle-ci a été mise au point afin d'augmenter la biodisponibilité et avoir une meilleure absorption (59).

2.2 VALACICLOVIR

Cette molécule a été développée au cours des années 1990 afin d'améliorer le traitement aux infections par le virus de la varicelle et du zona.

2.2.1 Indications thérapeutiques

Le valaciclovir (Zelitrex[®]) est indiqué en prévention des douleurs associées au zona chez le sujet immunocompétent de plus de 50ans (en diminuant leurs durées et leurs fréquences) mais aussi en prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez ce même sujet immunocompétent.

Le traitement doit être administré précocement, au plus tard avant la 72^{ème} heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées (58).

2.2.2 Structure

Le valaciclovir est un ester formé entre l'aciclovir et un acide aminé L-valine, il s'agit en réalité d'une prodrogue de l'aciclovir permettant d'optimiser la biodisponibilité orale (58).

La figure suivante décrit la réaction d'estérification de l'aciclovir avec formation du valaciclovir :

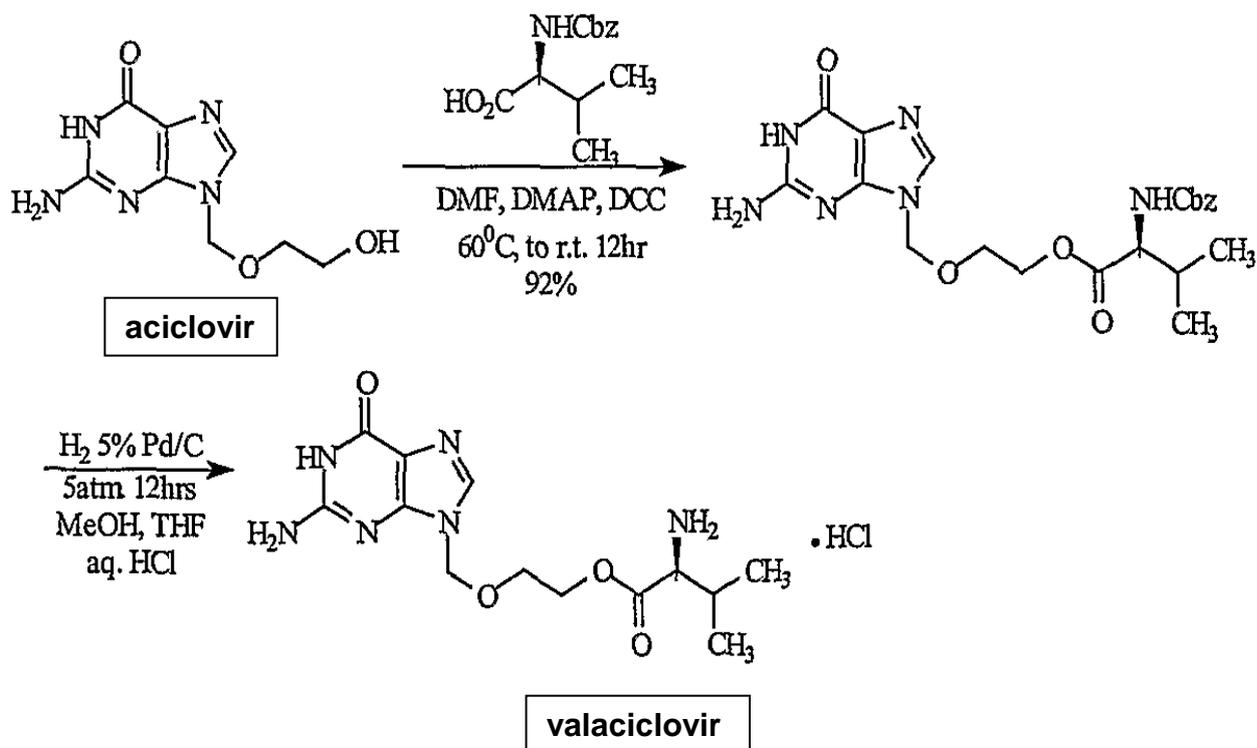


Figure 41 : Réaction d'estérification avec formation du valaciclovir (57)
9-(2-hydroxyéthoxyméthyl) guanine estérifiée par la L-valine.

2.2.3 Pharmacocinétique

Cette combinaison de l'aciclovir avec la L-valine permet d'obtenir une biodisponibilité par voie orale de 50 % alors que celle l'aciclovir n'est que de 10 à 20 %. Elle s'apparente donc à la biodisponibilité de l'aciclovir par voie intraveineuse.

Après administration orale, le valaciclovir est rapidement absorbé au niveau intestinal et métabolisé presque intégralement en aciclovir et en valine par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique. Cette conversion est médiée par une enzyme retrouvée dans le foie humain : l'hydrolase valaciclovir.

En conséquence, la biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir va être de l'ordre de 54% et n'est pas diminuée par la prise de nourriture.

Etant une prodrogue de l'aciclovir, la distribution du valaciclovir dans l'organisme suivra les propriétés pharmacocinétiques de cette première molécule. Ainsi, l'élimination du Zelitrex® a lieu principalement sous forme d'aciclovir et son métabolite, alors qu'une infime partie d'environ 1% sera éliminée sous forme inchangée.

En opposition au Zovirax®, le Zelitrex® n'existe que sous la forme comprimé dosé à 500mg de chlorhydrate de valaciclovir destinée à l'administration orale.

Ce promédicament permet une meilleure observance du traitement et un plus grand confort du malade en permettant de diminuer le nombre de prise par jour (58).

2.2.4 Tolérance et précautions d'emplois

Comme pour l'aciclovir, chez les patients à risque de déshydratation comme les personnes âgées, il est nécessaire de surveiller leurs apports hydriques.

De même, chez les insuffisants rénaux et sujets âgés la dose de valaciclovir sera diminuée en raison de l'élimination du produit par voie rénale pouvant provoquer des effets indésirables d'ordre neurologiques. En conséquence, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance accrue.

De plus, des interactions médicamenteuses sont possibles avec des médicaments néphrotoxiques, il est donc primordial de surveiller les patients avec une fonction rénale altérée.

Les effets indésirables rapportés sont en étroite relation avec ceux de l'aciclovir :

- Des troubles digestifs de types nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales
- Des manifestations cutanées de types rashes cutanés, prurit, photosensibilité, urticaire et plus rarement réactions anaphylactiques (58).

En conclusion, les deux molécules aciclovir et valaciclovir sont utilisées en première intention. Néanmoins d'autres médicaments antiviraux existent comme le famciclovir qui est peu utilisé ou d'autres molécules qui permettent de pallier aux résistances apparues à l'aciclovir.

2.3 FAMCICLOVIR

Le famciclovir est la prodrogue du penciclovir, administrable par voie orale. Il est rapidement transformé *in vivo* en penciclovir possédant une activité sur différents virus dont le VZV.

2.3.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament Oravir® est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez les sujets adultes immunocompétents ainsi que dans le traitement du zona chez les patients adultes immunodéprimés.

Il est de plus administré lors d'infections au virus Herpes simplex chez des patients dont l'immunodépression est due au VIH (58).

2.3.2 Structure

Cette molécule fait partie de la classe pharmacothérapeutique des nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus.

Sa structure est un dérivé désoxygéné en position 6 de la guanine avec une chaîne ramifiée pentacarbonée sur l'azote en 9. Deux groupements alcools terminaux protégés par une forme acétylée se situent sur cette chaîne ramifiée (47).

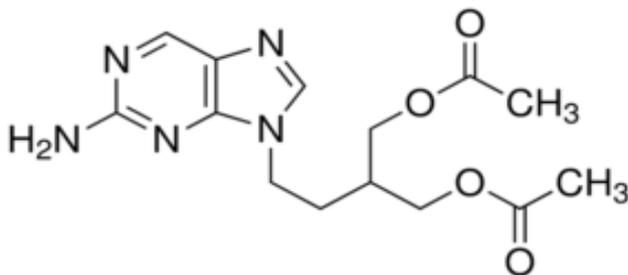


Figure 42 : Structure du famciclovir (47)

2.3.3 Mode d'action

Le famciclovir va subir après administration orale une double métabolisation successivement lors de son passage par la paroi intestinale puis au niveau hépatique. Ainsi, une hydrolyse des fonctions esters et une oxydation aboutissent à la formation d'un métabolite biologiquement actif : le penciclovir.

Le mode d'action du famciclovir est assimilé à celui de l'aciclovir. En effet, après transformation dans les cellules infectées par le virus, une enzyme virale la thymidine kinase phosphoryle le penciclovir en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en penciclovir triphosphate par les kinases cellulaires.

Le métabolite triphosphaté ainsi formé va alors persister dans les cellules infectées pendant plus de 12 heures et inhiber l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Ainsi, le penciclovir triphosphate joue le rôle de leurre par inhibition compétitive en s'incorporant dans l'ADN viral en cours de formation et stoppant ainsi la réplication de celui-ci (58).

2.3.4 Pharmacocinétique

Après administration orale, le famciclovir est rapidement absorbé par l'organisme et de façon importante pour se transformer en penciclovir dont la biodisponibilité a été évaluée à 77%.

Le penciclovir est phosphorylé plus efficacement que l'aciclovir par la thymidine kinase virale ; néanmoins le dérivé triphosphate du penciclovir a une moins bonne affinité pour l'ADN polymérase que l'aciclovir triphosphate.

Le penciclovir inhibe l'ADN polymérase virale comme l'aciclovir mais ne provoque pas un arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. La demi-vie de la forme active de l'Oravir® dans les cellules infectées est estimée entre 9 et 14 heures alors que celle de la forme active de l'aciclovir est d'environ une heure.

L'élimination du famciclovir se fait principalement sous forme de penciclovir et de son précurseur le 6-désoxypenciclovir via les urines par sécrétion tubulaire. En effet, aucune trace de famciclovir sous forme inchangé n'a été détectée dans les urines (13 et 58).

2.3.5 Tolérance et précautions d'emplois (résistance)

A l'instar de l'aciclovir, la forme de résistance la plus fréquente est une déficience de production de l'enzyme thymidine-kinase. Ainsi, ces souches déficientes en thymidine kinase présentent une résistance croisée au penciclovir et à l'aciclovir.

Même si ces résistances existent, elles ne représentent qu'une infime partie des patients observés. En effet, les résultats de onze études internationales impliquant le penciclovir (formes topique ou intraveineuse) ou le famciclovir chez des patients immunocompétents ou immunodéprimés allant jusqu'à 12 mois de traitement, ont mis en évidence une faible fréquence d'isolats résistants au penciclovir : 0,2 % des patients immunocompétents et 2,1 % des patients immunodéprimés.

De même qu'avec l'aciclovir, la clairance rénale et la constante de vitesse d'élimination plasmatique du penciclovir sont diminués de façon linéaire avec l'altération de la fonction rénale. Ainsi, un ajustement de la posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal (58).

2.4 CONCLUSION

Lors d'un zona, le valaciclovir et le famciclovir, ont prouvé une meilleure efficacité dans la guérison des lésions cutanées en réduisant la durée et l'intensité des douleurs post zostériennes. Néanmoins, l'aciclovir reste la molécule de référence car elle seule est administrable chez l'enfant lors d'infection à VZV.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activité de ces substances est sous la dépendance d'une enzyme la thymidine kinase avec parfois apparition de résistance, impliquant la recherche de nouvelles molécules actives sur ces souches mutantes (63).

3 LES ALTERNATIVES AUX RESISTANCES

Afin de pallier aux résistances engendrées par certains antiviraux comme l'aciclovir principalement, la recherche s'est concentrée sur d'autres molécules antivirales que nous allons décrire brièvement dans cette partie.

3.1 GANCICLOVIR

Le ganciclovir disponible en France sous le nom de Cymevan[®] est un antiviral actif principalement sur le cytomégalovirus.

Cette molécule est administrée lors du traitement d'infections disséminées à CMV au cours du sida ainsi qu'en prophylaxie lors de transplantation d'organes lorsqu'il existe un risque accru d'infection symptomatique à CMV en raison d'un traitement immunosuppresseur lourd.

Similairement aux autres antiviraux, le ganciclovir est transformé en ganciclovir triphosphate dans la cellule infectée. Cette forme triphosphate active va inhiber l'ADN polymérase et bloquer l'ADN viral et sa synthèse en s'y incorporant.

A l'arrêt du contact entre le Cymevan[®] et le virus, ce blocage est levé.

Etant donné la similitude du mécanisme d'action entre ganciclovir et aciclovir, il peut y avoir développement de résistances croisées, avec formation de souches résistantes aux deux molécules.

Cela serait dû à un déficit de phosphorylation intracellulaire de la thymidine kinase.

Des études sur le ganciclovir ont mis en évidence son action mutagène, tératogène et potentiellement cancérigène ainsi qu'une probable inhibition sur la spermatogénèse et une stérilité féminine.

De plus, des effets indésirables de types hématologiques (leuconéutropénies et thrombocytopénies), neurologiques (cauchemars) et cutanés (rashes) ont fréquemment été retrouvés.

En raison d'une prévalence plus élevée de ces effets chez l'enfant, l'administration de Cymevan[®] n'est envisagée qu'en cas de nécessité absolue chez le sujet de moins de 12ans.

Ainsi, lors d'infections congénitales ou néonatales à CMV, le ganciclovir n'est jamais utilisé pour le traitement.

En conclusion, à la vue des résistances et des effets indésirables possibles, le ganciclovir ne semble pas être une bonne molécule alternative pour le traitement des infections au virus varicelle zona (58 et 62).

3.2 VIDARABINE

La vidarabine a été synthétisée pour la première fois dans les années 1960 lors d'un programme de recherche sur les antimétabolites à visés antitumorales.

Il s'agit d'un analogue des bases puriques qui bloque l'activité de l'ADN polymérase virale et qui possède une activité contre tous les herpès virus.

La vidarabine ou adénine arabinoside est le premier médicament antiviral par voie intraveineuse accepté pour une utilisation clinique efficace sur le VZV chez les sujets immunodéprimés.

Malgré son utilisation dans le passé lors de varicelles et zozas chez les patients immunodéprimés, cette molécule ne l'est plus à l'heure actuelle.

Les raisons, à cet arrêt de commercialisation dans le traitement des infections au VZV, sont les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements et diarrhée) et neurologiques fréquents (tremblements, paresthésie avec ataxie ou convulsions).

De plus, lors de l'administration à fortes doses, des effets secondaires hématologiques ont été retrouvés alors que des effets tératogènes, mutagènes et carcinogènes ont aussi été décrits expérimentalement.

L'utilisation de cette molécule doit donc être limitée à des indications bien précises.

En conclusion, la majorité des études montre la supériorité de l'aciclovir dans les infections au VZV par rapport à la vidarabine.

Néanmoins, cette molécule restait une alternative intéressante devant l'apparition de résistances virales.

Actuellement, la vidarabine connaît un regain d'intérêt dans certains protocoles de traitement lors d'infection par le virus de l'hépatite B, mais cette molécule a maintenant été remplacée par des médicaments antiviraux plus efficaces et surtout moins toxiques avec moins d'effets indésirables (13, 64 et 65).

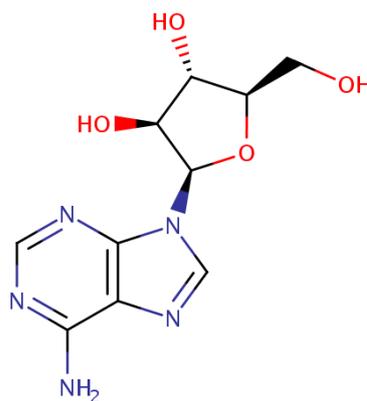


Figure 43 : structure de la vidarabine (47)

3.3 FOSCARNET

Le foscarnet ou acide phosphonoformique trisodique est un analogue des pyrophosphates actif sur le VZV.

Il s'agit d'un agent antiviral à large spectre inhibant tous les virus humains du groupe herpès, le virus de l'immunodéficience humaine et celui de l'hépatite B.

En opposition à l'aciclovir, cette molécule exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique. Il n'y a donc pas d'activation de l'antiviral par l'intermédiaire des kinases.

En effet, le foscarnet se fixe sur le site de liaison des pyrophosphates de l'ADN polymérase virale, ce qui va empêcher le clivage des nucléotides triphosphates bloquant ainsi la réplication de l'ADN.

En raison de l'action directe sur l'ADN polymérase virale, le foscarnet reste actif sur les souches résistantes à la thymidine kinase. Néanmoins, des résistances existent à cet antiviral et sont issues de mutations de l'ADN polymérase.

Le Foscavir® existe uniquement sous la forme injectable sodique hexahydratée. Ce médicament est donc réservé à l'usage hospitalier.

Son administration a lieu lors du traitement des infections dues aux cytomegalovirus au cours du SIDA ainsi que lors d'un traitement d'attaque à des infections mucocutanées à l'HSV résistants à l'aciclovir.

En termes de pharmacocinétique, cette molécule n'est pas métabolisée dans l'organisme et diffuse dans les tissus avec une demi-vie de distribution de l'ordre de 2 à 4 heures chez le patient possédant une fonction rénale normale. Principalement éliminé par voie rénale, la demi-vie plasmatique est en moyenne de 80 heures.

Les principaux effets secondaires retrouvés sont des troubles de la fonction rénale, des perturbations électrolytiques, la paresthésie des extrémités due à la vitesse de perfusion du produit, des ulcérations génitales, des troubles gastro-intestinales et neurologiques.

Les données pharmacocinétiques font du Foscavir® un médicament peu utilisé, essentiellement par les nombreux effets indésirables retrouvés et le recours à la voie intraveineuse par injection dans une veine centrale ou périphérique (13, 58, 61 et 66).

En conclusion, cette molécule est utilisable lors de résistances à l'aciclovir mais possède un tel grand nombre d'effets indésirables qu'en pratique le Foscavir® est généralement un médicament de dernier recours (13 et 66).

De plus, d'autres molécules sont en voie de développement pour traiter les infections au VZV comme la nétivudine, la sorivudine ou la brivudine. Malgré la diversité des molécules antivirales potentiellement actives sur le virus, les réels médicaments utilisés sont encore limités et la seule molécule réellement disponible reste celle de référence : l'aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir.

4 LES IMMUNOGLOBULINES

La longue période d'incubation d'environ 15 jours de la varicelle est un excellent atout pour la mise en œuvre d'une immunisation passive afin de protéger les sujets à risques.

Ainsi, l'utilisation des immunoglobulines ou immunothérapie, fut le premier traitement préventif de la varicelle. Ne possédant qu'une efficacité contestée dans la prise en charge de cette pathologie ; cette thérapie n'induit cependant aucune protection contre la survenue d'un zona.

Deux types d'immunoglobulines existent :

- Les Ig intraveineuses polyvalentes (IVIG) : préparées à partir de pools de plasma de nombreux donneurs sains et administrées par voie intraveineuse, sont aujourd'hui largement utilisées en raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance dans de nombreuses pathologies (purpura thrombopénique auto-immun, le syndrome de Guillain-Barré). En effet, leurs effets secondaires sont rares et souvent peu sévères de types fièvres, céphalées ou vomissements. Ainsi, l'élargissement des indications s'est fait le plus souvent en l'absence de preuves. En conclusion, comme peu d'essais cliniques contrôlés ont prouvés leur réelle efficacité, cette thérapie n'est plus utilisée en France à l'heure actuelle.
- Les Ig spécifiques du VZV (VZIG) : préparées à partir de plasma de donneurs sélectionnés pour leur titre élevé en anticorps anti VZV, c'est-à-dire en IgG anti-VZV. L'injection de ces immunoglobulines à un moment précoce de la période d'incubation permet de prévenir et d'atténuer les manifestations de la varicelle chez les sujets à risques comme les nourrissons et les sujets immunodéprimés. Ainsi, l'efficacité du traitement dépend du délai entre l'exposition au virus et l'administration des VZIG qui ne doit pas dépasser 96 heures. Néanmoins, le traitement par ces VZIG n'élimine aucunement la possibilité d'une infection par le VZV et peut allonger alors la période d'incubation de la varicelle de 21 à 28 jours. L'administration d'immunoglobulines spécifiques en prophylaxie dès la naissance est recommandée lors de la crainte d'une varicelle néonatale et permettrait de réduire la mortalité néonatale. Pour ce qui est de l'administration à la mère avant l'accouchement, le sujet reste encore controversé. Depuis janvier 1994, ces préparations d'immunoglobulines ne sont plus disponibles en France en raison d'un risque potentiel de transmission d'un agent infectieux. Néanmoins, la conférence de consensus de la SPILF a établi que ces VZIG, sous le nom de Varitect[®], puissent être mises à disposition des médecins, une fois leur totale innocuité prouvée. Ainsi, cette spécialité reste disponible sur le marché sous une autorisation temporaire d'utilisation nominative délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

En conclusion, les immunoglobulines ne sont actuellement plus utilisées en France, sauf exception liée à une ATU nominative, du fait de leurs réelles efficacités prouvées. Malgré cela, elles pourraient être indiquées comme traitement prophylactique à des sujets présentant des risques de complications graves de varicelle types enfants immunodéprimés, femmes enceintes et nouveaux nés exposés à une varicelle maternelle (13, 61 et 67).

5 LES TRAITEMENTS ASSOCIES

Malgré les formes graves et les complications décrites auparavant, il ne faut pas oublier que dans la majorité des cas la varicelle reste une maladie infantile bénigne d'évolution favorable.

Ainsi, des thérapeutiques douces sont utilisées afin de pallier aux symptômes tels que les démangeaisons et accélérer la cicatrisation des boutons. Le rôle de conseil du pharmacien d'officine prend alors tout son sens.

5.1 HOMEOTHERAPIE

L'homéopathie est une médecine non conventionnelle proposée par Samuel Hahnemann en 1796. Il s'agit d'une thérapeutique dite douce utilisée en complément des différents traitements et aux différents stades de la pathologie.

Schématiquement, le traitement homéopathique de la varicelle est le suivant :

- En prévention : chez une personne en contact avec un sujet atteint de la varicelle, il est préconisé d'administrer une dose de *Rhus Toxicodendron* 7CH.
- Durant la phase d'invasion : le recours à différentes souches telles que *Belladonna* 5CH, *Bryonia* 5CH et *Ferrum Phosphoricum* en 5CH permettent de lutter contre la fièvre.
- Au stade de l'éruption : il s'agit d'atténuer les démangeaisons et d'accélérer la cicatrisation des boutons. Pour cela, l'hygiène avec un savon au calendula par exemple pourrait apaiser la sensation de prurit. Différentes souches sont utilisées au stade éruptif de la pathologie :
 - *Anagallis arvensis* 5CH (5 granules trois fois par jour)
 - *Croton Tigrum* 9CH (5 granules toutes les deux heures jusqu'à disparition durable du prurit) ; utilisé en dilution 5 ou 7CH lorsque les vésicules sont plutôt localisées au niveau des parties génitales mais également au niveau du cuir chevelu ; et qu'elles sont extrêmement sensibles au rythme de 4 à 6 prises par jour
 - *Rhus toxicodendron* 9CH (5 granules trois fois par jour) ; utilisé en dilution 5 ou 7CH lorsque les vésicules sont petites sur fond rouge et que le prurit est aggravé par le froid au rythme de 4 à 6 prises par jour
 - *Cantharis* 5CH lorsque les vésicules sont plus étendues et brûlantes au rythme de 4 à 6 prises par jour.
- Au stade de la cicatrisation : lorsque les vésicules deviennent des croûtes, il est préconisé d'administrer *Mezereum* 5CH (5granules trois fois par jour) ainsi qu'*Antimonium tartaricum* 5CH (5granules deux fois par jour) pour atténuer les cicatrices après la disparition des croûtes. Lorsque les lésions coexistent à différents stades, il est courant d'utiliser les différentes souches en association.

- En convalescence : pour diminuer la fatigue et l'altération de l'état général, une dose de *Vaccinotoxinum* 15CH permet de réduire ces effets invalidants en fin de traitement.

Contrairement aux traitements médicamenteux, les différentes souches homéopathiques peuvent être prises en même temps et ne présentent pas d'interactions entre elles ni avec les traitements allopathiques prescrits par le médecin.

Il est conseillé de le consulter dès lors que de fortes fièvres subsistent ou apparaissent malgré les soins apportés. De même, la présence d'éruptions au niveau de régions critiques telles que la région péri-orbitale nécessite une consultation médicale. Celle-ci doit d'ailleurs être réalisée rapidement en cas de douleurs vives ou lorsque le sujet atteint souffre de troubles immunitaires (68, 69 et 70).

Voici sous forme de tableau récapitulatif une fiche pratique utilisable à l'officine pour le traitement homéopathique de la varicelle :

Prévention	<i>Rhus Toxicodendron</i> 7CH (une dose)
Fièvre	<i>Belladonna</i> 5CH, <i>Bryonia</i> 5CH, <i>Ferrum Phosphoricum</i> 5CH
Eruption	<i>Anagallis arvensis</i> 5CH (5 granules trois fois par jour) <i>Croton Tigrum</i> 9CH (5 granules toutes les deux heures) <i>Rhus toxicodendron</i> 9CH (5 granules trois fois par jour) <i>Cantharis</i> 5CH
Cicatrisation	<i>Mezereum</i> 5CH (5granules trois fois par jour) <i>Antimonium tartaricum</i> 5CH (5granules deux fois par jour)
Convalescence	<i>Vaccinotoxinum</i> 15CH (une dose)

L'homéopathie peut aussi être un bon conseil associé à l'officine dans le traitement du zona. De même que pour les autres thérapeutiques, plus l'intervention sera rapide meilleur sera le résultat :

- En prévention : durant la phase prodromique, il faut administrer dès que possible une dose de *Vaccinotoxinum* 9CH suivi trente minutes plus tard d'une dose d'*Hypericum* 15CH. Un jour après, il est nécessaire de prendre une dose de *Staphylococcinum* 15CH qui permet de raccourcir la durée d'évolution de la maladie, suivie six heures plus tard d'une dose de *Sulfur* 9CH. L'association des deux dernières doses est le remède centrifuge qui facilite toutes les éruptions cutanées.

- Durant la phase éruptive : si le malade est fiévreux ou abattu, le traitement se fait grâce à *Belladonna* 5CH (5granules trois fois par jour). Le traitement de fond se fait à l'aide d'*Hypericum* 15CH à la même posologie auquel on ajoute différentes souches selon l'évolution des vésicules, en alternance durant la journée :
 - *Ranunculus bulbosus* 5CH lorsque les vésicules sont au stade primaire
 - *Rhus toxicodendron* 5CH lorsque les vésicules ont la taille d'une tête d'épingle
 - *Anagallis arvensis* 5CH lorsque les vésicules se multiplient rapidement
 - *Cantharis* 5CH lorsque les vésicules volumineuses sont pleines de pus
 - *Rhus vernix* 5CH lorsque les vésicules engendrent des ulcérations
 - *Arsenicum album* 5CH lorsque l'éruption est douloureuse surtout la nuit et les douleurs améliorées par la chaleur
 - *Mezereum* 7CH et *Silicea* 9CH lorsque les vésicules sont au stade de croûtes épaisses.

- Durant la phase post zostérienne : les douleurs résiduelles ou névralgies post-zostériennes peuvent apparaître et sont traitées par les souches homéopathiques suivantes selon les symptômes à raison de 5 granules deux fois par jour :
 - *Arsenicum album* 15CH en cas de douleur brûlante soulagée par la chaleur
 - *Phosphorus* 15CH en cas de brûlures soulagées par le froid
 - *Kalmia latifolia* 15CH en cas de douleurs fulgurantes suivant le trajet nerveux douloureux
 - *Hypericum perforatum* 15CH en cas de douleur réveillée par le moindre contact du trajet nerveux et aggravée par le mouvement
 - *Mezereum* 15CH lors de violente douleur avec sensation de brûlure aggravée par la chaleur
 - *Vaccinotoxinum* 15CH possède un effet antalgique dans les névralgies tenaces
 - *Magnesia phosphorica* 9CH lors de douleurs spasmodiques brusques et intolérables au rythme de 5granules deux fois par jour en association avec une dose de cette même souche en 15CH une fois par semaine.

- Cas du zona ophtalmique : pour les douleurs oculaires avec sensation d'éclatement du globe, on administre *Prunus spinosa* 9CH (5granules quatre fois par jour). Alors que *Croton tiglium* 5CH est utilisé lorsque l'œil est rouge et hypersensible au toucher au même rythme de prise.

Il est conseillé de consulter le médecin, voir un spécialiste pour le zona ophtalmique, dès l'apparition des premières manifestations cutanées afin d'éviter toutes complications.

Voici sous forme de tableau récapitulatif une fiche pratique utilisable à l'officine pour le traitement homéopathe du zona :

Prévention	<i>Vaccinotoxinum</i> 9CH (une dose) suivie 30min plus tard d' <i>Hypericum</i> 15CH (une dose) <i>Staphylococcinum</i> 15CH (une dose), suivie six heures plus tard de <i>Sulfur</i> 9CH (une dose)
Fièvre	<i>Belladonna</i> 5CH (5granules trois fois par jour)
Eruption	<i>Hypericum</i> 15CH (5granules trois fois par jour) avec selon la forme et l'aspect des vésicules : <i>Ranunculus bulbosus</i> 5CH <i>Rhus toxicodendron</i> 5CH <i>Anagallis arvensis</i> 5CH <i>Cantharis</i> 5CH <i>Rhus vernix</i> 5CH <i>Arsenicum album</i> 5CH <i>Mezereum</i> 7CH <i>Silicea</i> 9CH Cas du zona ophtalmique : <i>Prunus spinosa</i> 9CH (5granules quatre fois par jour) et <i>Croton tiglium</i> 5CH
Convalescence	Selon les douleurs observées au rythme de 5 granules deux fois par jour : <i>Arsenicum album</i> 15CH <i>Phosphorus</i> 15CH <i>Kalmia latifolia</i> 15CH <i>Hypericum perforatum</i> 15CH <i>Mezereum</i> 15CH <i>Vaccinotoxinum</i> 15CH <i>Magnesia phosphorica</i> 9CH

L'homéopathie semble être un bon traitement associé au traitement allopathique à l'heure actuelle afin de traiter les pathologies de la varicelle et du zona particulièrement chez l'enfant, la femme enceinte et la personne âgée.

Le principal intérêt est qu'il ne provoque aucuns effets secondaires et aucunes interactions avec d'autres traitements (71 et 72).

5.2 PHYTOTHERAPIE

La phytothérapie, appartenant à la catégorie des médecines douces, permet une thérapie naturelle grâce à l'usage précis et rigoureux des plantes médicinales.

Ainsi, pour le traitement de la varicelle, une petite quantité d'argile verte en poudre appliquée directement sur les vésicules du visage et du corps permettrait d'éviter le grattage et d'activer la cicatrisation.

Des compresses imbibées, de teinture mère diluée à 20% de Calendula ou d'une décoction de géranium, auraient des vertus apaisantes, antiseptiques et anti-inflammatoires soulageant ainsi irritations, démangeaisons et douleurs.

En pharmacie, il n'est pas rare de réaliser une préparation à base d'extrait glyciné de cyprès, échinacée et grande camomille à parties égales. Cette solution sera alors administrée au rythme d'une cuillère à café dans un verre d'eau quatre fois par jour pour ses propriétés antivirales et immunostimulantes (cyprès, échinacée) et antidouleurs (grande camomille).

Certaines plantes médicinales sont destinées à soulager les douleurs du zona telles que :

- ✓ Le poivre de Cayenne (figure 44) ou *Capsicum frutescens* L. appelé aussi communément le piment de Cayenne appartient à la famille des Solanacées. Cette plante, dont le principe actif : la capsaïcine est extraite du fruit, est utilisée pour ses propriétés hyperémiantes et anti-prurit en usage externe sous forme de pommade ou compresse. Sur prescription médicale, le pharmacien peut ainsi préparer une pommade à base de piment en poudre ou sous forme d'huile essentielle. Il existe des formes types emplâtres directement à disposition du patient tel que l'emplâtre américain Saint Bernard®.



Il existe de nombreux remèdes de grand-mère comme le remède à base de ronce et de vin blanc, les cataplasmes à l'argile, les cataplasmes de chou et les lotions huileuses au piment. Ces remèdes sont utilisés pour diminuer le prurit et assécher les plaies du zona.

- ✓ L'aloé vera (figure 45) ou aloé des barbades appartient à la famille des Liliacées. Cette plante médicinale anti-inflammatoire et désinfectante est utilisée pour soulager les douleurs lors de plaies ou brûlures due au zona. Celle-ci est composée de mucilages, anthraquinones, aloïne, acides aminés, vitamines C et E et de saponines. Disponible sous forme de gel, pommade, lotion, crème solaire ou bain de bouche, cette plante est très utilisée en cosmétique notamment comme hydratant. Se cultivant facilement en appartement, l'aloé est vivace et permet de soigner les maux du quotidien. Il est donc possible de préparer des teintures d'aloé facilement à domicile.



En conclusion, même en possédant toutes les bonnes connaissances sur les plantes, il s'agit d'en faire bon usage en évitant toute intoxication et en n'oubliant pas que la phytothérapie ne dispense jamais d'un avis médical (73).

5.3 AROMATHERAPIE

L'aromathérapie est l'utilisation à des fins médicales d'extraits aromatiques de plantes telles que les essences et huiles essentielles. La connaissance des plantes est indispensable pour en appréhender les propriétés thérapeutiques.

Le premier réflexe est d'appliquer deux gouttes de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) directement sur la zone douloureuse de quatre à six fois par jour.

La formule la plus complète est un mélange pur à appliquer localement sur le trajet nerveux atteint, six à huit fois par jour durant 48 heures jusqu'à amélioration, puis six fois par jour jusqu'à guérison totale. Son application se fait simplement en évitant de frotter, masser ou de trop toucher la région sensible.

Voici la formule réalisée le plus régulièrement en pharmacie ou directement à domicile par les patients :

- ◆ HE niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) : 4 gouttes
- ◆ HE ravintsara (*Cinnamomum camphora cineoliferum*) : 2 gouttes
- ◆ HE menthe poivrée (*Mentha piperita*) : 2 gouttes
- ◆ HE lavande aspic (*Lavandula latifolia spica*) : 2 gouttes
- ◆ HV millepertuis (*Hypericum perforatum*) : 10 gouttes

Ces huiles essentielles sont extrêmement antivirales et possèdent une action remarquable sur le zona.

L'aromathérapie s'applique directement sur la peau mais s'administre aussi par voie orale. Le pharmacien prépare alors des gélules (prises au rythme de deux gélules trois fois par jour durant deux à trois semaines) selon la formule suivante :

- ◆ HE ravintsara (*Cinnamomum camphora cineoliferum*) : 30mg
- ◆ HE eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata*) : 10mg
- ◆ HE clou de girofle (*Syzygium aromaticum*) : 10mg
- ◆ HE niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) : 10mg
- ◆ HE menthe poivrée (*Mentha piperita*) : 10mg

D'autres huiles peuvent être utilisées pour leurs propriétés antivirales comme le tea tree (arbre à thé ou *Melaleuca alternifolia*), la marjolaine (*Origanum majorana*) ou la camomille (*Chamaemelum nobile*).

En conclusion, Il est primordial de rappeler qu'il existe de nombreuses contre-indications comme la grossesse, l'allaitement, le jeune âge et autres pathologies avec certaines huiles essentielles.

Le rôle de conseil du pharmacien prend alors une place capitale dans le choix de ces huiles afin d'éviter toutes mauvaises utilisations et favoriser une guérison la plus rapide possible (73 et 74).

5.4 OLIGOTHERAPIE

L'oligothérapie est une thérapeutique utilisée en complément afin de booster et d'accélérer le processus de guérison.

Elle se définit essentiellement par l'administration de catalyseurs nécessaires en infimes quantités au métabolisme du corps humain.

Ces catalyseurs ou oligo-éléments sont pour la plupart des ions métalliques qui ont pour objectif de corriger un dysfonctionnement métabolique par le rétablissement de l'équilibre physiologique du patient.

Ils sont administrés par voie sublinguale et gardés en bouche sous la langue quelques minutes afin de passer dans le sang.

Le traitement de fond se fait alors par l'administration d'une dose du complexe cuivre-or-argent le matin durant deux mois, avec en complément trois ampoules de cuivre par jour durant une dizaine de jours (73).

5.5 CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES

Il est important de rappeler que le virus du VZV est contagieux. Ainsi, les personnes à faible immunité et femmes enceintes doivent donc se tenir à distance des malades avérés afin d'éviter de graves complications.

Comme dans de nombreuses maladies virales, renforcer le système immunitaire est primordial.

Afin d'augmenter des défenses naturelles, une cure de vitamine C est généralement réalisée allant de 3 à 4 grammes par jour.

Les vitamines du groupe B régénèrent les cellules nerveuses, alors que le magnésium et le zinc (dont l'apport se fait habituellement par une alimentation variée) peuvent aussi être administrés sous forme de médicaments. Il existe en pharmacie de nombreux complexes de vitamines et minéraux que l'on peut associer à de la vitamine C en supplément d'une bonne hygiène alimentaire.

De mauvaises règles alimentaires favoriseraient le zona.

Il faut donc prendre particulièrement soin de son équilibre alimentaire en privilégiant les aliments riches en vitamines C tels que les agrumes et kiwis, sans oublier les fruits et légumes qui facilitent le drainage comme la courgette, le concombre, l'asperge, les pissenlits ou l'artichaut.

Il est enfin recommandé durant cette période de diminuer la prise de chocolat, les graines et le blé.

Le repos est à privilégier en évitant tout stress car il serait un des facteurs déclenchants du zona en particulier.

Rester calme semble ainsi être nécessaire à une guérison plus rapide et permettrait de se protéger.

Ainsi tout cours de gestion du stress, sophrologie, yoga, même à un âge avancé, ne serait pas anodin afin d'éviter le développement d'un zona (73).

5.6 SOINS LOCAUX

Comme exposé précédemment, il est primordial d'éviter les bains qui favorisent la macération des lésions et le ramollissement des croûtes.

Ainsi, les douches biquotidiennes tièdes sont recommandées à l'aide d'un savon surgras ou un pain sans savon alors que les antiseptiques sont eux à éviter car trop agressif pour les lésions.

Néanmoins, certains antiseptiques sous forme de gluconate de chlorhexidine en solution aqueuse restent prescrits compte tenu de leurs larges spectres d'activité bactéricide et fongicide. Diverses spécialités à l'officine sont disponibles comme la Biseptine[®], le Septéal[®], le Septivon[®] ou le Diaseptyl[®] en sprays ou solutions liquides.

Le séchage se fait en tamponnant sans frotter avec l'utilisation d'un sèche-cheveux si besoin pour bien assécher les vésicules.

Attention, il ne faut jamais partager son linge de toilette lorsque l'on est atteint par la varicelle ou le zona.

Les dermatologues conseillent pour la désinfection des lésions après la toilette, des produits sans alcool tels que la lotion asséchante ADERMA Cytelium[®] ou la lotion d'Avène Cicalfate[®].

Enfin, l'utilisation de gel, pommade, crème ou talc est déconseillée car elle augmenterait le risque de surinfection par macération.

Afin justement de limiter la surinfection, il ne faut en règle générale ne pas se gratter, ne pas arracher les croûtes mais attendre qu'elles tombent d'elle-même et ne pas percer les vésicules.

Ainsi, se couper les ongles à ras permettrait de ne pas disséminer le virus contenu dans ces vésicules. Enfin, le risque d'infecter l'œil n'est pas négligeable, il ne faut donc pas se frotter les yeux.

Le mieux est de porter des vêtements amples et des sous-vêtements en coton. Si le contact avec les habits est néanmoins trop douloureux, l'astuce est d'appliquer une compresse non tissée sur les lésions à l'aide d'une bande extensible.

De plus, des gants de coton peuvent être mis la nuit à un enfant qui ne peut s'empêcher de se gratter et l'application sur les lésions de froid comme une poche de glaçons dans un linge calmerait momentanément cette envie.

Enfin, pour limiter les cicatrices disgracieuses, il ne faut pas exposer au soleil les lésions récentes et protéger les anciennes (75).

5.7 TRAITEMENTS PARALLELES

Deux traitements non réellement reconnus comme véritables médecines en France représentent les traitements parallèles : ce sont l'acupuncture et le magnétisme.

5.7.1 L'acupuncture

L'acupuncture est l'une des cinq branches de la Médecine traditionnelle chinoise, avec la diététique, la pharmacopée (plantes médicinales), le massage et les exercices énergétiques (Qi Gong et Tai-chi). Le Huangdi Neijing, sorte de bible rédigé sur plusieurs siècles et datant de 200 avant J-C, à l'origine de cette médecine, sera étoffé au fil des siècles par d'autres écrits de médecins chinois. C'est toutefois sous l'impulsion de Georges Soulié de Morant, consul de France à Pékin durant plus d'une dizaine d'années, que l'acupuncture prend un essor considérable en Europe à partir des années 1920.

Basée sur une approche énergétique et holistique, elle agirait sur le *Qi* (prononcé tchi) qui circule dans le corps par la voie des méridiens. Cette notion peut se traduire par « souffle » ou par « énergie ». Celle-ci se caractérise par le *yin* et le *yang* qui sont indissociables comme le jour et la nuit, le chaud et le froid etc. L'un ne peut exister sans l'autre et désigne le corps humain comme un ensemble dynamique où tout est mouvement, harmonieux et équilibré si l'on est en bonne santé. Dès lors qu'il y a un déséquilibre de cet ensemble dynamique (déséquilibre nutritionnel, traumatisme ou émotionnel) alors apparaissent les infections et maladies.

A l'aide de fines aiguilles insérées à la surface de la peau, l'acupuncture rétablit une circulation harmonieuse de l'énergie. Ainsi, en stimulant des points précis, elles permettraient de refaire circuler l'énergie (et donc de soulager une douleur ou autres symptômes gênant) et régulariseraient le *Qi* et ses fonctions physiologiques, organiques et psychiques ciblées. Il existe une cartographie détaillée des points d'acupuncture et des méridiens ainsi que leurs rôles qui rétablissent la santé et l'équilibre du patient.

Le point d'acupuncture est un lieu privilégié sur la peau qui permet d'accéder à cette énergie car c'est à cet endroit qu'elle est plus concentrée. A ce niveau, il n'y a ni nerfs, ni de vaisseaux sanguins, ni vaisseaux lymphatiques. Cette zone est donc considérée comme « vide » et c'est dans ce vide que l'énergie, le *Qi*, est la plus accessible. Situés le long de trajets d'énergie ou méridiens, les points d'acupuncture parcourent tout l'ensemble de l'organisme en se connectant les uns aux autres et en relation avec les différents organes (cœur, rein, foie, estomac, vessie, etc.) et structures du corps (peau, muscles, sang, os).

Lors de la première visite chez l'acupuncteur, le thérapeute évalue l'état général de santé du patient et détecte ses déséquilibres énergétiques. Pour cela, il utilise l'observation, les palpations et questionnaires détaillés. Prenant ainsi note des antécédents médicaux et des caractéristiques du patient (taille, poids, teint, rythme de la respiration, son de la voix, mouvements, état émotif), il examine le pouls et la langue, écoute les bruits de l'estomac, relève les odeurs corporelles et ausculte les endroits douloureux associés aux méridiens.

Même si les aiguilles sont peu engageantes, elles font rarement mal et sont conçues pour s'insérer dans la peau sans résistance. Généralement, positionnées sur différents points durant 15 à 40 minutes, elles permettent un effet relaxant. La sensation causée par l'aiguille va d'une simple piqûre de moustique jusqu'à la décharge électrique, et ne dure que le temps de l'insertion de celle-ci. Il n'est pas rare que les patients s'endorment.

Différentes écoles de pensée coexistent : certains insèrent les aiguilles uniquement aux pieds et aux mains alors que d'autres les implantent seulement dans les oreilles. De nouveaux styles émergent régulièrement car la pratique est en constante évolution. Chez les patients non tolérants aux aiguilles comme les enfants ou lorsque le traitement exige une stimulation prolongée, la solution est l'acupuncture au laser.

Cette médecine peut traiter une variété de déséquilibres liés aux systèmes musculosquelettique (rhumatismes, arthrose, arthrite, tendinite, bursite, entorse), respiratoire (bronchite, asthme), gastro-intestinal (nausées, vomissements, calculs, diarrhée), nerveux (dépression, angoisse, stress) et bien d'autres encore comme les troubles du sommeil, les allergies, les céphalées, les migraines ou petits déséquilibres liés à la grossesse. Même si les résultats sont parfois spectaculaires notamment dans le traitement de certains lumbagos ou autres douleurs cervicales, il ne faut pas oublier que cette médecine ne peut guérir les maladies graves ni pallier aux déficiences génétiques.

En France, actuellement, seuls les médecins possédant une formation supplémentaire à l'université, aboutissant à la « capacité en acupuncture » (diplôme d'état) sont autorisés à pratiquer cette médecine chinoise.

Malgré des essais contrôlés randomisés réalisés à l'étranger sur cette pratique ; en France peu de crédits à l'heure actuelle sont accordés à l'acupuncture. C'est en effet un paradoxe car, selon les résultats des essais, cette médecine est efficace et peu onéreuse.

Néanmoins, l'acupuncture n'est pas encore assez bien connue par l'état français, les médecins et l'assurance maladie qui n'encouragent donc pas à s'orienter vers cette discipline qui par ailleurs est exigeante car elle nécessite pour le médecin d'entrer dans une autre forme de pensée éloignée de la pensée occidentale.

Au Québec, il s'agit d'une profession officiellement reconnue depuis 1985. Bien que plus tardivement en 1997, cette pratique sera reconnue comme option thérapeutique sécuritaire et efficace dans le traitement de certaines affections aux Etats Unis.

En conclusion, il s'agit un traitement parallèle qui peut être associé au traitement allopathique, homéopathique, etc. Il est recommandé de démarrer dès les premiers symptômes, sans prendre le moindre retard afin de palier par exemple à l'évolution des douleurs zostériennes.

Cette médecine chinoise est peu développée en France mais présente de nombreux résultats sur certains patients. Ainsi lors de douleurs insupportables pour les patients, bien que non reconnue comme médecine en France et non remboursée par la sécurité sociale, l'acupuncture semble être une piste à suivre pour les patients douloureux (76,77).

5.7.2 Le magnétiseur

Voici maintenant une médecine non conventionnelle qui intervient généralement en complément des traitements traditionnels pour soulager le malade de ses douleurs ou l'aider à supporter un traitement.

L'univers du magnétisme est une notion non scientifique qui a fait ses preuves dans le traitement de certaines pathologies comme le zona. Cette médecine repose sur le fait que certaines personnes sont en mesure d'utiliser un fluide magnétique qui passerait à travers eux pour être transmis à un patient dans le but de le soulager.

Le principe de base est que pour que l'organisme humain fonctionne au mieux, l'énergie doit circuler correctement (les vibrations électriques émises par le corps doivent être équilibrées). L'action du magnétiseur consiste d'abord à localiser l'organe émettant des signaux anormaux pour ensuite tenter d'en trouver l'origine. Selon le magnétiseur Hector Durville : « Tous les corps de la nature et plus particulièrement les corps animés agissent continuellement les uns sur les autres et cette perpétuelle réciprocité d'action constitue le magnétisme (l'échange entre les corps vibratoires) ». Deux écoles cohabitent, soit l'énergie provient du magnétiseur soit il n'est que le véhicule de celle-ci.

Ainsi, un magnétiseur n'est pas un magicien mais possède un don : le magnétisme ; qui apaise les maux et soigne les douleurs types brûlures des zonas. C'est dans son cabinet durant environ 45 minutes, qu'il accueille le patient, l'écoute et va analyser l'origine du mal afin d'intervenir par la suite. Généralement, une à trois séances de magnétisme en une semaine sont nécessaires pour faire reculer un zona tenace, à la condition d'être pris en charge par le magnétiseur dès le début des symptômes.

Il ne faut pas confondre magnétiseur, guérisseur et rebouteurs. Le guérisseur est capable d'aider tout être vivant à se délivrer d'un mal physique, psychique, émotionnel, énergétique ou spirituel à l'aide de moyens difficilement communicables ni scientifiquement démontrables.

A l'heure actuelle, ce don de guérir inné ou acquis n'est pas encore réglementé en France et fait appel à des formules ou prières associées. Généralement, il est considéré comme l'homme de la dernière chance, lorsque la médecine conventionnelle n'a pu apporter de solution.

Les rebouteurs, eux, remettent les os bout à bout en s'occupant surtout des entorses et luxations. Le reboutement, don ou art acquis auprès des aînés, fait parti de la tradition populaire et rurale tout comme les guérisseurs.

Malgré cela, il existe des magnétiseur-guérisseur ou guérisseur-rebouteux et autant de charlatan. Ainsi les repères permettant de distinguer un véritable magnétiseur d'un arnaqueur sont qu'il ne promet pas la guérison, ne prend pas la place du médecin (ne formule pas de diagnostic, ne s'oppose pas à une intervention chirurgicale), son cabinet est généralement sobre et le prix de la séance est de l'ordre de 40 à 80€.

Enfin, les bons magnétiseurs sont en général connus par le bouche à oreille ; en effet la publicité n'est pas une garantie d'efficacité (78 et 79).

6 LA PROPHYLAXIE : LE VACCIN ANTI-VZV

En France, depuis de nombreuses années, de nouvelles stratégies vaccinales visant l'éradication de différentes pathologies telles que la coqueluche, la rougeole, les oreillons et la rubéole ont été mises en œuvre afin de diminuer les coûts de santé publique. La principale prévention face à l'émergence de ces pathologies reste la vaccination et la bonne observance des rappels vaccinaux.

Malgré des résultats positifs quant à la vaccination par le vaccin vivant atténué anti varicelle, il ne fait toujours pas parti des vaccins obligatoires. Son utilisation reste à l'heure actuelle réservée à la prévention chez les enfants à risque.

Bien qu'apparu sur le marché européen en 2006, le vaccin contre le zona fait l'objet depuis l'arrête du 5 juin 2015 par le Haut Conseil de la Santé Publique d'une recommandation de vaccination chez l'adulte entre 65 et 74ans révolus allant jusqu'à 79ans révolus lors d'un rattrapage de vaccination (40, 80 et 81).

6.1 HISTORIQUE

Mis au point en 1974 par Takahashi, le vaccin anti VZV est un vaccin vivant atténué constitué de la souche Oka, issue d'un virus prélevé chez un enfant (nommé Oka âgé de 3ans) atteint d'une varicelle typique.

Cette souche a été isolée sur cellules primaires de poumon d'embryon humain à partir d'une lésion cutanée chez cet enfant. Cette souche sauvage Oka-P a été atténuée afin d'obtenir une souche vaccinale Oka-V, ne provoquant plus de maladie mais donnant une réponse immunitaire protectrice reproductible.

L'atténuation a été obtenue par passages sur cellules d'embryon de poumon humain à basse température (34°C), puis sur des cellules fibroblastiques d'embryon de cobaye. C'est après clonage par des méthodes des plages que le virus a été cultivé sur cellules diploïdes humaines WI38 et MRC-5.

En 1984, le premier essai d'efficacité du vaccin contre le placebo est réalisé par R. Weilbel et al. montrant 39 cas de varicelle chez les enfants recevant le placebo et aucun chez les enfants vaccinés. Dans les études ultérieures, la protection globale constatée suffisante pour un bénéfice clinique est de 85%, avec une efficacité variant de 70 à 100% pour tous les cas confondus de varicelle (variant entre 95 à 100% dans les formes modérées à sévères).

L'efficacité du vaccin contre le zona a quant à elle, démontrée une réduction d'environ 51% des cas de zonas avec une diminution des névralgies post-zostériennes de 66%.

En France, deux vaccins monovalents dérivés de la souche Oka-V, sont disponibles sur le marché depuis décembre 2004 : le Varivax® (souche Oka Merck du laboratoire Sanofi-Pasteur-MSD) et le Varilrix® (souche OKA-RIT du laboratoire Glaxo-Smith-Kline).

Depuis 2006, la prophylaxie contre le zona se fait par le vaccin Zostavax® avec une revalorisation de celui-ci en 2015 (13,80, 81 et 82).

6.2 LES VACCINS

En règle générale, un vaccin est administré à une personne en bonne santé afin de stimuler son système immunitaire par le contact avec une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (bactérie, virus, parasite ou toxine) ; permettant alors d'éviter une éventuelle contamination à l'avenir. Ce sont les progrès de l'immunologie puis de la biologie moléculaire et des biotechnologies qui apportent aujourd'hui la perspective d'une nouvelle révolution vaccinale pour le XXI^{ème} siècle.

L'organisme possède deux grandes lignes de défense immunitaire, innée et adaptative. La première fonctionne dès la naissance (sauf pathologie spécifique) : tout corps étranger (le non-soi) provoque une réaction immunitaire. Celle-ci est automatique et non-spécifique. Elle est aussi sans mémoire. La seconde ligne de défense est une réaction spécifique à des agents infectieux : de nature humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T, cellules NK), elle réagit à l'attaque d'agents infectieux comme les virus, les bactéries et les parasites. Mais cette défense immunitaire adaptative est dotée d'une mémoire : si l'agent se représente, il sera identifié. C'est la raison pour laquelle le fait d'avoir subi certaines maladies (comme la rougeole ou les oreillons) nous immunise dans 90 % des cas contre une seconde attaque.

La vaccination est fondée sur cette propriété de notre système immunitaire. Un agent infectieux atténué (vaccin contre la tuberculose ou la poliomyélite) ou une toxine désactivée (tétanos et diphtérie) non pathogène est présenté au patient, sous forme d'une injection, éventuellement d'un spray nasal. Le système immunitaire "apprend" à reconnaître les antigènes de l'agent introduit, c'est-à-dire un ensemble de molécules, protéines ou sucres complexes qui lui sont propres. Lors d'un second contact avec le même agent infectieux, l'organisme présente une réponse très rapide qui est déterminante pour la protection du patient.

Comme le virus sauvage, la souche vaccinale possède certaines capacités à infecter les cellules, à persister à l'état latent et à se réactiver lors d'une baisse des défenses immunitaires. Néanmoins il existe des différences notables comme la thermosensibilité de la souche vaccinale (inactivation dès 39°) et le fait que celle-ci ne diffuse pas au niveau hépatique ni pulmonaire.

Au niveau immunologique, après vaccination, la réponse cellulaire est similaire à celle obtenue après une infection naturelle et plus de 95% des sujets vaccinés présentent des lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes du VZV. Ainsi, cette réponse immune précoce permet une protection lorsque la vaccination a lieu dans les trois jours suivant l'exposition au virus sauvage. Cette immunité est due en partie à la présence dans la préparation vaccinale d'antigènes non infectieux. Ceux-ci vont limiter la réplication de la souche vaccinale et conférer à la réponse immune un faible pouvoir pathogène se traduisant cliniquement par une varicelle asymptomatique ou très atténuée.

Des études cliniques ont montrées l'efficacité des vaccins antivarielleux Varivax[®] et Varilrix[®] ainsi que l'efficacité du vaccin Zostavax[®] en prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez l'adulte. Ces trois vaccins seront décrits succinctement par la suite. (13 et 80).

6.2.1 Varivax® ou Varilrix® :

Ces vaccins varicelleux vivants sont présentés sous forme d'une poudre (blanche à blanc cassé pour le Varivax® et de couleur crème à rosée pour le Varilrix®) à mettre en suspension dans de l'eau pour préparation injectable déjà conditionnée dans une seringue pré remplie.

Selon les laboratoires, la quantité de virus et les excipients diffèrent, mais les deux vaccins sont sensiblement les mêmes avec un conditionnement comprenant un flacon de poudre, une seringue pré remplie de solvant et deux aiguilles (utilisées pour la mise en suspension du virus). En règle générale, une vaccination dans les trois jours (allant jusqu'à cinq) suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement.

Nous allons décrire succinctement les différentes indications, le mode d'administration et la posologie, les contre indications et précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et enfin la conservation et l'élimination de ces deux vaccins varicelleux (58 et 81).

- **Indications**

Le ministère de la Santé propose en 2015 des recommandations vaccinales particulières face à l'immunisation contre la varicelle. Ainsi, dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée des enfants à partir de 12mois n'est pas recommandée. En opposition, l'immunisation est vivement recommandée dans diverses situations :

- ✓ Chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans sans antécédents cliniques de varicelle ou dont l'histoire est douteuse
- ✓ Chez les femmes en âge de procréer avec un projet de grossesse sans antécédents clinique de varicelle
- ✓ Chez les femmes n'ayant pas de d'antécédents dans les suites d'une première grossesse
- ✓ Chez les adolescents de plus de 12 ans et les adultes immunocompétents sans antécédents de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, dans les trois jours suivant l'exposition à un patient atteint
- ✓ Chez les personnes sans antécédents de varicelle, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées
- ✓ Chez les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle
- ✓ Chez les nourrissons à partir de 9 mois lorsque certaines circonstances de fragilité ou lors de situations épidémiques.

En milieu professionnel, les recommandations concernent ceux en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants), les professionnels de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), le personnel en poste dans les services accueillants des sujets à risque (immunodéprimés, service de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie) (58 et 81).

• Posologie et mode d'administration

L'administration se fait par une injection par voie sous cutanée de préférence dans la région deltoïdienne pour le Varilrix® et par voie sous cutanée ou intramusculaire dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse chez les jeunes enfants et dans la région deltoïdienne chez les plus grands pour le Varivax®. Chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou n'importe quel trouble de la coagulation, le vaccin doit être administré par voie sous cutanée.

En ce qui concerne la posologie, le Varilrix® atteint une protection optimale lorsqu'il est administré en deux doses espacées d'une durée d'au moins 6 semaines chez les sujets de plus de 12 mois. Alors que l'intervalle entre l'administration des deux doses de Varivax® est diminué jusqu'à atteindre 4 semaines.

Les recommandations officielles applicables peuvent varier en fonction du nombre de doses et l'intervalle entre celles-ci. Ainsi les sujets âgés entre 12 mois à 12 ans, présentant une infection VIH asymptomatique, doivent recevoir deux doses espacées de 12 semaines. De surcroît, il n'existe pas de donnée concernant l'efficacité du Varivax® chez les personnes séronégatives âgées de plus de 65 ans. Pour les patients à haut risque, des doses additionnelles de vaccin pourraient s'avérer nécessaires.

En conclusion, le schéma vaccinal est de deux doses espacées de 4 à 8 ou 6 à 10 semaines selon le vaccin administré et le principe d'interchangeabilité est de mise entre les deux vaccins (c'est-à-dire qu'une dose de Varilrix® peut être administrée chez les sujets ayant reçu une première dose de Varivax® et inversement) (58 et 81).

• Contre-indications et précautions d'emploi

Certaines circonstances s'opposent à l'administration d'un vaccin varicelleux comme par exemple la grossesse malgré l'absence d'étude sur l'injection du Varivax® et Varilrix® à une femme enceinte ou allaitante. Ainsi il convient de conseiller aux femmes dont l'intention est de débiter une grossesse de différer leur projet de façon à ce que celle-ci soit évitée dans le mois suivant la vaccination. Chez les femmes en âge de procréer, il faut s'assurer avant vaccination d'une absence de grossesse et d'une prise de contraception jusqu'à trois mois post injection.

En règle générale, l'administration d'un vaccin doit être repoussée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës même si une infection bénigne n'est pas une contre-indication absolue. La liste suivante présente les cas où le vaccin ne doit pas être injecté :

- ✓ Chez les sujets hypersensibles à la néomycine ou tout autre constituant du vaccin
- ✓ Chez les sujets présentant des signes de déficit de l'immunité cellulaire ou humorale primaire ou acquise
- ✓ Chez les sujets atteints de leucémie, de lymphome ou autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et sanguin

- ✓ Chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (y compris les fortes doses de corticostéroïdes)
- ✓ Chez les sujets présentant une tuberculose active non traitée.

Comme pour tout vaccin injectable, des réactions anaphylactiques peuvent survenir. Dans ce cas, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance effectuée lors d'une réaction post injection. De même des réactions d'hypersensibilités sont possibles vis-à-vis de la substance active ainsi que des excipients comme pour chaque vaccin.

Ces vaccins ne doivent jamais être administrés par voie intravasculaire ou intradermique et ils sont déconseillés lors d'intolérance au fructose dû à la présence de sorbitol dans la composition.

Malgré la vaccination, des varicelles peuvent survenir ; mais celles-ci sont habituellement peu sévères avec un nombre plus faible de lésions, une fièvre et une toux moins importantes comparées à celles observées chez les sujets non vaccinés (58 et 81).

• Interactions médicamenteuses

Chez les sujets ayant reçu des immunoglobulines ou subi une transfusion sanguine, l'injection de vaccin devra être repoussée d'au moins cinq mois en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la varicelle, acquis de façon passive.

Des cas de sujets vaccinés présentant post vaccination un syndrome de Reye ont été rapportés lorsque ces mêmes sujets avaient reçu des médicaments types salicylés. Ainsi, la prise de ces médicaments doit être évitée dans les six semaines suivant la vaccination.

De plus, en raison du faible taux d'études pratiqués sur l'injection concomitante de deux vaccins, le Varivax® et le Varilrix® peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins lorsque les sites d'injections sont différents. Lorsque le vaccin combiné rougeole oreillons rubéole n'est pas inoculé en même temps, un délai d'au moins un mois doit être respecté entre les deux injections car ce sont deux vaccins à virus vivants (58 et 81).

• Effets indésirables

La tolérance des vaccins a été évaluée au cours de nombreuses études cliniques contrôlées. Quel que soit le groupe d'âge considéré, une réaction au site d'injection (type douleur, érythème et gonflement) et de la fièvre sont parmi les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ainsi que des réactions varicelliformes papulovésiculaires. De plus, les réactions aux sites d'injection sont moins courantes en intramusculaire qu'en sous cutanée.

Fréquemment, il a été observé des cas de fièvre, infections respiratoires haute, éruption type rougeole rubéole, une douleur avec sensibilité et tuméfaction au site d'injection ainsi qu'une irritabilité.

De façon moins rependu, céphalées, somnolence, conjonctivite, toux, congestion nasale, congestion respiratoire, rhinorrhée, anorexie, grippe, gastro entérite, otite normale ou moyenne, pharyngite, exanthème viral, infection virale, diarrhée, vomissement, dermatite de contact, érythème fessier, miliaire rouge, prurit,

urticaire, ecchymose, hématome, induration et éruption au site d'injection, malaise, asthénie et fatigue, pleurs, insomnie, troubles du sommeil ont été constatés.

Voici une liste non exhaustive des effets indésirables observés heureusement que rarement : lymphadénopathie, thrombocytopénie, apathie, nervosité, agitation, hypersomnie, rêves anormaux, changements émotionnels, convulsions fébriles, conjonctivite aigue, œdème de la paupière, otalgie, sinusite, épistaxis, respiration sifflante, bronchite, pneumonie, candidose, nausée, aphtes, dermatite atopique, acné, herpès, inflammation, raideur, traumatisme et rugosité au site d'injection, œdème gonflement et chaleur, contusion, impétigo, éruption type coup de soleil, myalgie, raideur, accident vasculaire cérébral, paresthésie, méningite aseptique.

De plus, les données disponibles ne sont pas en faveur d'une augmentation des réactions locales entre les deux injections et aucune réactogénicité n'a été observée entre les sujets initialement séropositifs et ceux séronégatifs (58).

- **Conservation, manipulation et élimination**

Ces vaccins doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C (sans être congelés) directement dans leur emballage afin de protéger le principe actif de la lumière. Après reconstitution, le Varivax® doit être utilisé immédiatement car la stabilité a été uniquement démontrée durant 30 minutes entre 20 et 25°C. Si l'injection n'a pas lieu dans ce laps de temps le vaccin ne doit pas être injecté et doit être jeté comme les vaccins administrés dans un collecteur DASRI. Le Varilrix® doit lui aussi être administré rapidement néanmoins les études ont montré que sa conservation peut aller jusqu'à 90 minutes après reconstitution à température ambiante et jusqu'à 8 heures au réfrigérateur.

Lors de la reconstitution des vaccins, il faut éviter tout contact avec des désinfectants (qui pourraient inactiver les virus atténués) et utiliser uniquement l'eau pour préparation injectable contenu dans la seringue préremplie. Deux aiguilles sont disponibles dans le conditionnement : une sera utilisée pour la reconstitution et l'autre pour l'injection.

L'aiguille doit être fermement placée sur l'embout de la seringue et sécurisée par une rotation d'un quart de tour (90°). On injecte la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre que l'on agite doucement afin de mélanger de façon homogène la poudre et le solvant. On reprend alors le contenu du flacon avec la même aiguille dans la seringue que l'on injecte avec l'autre aiguille par voie sous cutanée ou intramusculaire au patient.

Avant vaccination, la solution reconstituée est inspectée à l'œil nu par le médecin afin de détecter toute particule étrangère ou modification de son apparence. Si la solution reconstituée n'est pas claire incolore ou rose à jaune orangé pâle (dû aux variations mineures de pH), elle n'est pas injectée au patient.

Pour des raisons d'hygiène et de santé publique, il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles distinctes pour chaque patient dans le but de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un sujet à l'autre. Enfin, la collecte des déchets à risques infectieux est réalisée comme dit précédemment dans une boîte rigide DASRI (58).

En conclusion, la vaccination provoque chez tous les sujets adultes ou enfants une immunité protectrice qui va limiter la réplication de la souche vaccinale et lui conférer un faible pouvoir pathogène entraînant une varicelle asymptomatique ou très atténuée au niveau clinique.

Remboursés par la sécurité sociale à 65% dans les indications décrites précédemment, ces deux vaccins ont le même prix d'environ 40 euros.

6.2.2 Zostavax[®]

Le vaccin Zostavax[®] est un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines à partir de la souche OKA Merck.

Malgré l'obtention de son AMM le 19 mai 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, a émis un avis relatif au vaccin contre le zona.

A l'époque, la vaccination contre le zona ne pouvait être recommandée en raison du manque de connaissances sur l'efficacité du vaccin. Celui-ci était proposé sous forme congelé, avec une durée de protection inconnue, sans véritable preuve d'une corrélation entre l'immunité obtenue et la protection clinique. Certaines interrogations comme l'éventualité d'un rappel après l'âge de 70 ans, l'intérêt d'un traitement précoce par un antiviral permettant de réduire la durée des douleurs post zostériennes ont trouvées réponse avec le temps.

En effet, avec un recul d'une dizaine d'année, les choses ont changé. A l'heure actuelle, le Zostavax[®] est disponible sous forme réfrigéré et la durée de protection est connue. Des études ont de plus démontré qu'il ne semble pas avoir d'augmentation de zona à un âge plus avancé. De même qu'un traitement précoce par un antiviral ne réduirait pas l'incidence des neuropathies.

En conséquence, le Haut Conseil de la Santé publique a décidé de réévaluer la place de ce vaccin dans le cadre des stratégies actuelles de vaccination de l'adulte.

Il est important de faire un bref rappel sur le contexte démographique actuel. En effet, l'espérance de vie en France a considérablement augmenté jusqu'à dépasser le seuil de 85 ans chez la femme en 2016. Par ailleurs, une augmentation importante des plus de 60 ans est attendue dans les années à venir du fait de l'augmentation du nombre des naissances d'après-guerre.

Sachant que l'incidence du nombre de zona augmente avec l'âge, il est attendu dans les années à venir une augmentation relativement importante du nombre de cas de zona. Le conseil officinal va alors prendre un essor concernant cette pathologie.

Selon le Haut Conseil de la Santé Publique, le Zostavax[®] est recommandé chez les adultes âgés non immunodéprimés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal d'une dose. Une co-administration avec le vaccin de la grippe saisonnière est possible. Malgré une efficacité moindre, il est possible durant la première année de proposer aux personnes âgées de 75 à 79 ans révolus la vaccination (84, 85 et 86).

Le Zostavax[®] est présenté sous forme d'une poudre compacte et cristalline blanche à blanc cassé à mettre en suspension dans de l'eau pour préparation injectable déjà conditionnée dans une seringue pré remplie.

Ce vaccin est issu de la même souche que le vaccin vivant atténué utilisé dans la prévention de la varicelle (souche OKA) avec un titre 14 fois plus élevé après reconstitution (19400 UFP pour le Zostavax[®] contre 1350 pour le Varivax[®]).

Il s'agit du premier vaccin indiqué dans la prévention du zona et des douleurs post zostériennes chez l'adulte de plus de 50 ans. Son conditionnement comprend un flacon de poudre, une seringue pré remplie de solvant et deux aiguilles.

L'administration se fait par une injection par voie sous cutanée de préférence dans la région deltoïdienne. La dose administrée est 0,65ml en une seule dose et ne nécessite pas de dose de rappel.

Malgré l'absence d'étude sur l'administration du vaccin à une femme lors de sa grossesse ou de son allaitement ; la vaccination n'a jamais lieu en raison du risque pour le fœtus ou nouveau-né. Bien qu'une grossesse à plus de 50 ans reste rare en France, la grossesse doit tout de même être évitée le mois suivant la vaccination.

En ce qui concerne les précautions d'emploi du vaccin, elles sont identiques à celles des vaccins varicelleux. Ainsi, la vaccination doit être repoussée chez les personnes atteintes d'une infection fébrile alors qu'elle est contre indiquée lorsque le patient est hypersensible à la néomycine ou autre constituant du vaccin ou lorsque le patient est immunodéprimé. Il en est de même pour les interactions médicamenteuses, elles semblent similaires à l'administration du Varilrax[®]. Néanmoins, en l'absence d'études de compatibilité, le Zostavax[®] ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou vaccins.

Au sujet de sa conservation, le vaccin ne doit pas être congelé, et transporté dans un bac contenant réfrigéré entre 2 et 8 degré Celsius. Après reconstitution, il doit être utilisé dans les 30minutes s'il est conservé entre 20 et 25°C. Au-delà, la stabilité du vaccin n'est plus démontrée, il n'est donc plus administrable. Les modalités de manipulations du médicament sont toujours les même que décrites par avant, il faut manipuler les aiguilles selon les bonnes pratiques afin de ne pas transmettre d'agents infectieux au patient. Il faut s'assurer de plus de la bonne conformité du vaccin par l'observation de son aspect visuel sans particules. Enfin, si la conservation du vaccin une fois reconstitué dépasse les 30 minutes il n'est plus administré et stocké pour être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En conclusion, la vaccination par le Zostavax[®] est une avancé chez les adultes de plus de 50 ans dans la prévention des zonas et douleurs post zostériennes. En 2016, il entre dans le calendrier des vaccinations et des recommandations vaccinales.

Remboursés par la sécurité sociale à 30% dans les indications décrites précédemment, ce vaccin coute environ 127 euros à ce jour.

CONCLUSION

La varicelle est une pathologie généralement bénigne imparable pour chaque être humain. Il n'existe pas de traitement permettant d'éradiquer le virus varicelle zona.

La phase d'incubation étant asymptomatique, le traitement antiviral est souvent inutile laissant comme seul recours le traitement symptomatique et la prophylaxie par la vaccination.

A l'officine, les varicelles sont courantes surtout en saisons hivernales et printanières. Le rôle du pharmacien est de savoir conseiller les patients, en accompagnant la délivrance des ordonnances de conseils associés visant à permettre une meilleure guérison du malade.

Ainsi, il est primordial pour chaque patient de rappeler les gestes qui lui permettront de mieux tolérer ses symptômes et les médicaments contre indiqués, comme l'aspirine et les AINS, afin de prévenir des complications éventuelles gravissimes.

Malgré la présence de deux vaccins anti varicelleux sur le marché, ils ne font pas encore parti des vaccinations recommandées à l'heure actuelle. Alors que cette année, le vaccin contre le zona vient d'entrer dans ces recommandations vaccinales.

Le rôle du pharmacien est de savoir expliquer au comptoir l'intérêt des vaccins prophylactiques et apporter des réponses claires en adoptant un discours rassurant sur les vaccins.

La vaccination semble être l'avenir de l'éradication du zona grâce au Zostavax[®], il en sera peut-être de même avec le Varivax[®] et le Varilrix[®] dans quelques années.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAMMETTE A. Virologie Médicale. Lyon : éditions des presses universitaires de Lyon, 2002, 798 p, collection Azay.
2. SEIGNEURIN Jean Marie, MORAND Patrice. Virologie moléculaire médicale. Paris : éditions Médicales internationales, 1997, 486 p, collection génie génétique.
3. COLLIER Leslie, OXFORD John. Virologie humaine. Paris : éditions Médecine sciences Flammarion, 2004, 284 p, collection de la biologie à la clinique.
4. HURAUX Jean Marie. Virologie, cours DCEM1. Paris : éditions Université Pierre et Marie Curie, 2006-2007, 307 p.
5. WIKIPEDIA Encyclopédie. Classification des Virus. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Classification_des_virus .
6. BEGUE Pierre, ASTRUC Jacques. Pathologie infectieuse de l'enfant, 2^{ème} édition. Paris : éditions Masson, 1999, 612 p, collection Mass.
7. TURCHIN Irina, SASSEVILLE Denis. Le virus varicelle-zona : Progrès dans ce domaine. Dermatologie Conférences Scientifiques, 2007, volume 6, numéro 4. Disponible sur : <https://www.yumpu.com/fr/document/view/17324641/le-virus-varicelle-zona-dermatologie-conferences-scientifiques> .
8. RENTIER Bernard, SADZOT-DELVAUX Catherine. Les virus de la varicelle et du zona dans le système nerveux : retraite silencieuse ou guérilla permanente ? Revue Virologie, 2000, volume 4, numéro 3, 207 p.
9. CANU Annie. La varicelle. Module de l'université de Caen, 2009. Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Caen_Canu_Varicelle/co/l-Le%20VZV_contenu.html.
10. REICHELTE Mike, BRADY Jennifer, ARVIN Ann M. The replication cycle of varicella-zoster virus : analysis of the kinetics of viral protein expression, genome synthesis, and virion assembly at the single-cell level. Journal of virology, 2009, volume 83, numéro 83904-3918. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663235>.
11. BESTMAN-SMITH Julie. Caractérisation des mutations du virus herpès simplex impliquées dans la résistance aux antiviraux. Th. D : microbiologie-immunologie : faculté de médecine de Laval : 2004.
12. HURAUX Jean-Marie, NICOLAS Jean-Claude, AGUT Henri, PEIGUE-LAFEUILLE Hélène. Traité de virologie médicale. Paris : éditions Estem, 2003, 699 p.
13. NICOLAS Jean-Claude, MARECHAL Vincent, SECONDY Michel. Les herpesvirus humains : clinique, biologie, diagnostic. Paris : éditions scientifiques et médicales Elsevier, 1999, 550 p, collection option Bio.
14. ROITT Ivan, RABSON Arthur. Immunologie médicale : l'essentiel. Paris : éditions Maloine, 2002, 272 p, collection sciences fondamentales.
15. WESTON William L., LANE Alfred T. Dermatologie pédiatrique. Paris : éditions Arnette, 1992, 286 p.
16. PERELMAN Roger. Pédiatrie pratique tome 2 : maladies infectieuses, 2^{ème} édition. Paris : éditions Maloine, 1990, 800 p.

17. WOLFF M.H., SCHUNEMANN S. Varicella zoster virus : molecular biology, pathogenesis and clinical aspects. Contribution to microbiology volume 3. Wuppertal : éditions Schmidt A., 1999, 208 p.
18. NG TI, KEENAN L, KINCHINGTON PR, GROSE C. Phosphorylation of varicella-zoster virus open reading frame (ORF)62 regulatory product by viral ORF 47 –associated protein kinase. Journal of virology, 1994, volume 68, numéro 1350-1359.
19. BIRD Louise Elizabeth, REN Jingshan, WRIGHT Alan, LESLIE Kris, DEGREVE Bart, BALZARINI Jan et STAMMERS David. Crystal structure of varicella zoster virus thymidine kinase. The journal of biological chemistry, 2003, volume 278, numéro 27.
20. KAMIYAMA Tomoko, KUROKAWA Masahiko, SHIRAKI Kimiyasu. Characterization of the DNA polymerase gene of varicella-zoster viruses resistant to acyclovir. Journal of General Virology, 2001, volume 82, numéro 2761-2765.
21. VIVIER Eric. Cellules natural killer et immunité innée des cellules innées lymphoïdes. Centre d'immunologie de Marseille-Luminy. Disponible sur : <http://www.ciml.univ-mrs.fr/fr/science/lab-eric-vivier/pour-tous>.
22. SADZOT-DELVAUX Catherine, DI VALENTIN Emmanuel, BONTEMS Sebastien. Le virus de la varicelle et du zona : un alphaherpesvirus pas vraiment comme les autres... Revue virologie, 2006, volume 10, numéro 3.
23. NICOLAS J.C. et CRAINIC R. Virologie médicale. Paris : éditions médicales internationales, 1993, 528 p, collection biologie médicale.
24. DENIS François. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Paris : éditions John Libbey eurotext, 1999, 480 p.
25. Collège des enseignants de dermatologie de France. Dermatologie 5^{ème} édition. Paris : édition Elsevier Masson, 2011, 472 p, collection Abrégés.
26. HURAUX Jean Marie, NICOLAS Jean Claude, AGUT Henri. Virologie, de la biologie à la clinique. Paris : édition médecine sciences flammariion, 1985, 381 p.
27. Institut de veille sanitaire. Maladie à prévention vaccinale : la varicelle.
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Varicelle>.
28. FLORET Daniel, DENIS François, BEYTOUT Jean, BONMARIN Isabelle *et al.* Recommandations vaccinales concernant la varicelle. Paris : Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la vaccination contre la varicelle, 2007.
29. Réseau sentinelles. Bulletin hebdomadaire du 02/05/12, n° 2012s17 (données du 23 au 29/04/12).
30. CHOSIDOW Olivier. Virus et peau. Paris : édition Estem, 1994, 203 p.
31. FLORET Daniel. Varicelle de l'enfant. Paris : édition Elsevier Masson, 2006, 13 p.
32. BONMARIN Isabelle, NDIAYE Bakao, SERINGE Elise, LEVY-BRUHL Daniel. Epidémiologie de la varicelle en France. Institut de veille sanitaire 2005. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf .
33. ODIEVRE Michel. Pédiatrie volume 1. Paris : éditions Doin, 1999, 253 p.

34. Réseau sentinelles. Bilan annuel de 2011. Disponible sur : <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=39> .
35. 11^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française. Lyon : 1998, 13 p. Disponible sur : http://www.sfm.org/upload/consensus/cc_infect_vzv.pdf .
36. CAMPAGNE F. Dossier de synthèse : Dermatologie : le zona. Disponible sur : <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/dermatologie/zona.asp> .
37. ALAIN Sophie, BLANCHON Thierry, CHASSANY Olivier, CHILIAK Christian *et al.* Le zona de Z à A. Paris : éditions Med-Line, 2008, 139 p, collection guide pratique.
38. LABETOUILLE Marc, OFFRET Hervé. Herpès et zona oculaire, de la clinique au traitement. Paris : éditions Med'Com, 2009, 223 p, collection guide pratique d'ophtalmologie.
39. SHRIM Alon, KOREN Gideon, YUDIN Mark H., FARINE Dan. Prise en charge de l'infection à la varicelle pendant la grossesse. Directive clinique de la SOGC, 2012, numéro 274, 7 p.
40. DUPIN N. Varicelle et zona. Thérapeutique dermatologique, 2005, article 13317. Disponible sur : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1317>.
41. CAULIN Charles, AUTRET-LECA Elisabeth, BAUMELOU Alain, PUECH Alain *et al.* Vidal recos : recommandations et pratique, 3^{ème} édition. Edition Vidal, 2009, 1800 p.
42. Collectif WAINSTEN Jean Pierre *et al.* Le Larousse Médical. Paris : éditions Larousse, 2012, 1113 p.
43. FILLET A.M. Résistance à l'aciclovir des herpès simplex virus et du virus de la varicelle et du zona. La lettre de l'infectiologue, 2002, Tome XVII, numéro 8. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6036.pdf>.
44. Histoire de l'aciclovir. Disponible sur : <http://www.notre-recherche-clinique.fr/recherche-clinique/histoire-de-l-aciclovir.html> .
45. Secrétariat de la commission : AFSSAPS Unité de la transparence. Commission de la transparence de l'aciclovir aguant du 18 juin 2003. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-031436_aciclovir_aguant.pdf .
46. Base de données sur le médicament. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/> .
47. Base de données sur l'aciclovir. Disponible sur : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00787> .
48. BROUARD Benoit. Les antiviraux. Site pharmétudes, rubrique cours de l'internat pharmaceutique, section 5 item 22. Disponible sur : <http://www.pharmaetudes.com/cours%20internat/section-5-internat-pharmacie.php> .
49. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. E. PILLY maladies infectieuses et tropicales 23^{ème} édition. Edition alinéa plus, 2012, 928 p.
50. GABRIEL René. Infections virales en obstétrique. Paris : édition Elsevier Masson, 2001, 148 p, collection gynécologie obstétrique.
51. ROBERT GNANSIA Elisabeth. Varicelle congénitale. Site internet Orphanet, 2003. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-varicella.pdf>.

52. MACE Guillaume, GALLOT Vanessa, VAULOUP FELLOUS Christelle *et al.* Varicelle pendant la grossesse : mise au point. Paris : éditions Elsevier Masson, 2008, Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction volume 37, numéro HS1.
53. MIRLESSE V, LEBON P. La varicelle au cours de la grossesse. Paris : éditions Elsevier Masson, 2003, Archives de pédiatrie, volume 10 numéro 12.
54. CARBONNE Bruno et PIERRE Fabrice. Amniocentèse, fiche d'information des patientes. Collège national des gynécologues obstétriciens de France, 2002. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/cngof_info-amniocentese-OK.pdf .
55. DONDERS G, STRAY-PEDERSEN B, ANTEBY E. *et al.* Viral infection in pregnancy : varicella and zoster during pregnancy : reassurance, screen and vaccinate ? Nancy : éditions Elsevier, 2004, 500 p, collection European Practice Gynaecology.
56. SANTERNE Brigitte. Varicelle, grossesse, nouveau-né. Protocole du Réseau Périnatal de Champagne Ardenne, 2010, 3 p.
57. Dictionnaire de pharmacologie. Disponible sur : <http://www.thekanjifoundrypress.com/d.html> .
58. Le dictionnaire VIDAL 2012, 88^{ème} édition, 3000 p.
59. MORFIN F, THOUVENOT D, NAJIOULLAH F, AYMARD M. et LINA B. La résistance des virus herpes simplex aux antiviraux. Revue de virologie, 1999, volume 3 numéro 1, pp. 57-63.
60. CHILUKURI S. et ROSEN T. Management of acyclovir resistant herpes simplex virus. Revue dermatology clinic, 2003, référence pubmed 12757254.
61. DUNKLE Lisa, ARVIN Ann M, WHITLEY Richard J. *et al.* A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. The new England journal of medicine, 1991.
62. FIELD Hugh J. et VERA HODGE R. Anthony. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. Revue British Medical Bulletin, 2013, référence pubmed 23596085.
63. SNOECK R, ANDREI G. et DE CLERCQ E. Novel agent for the therapy of varicella-zoster virus infections. Revue Expert Opinion Investigational Drugs, 2000, référence pubmed 11060773.
64. VILDE J.L, BRICAIRE F, LEPORTE C, RENAUDIE M. et BRUN VEZINET F. Essai comparatif de l'acyclovir et vidarabine dans les infections de virus varicelle zona disséminé chez les patients immunodéprimés. Revue le journal médical de virologie, 1986, référence pubmed 3534140.
65. DENGUEZLI M. Actualité thérapeutique des antiviraux. Disponible sur : <http://denguezli.tripod.com/cours/viral.html> .
66. FILLET A.M, SAINT LEGER E, VISSSE B. et CAUMES E. Résistance du virus varicelle zona aux antiviraux. Revue virologie, 1999, volume 3, numéro 2.
67. TONNELIER M. et GUIDET B. Immunoglobulines en réanimation. Paris : éditions Elsevier, 1999, pp. 643-658.
68. Traiter la varicelle avec l'homéopathie. Disponible sur : <http://www.xn--homopathie-d7a.com/> .
69. GRANDGEORGE Didier. Traitement homéopathique de la varicelle Fréjus, 2011. Disponible sur : <http://www.homeopathe.org/Docupdf/varicelle.pdf>.

70. BAUMANN Véronique et DAWALLY Séverine. Site HOMEOPHYTO certifié en partenariat avec la Haute Autorité de Santé. Disponible sur : <http://www.homeophyto.com/la-varicelle/> .
71. Traiter le zona avec l'homéopathie. Disponible sur : <http://www.xn--homopathie-d7a.com/pathologies/zona.html> .
72. FESTY Danièle. Mes secrets de pharmacienne, le guide indispensable pour toute la famille. Paris : éditions Quotidien Malin, 2011, 436 p.
73. Traitements possible en cas de complication du zona, plantes médicinales, remèdes de grand-mère. Disponible sur le site suisse creapharma : <http://www.creapharma.ch/zona.htm> .
74. FESTY Danièle. Ma bible des huiles essentielles, guide complet d'aromathérapie. Paris : éditions Quotidien Malin, 2014, 552 p.
75. BONTEMPS Florence. Le conseil à l'officine dans la poche 5^{ième} éditions. Paris : éditions Pro-Officina, 2009, 149 p.
76. Le groupe d'études et de recherches en acupuncture, collège français d'acupuncture. Maladies infectieuses en médecine traditionnelle chinoise et acupuncture. Disponible sur : <http://www.gera.fr/index.php> .
77. Association française d'acupuncture. Disponible sur : <http://www.acupuncture-france.com/fr/accueil-7.html> .
78. Groupement national pour l'organisation des médecines alternatives. Syndicat national des magnétiseurs et praticiens des méthodes naturelles et traditionnelles. Disponible sur le site de médecines alternatives : <http://www.gnoma.com/site/>.
79. LIMAYRAC Christophe. Vocation guérisseur. Disponible sur : <http://www.guerisseur-rebouteux.fr/fr/>.
80. LAUNAY Odile. Vaccins et vaccination. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>.
81. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf.
82. BEGUE Pierre. Vaccins contre le virus de la varicelle et du zona. Revue virologie, 2006, volume 10, numéro 6.
83. GLAXOSMITHKLINE Inc. Monographie du Varilrix®, révision 2014. Disponible sur : <http://ca.gsk.com/media/673272/varilrix.pdf>.
84. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Zostavax®. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/zostavax_sapub_ct13478.pdf.
85. Haute Autorité de Santé. Zostavax®, vaccin vivant atténué du virus varicelle zona. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/zostavax_avis_defficience_m.pdf.
86. Mes vaccins. Zostavax®. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>.

87. <http://www.medecine-et-sante.com/maladiesexplications/varicelle.html>.
88. www.dermis.net.
89. <http://dermatologie.free.fr/index.htm>.
90. <http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus-orl/enseignement/paralysiefaciale/site/html/3.html>.

TITRE

Le Virus Varicelle Zona et ses thérapeutiques
Varicella Zoster Virus and its therapeutics

RESUME

La varicelle est la maladie virale la plus contagieuse des maladies éruptives qui survient préférentiellement pendant l'enfance. Elle est quasi-imparable.

Survenant sous forme de petites épidémies et d'apparition brutale, elle se traduit par une éruption vésiculeuse aiguë polymorphe, plus ou moins extensive, évoluant par poussées successives.

Dans la grande majorité des cas, la varicelle est une atteinte bénigne mais il ne faut pas pour autant oublier que des complications peuvent survenir. Celles-ci peuvent être de différents ordres (cutanées, neurologiques, etc...) et nécessitent alors une prise en charge hospitalière ; notamment chez certains sujets comme les immunodéprimés et les nourrissons chez qui l'issue peut parfois être fatale.

L'agent pathogène responsable de cette pathologie est un virus appartenant à la famille des Herpesviridae appelé le virus varicelle zona.

Le tableau clinique typique de la varicelle permet d'affirmer la primo infection par le virus, qui restera latent dans les ganglions nerveux sensitifs de façon asymptomatique. Suite à ce temps de latence plus ou moins long, la réactivation virale peut survenir sous forme de zona.

Après avoir rappelé les généralités sur les virus, les pathologies varicelle et zona seront décrites avec un accent sur la varicelle survenue lors de la grossesse.

Enfin les différentes thérapeutiques sont étudiées comme les antiviraux, les traitements associés dispensables à l'officine, les médecines parallèles et la prophylaxie avec les vaccins anti varicelleux et celui contre le zona.

DISCIPLINE

Thèse de pharmacie : Bordeaux

MOTS-CLES

- ✓ Varicelle
- ✓ Zona
- ✓ Traitements antiviraux
- ✓ Vaccins

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Université Victor Segalen
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex