



**HAL**  
open science

## Le zona et ses complications à l'officine

Romain Mosser

► **To cite this version:**

Romain Mosser. Le zona et ses complications à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02434385

**HAL Id: dumas-02434385**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02434385v1>**

Submitted on 10 Jan 2020

**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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

le 29 novembre 2019

PAR

**M. MOSSER Romain**

Né le 9 juin 1992 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

# LE ZONA ET SES COMPLICATIONS A L'OFFICINE

### JURY :

Président : Mme le Dr Isabelle PAGNIER

Membres : Mme Aurélie LEROYER  
M. Christopher BENCE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

**A.H.U.**

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

**PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

**"L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteurs."**



# TABLE DES MATIERES

Introduction.....	11
1ère PARTIE: le virus de la varicelle et du zona.....	12
I. Classification.....	12
II. Structure.....	16
1. Le génome .....	17
2. La capside .....	18
3. L'enveloppe ou péplos .....	19
4. Les glycoprotéines.....	19
5. Les téguments protéiques.....	20
III. Cycle du virus.....	21
IV. Epidémiologie.....	22
1. Répartition et incidence .....	22
a) La varicelle .....	22
b) Le zona.....	25
2. La transmission.....	27
V. Diagnostic .....	28
1. Diagnostic clinique .....	28
a) Varicelle .....	28
b) Zona .....	30
2. Les différents types de prélèvement possibles .....	31
3. Diagnostic direct.....	32
4. Diagnostic indirect : Sérologie.....	34
5. Biologie moléculaire : PCR.....	35
VI. Physiopathologie .....	36
1. La primo-infection : La varicelle .....	39
2. La latence.....	41
3. La réactivation : Le zona .....	42
VII. Les complications du zona.....	43
1. Névralgie.....	43
2. Parésie de zona.....	44
3. Méningo-encéphalite à VZV .....	45

4.	Vasculopathie VZV.....	45
5.	VZV et artérite à cellules géantes.....	45
6.	Maladies oculaires induites par le VZV .....	46
2ème PARTIE: Les traitements du zona et des douleurs post-zostériennes.....		47
I.	Schéma thérapeutique .....	49
II.	Les traitements antiviraux.....	51
1.	L'aciclovir.....	51
a)	Structure.....	51
b)	Indication pour le VZV (34).....	52
c)	Mécanisme d'action .....	53
d)	Pharmacocinétique.....	55
e)	Effets indésirables .....	56
f)	Contre-indications .....	56
g)	Résistance virale .....	57
2.	Le Valaciclovir .....	57
a)	Structure.....	57
b)	Indication.....	58
c)	Mécanisme d'action .....	59
d)	Pharmacocinétique.....	59
e)	Effets indésirables .....	59
f)	Contre-indications .....	60
g)	Résistance virale .....	60
3.	Le Famciclovir .....	61
a)	Structure.....	61
b)	Indication.....	62
c)	Mécanisme d'action .....	62
d)	Pharmacocinétique.....	63
e)	Effets indésirables .....	63
f)	Contre-indication.....	64
g)	Résistance.....	64
III.	Les alternatives aux résistances .....	65
1.	Le Ganciclovir .....	65

2.	Le foscarnet .....	67
IV.	Les traitements antalgiques .....	69
1.	Le paracétamol .....	69
2.	L'ibuprofène .....	70
3.	L'aspirine .....	71
4.	Le tramadol.....	72
5.	Les autres dérivés morphiniques .....	73
V.	La prise en charge thérapeutique des douleurs post-zostériennes .....	74
1.	Le Versatis® .....	74
a)	Indication.....	74
b)	Mécanisme d'action .....	74
c)	Effets indésirables .....	75
d)	Contre-indications .....	75
2.	La vaccination : Zostavax® .....	75
3.	L'homéopathie .....	78
4.	La phytothérapie (54)(55) .....	80
5.	L'aromathérapie .....	81
6.	La neurostimulation électrique transcutanée (60)(61)(62).....	82
a)	Définition .....	82
b)	Histoire .....	83
c)	Mécanismes d'action.....	83
d)	Déroulement des séances .....	84
e)	Les effets indésirables .....	84
f)	Les contre-indications et précautions d'emploi.....	85
7.	Les conseils alimentaires et compléments alimentaires.....	85
a)	Alimentation.....	85
b)	Les compléments alimentaires.....	86
Conclusion:	.....	88
Bibliographie :	.....	89
Liste des figures :	.....	92
Liste des tableaux :	.....	93

# Introduction

Le virus de la varicelle et du zona (VZV), également connu sous le nom d'herpèsvirus humain 3 est l'agent responsable de deux maladies : la Varicelle qui est caractérisée par une éruption cutanée vésiculaire généralisée et le Zona, qui à l'inverse, est plus localisé.

En 1952, Thomas Huckel Weller fut le premier à isoler le virus et démontra l'identité entre les virus responsables de ces 2 infections, ce qui l'amena à proposer le nom de Varicella-Zoster Virus. On ne dénombre pas moins de 120 herpèsvirus identifiés à l'heure actuelle dont seulement 8 sont capables d'infecter l'homme.

Il faut attendre 1965 pour que le médecin généraliste Rober Hope-Simpson suppose que « le zona est une manifestation spontanée de la varicelle ». C'est ce qui a conduit à l'hypothèse selon laquelle « à la suite de la primo-infection (varicelle), le virus devient latent dans les ganglions sensoriels, où il peut être réactivé de temps en temps (Zona) ». Dix-huit années plus tard, le Docteur Donald Gilden confirme cette théorie par la découverte de l'infection des ganglions humains par l'ADN du VZV de manière latente.

La transmission se fait par l'intermédiaire d'un contact direct entre individus, essentiellement par voie aérienne, mais aussi par contact avec le liquide intravésiculaire.

La contagiosité débute deux jours avant l'éruption, se poursuit jusqu'à la cicatrisation des lésions cutanées. Un sujet peut donc être contagieux alors qu'il ne présente encore aucun symptôme de la maladie. La thérapeutique antivirale, et en particulier l'aciclovir, a transformé le pronostic de ces infections et la prophylaxie par un vaccin atténué est recommandée chez les sujets à risque.

En cas d'immunodéficience, ces deux pathologies représentent un problème clinique important. Les succès médicaux ont augmenté la longévité dans toutes les générations. Néanmoins, l'incidence et les complications du Zona augmentent avec l'âge. Il est par conséquent, devenu nécessaire de contrôler le VZV qui est de plus en plus dangereux. Ce contrôle est possible par l'acquisition de connaissances sur le cycle de vie du virus, sur sa biologie cellulaire et sur la pathogenèse de celui-ci.

Bien que l'on ait fait de nombreuses découvertes sur ce virus, il reste en partie énigmatique

# 1ère PARTIE: le virus de la varicelle et du zona

La notion de maladie virale remonte à la fin du XIXème siècle avec la mise en évidence d'affections transmissibles par des agents ultra-filtrables et invisibles en microscopie électronique. Les virus, initialement définis par leur taille, sont retrouvés chez toutes les espèces animales, végétales et chez les bactéries.

## I. Classification

Plus de 120 Herpes virus ont pu être identifiés à l'heure actuelle et parmi ceux-ci seulement 8 sont capables d'infecter l'être humain (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 et HHV-8). (1)

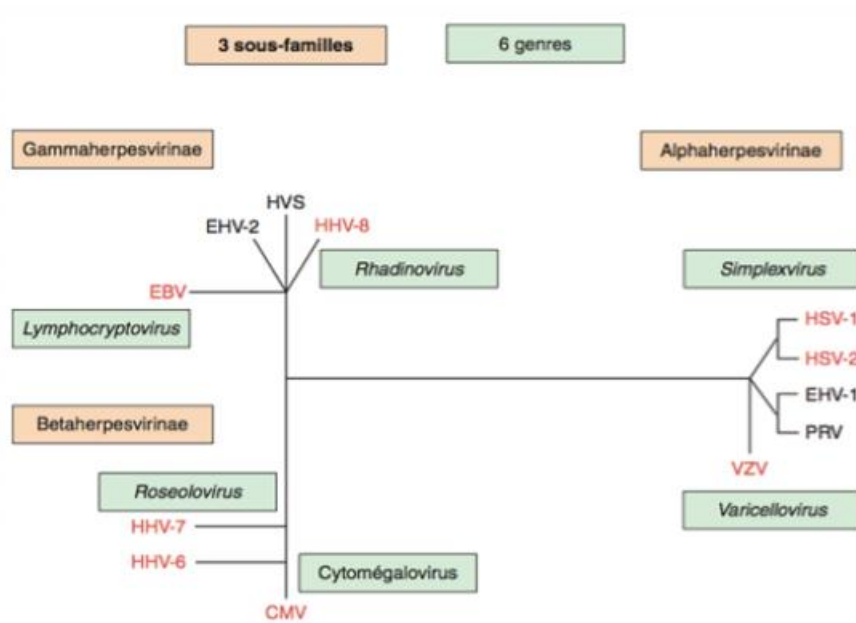
On a pu subdiviser cette énorme famille en 3 sous-classes à l'aide des critères biologiques : les alpha-, bêta- et gamma-herpesviridae. Les alphaherpesviridae sont caractérisés par le neurotropisme, un cycle répliatif rapide et fortement lytique, une gamme d'hôtes restreinte ainsi qu'une capacité d'entrer en latence au niveau du système nerveux périphérique.

Il existe différents types de classification des virus, celle actuelle, qui est la classification du Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) utilise une méthode similaire à celle employée pour les êtres vivants et repose sur des caractères physico-chimiques tels que :

- La nature du génome :
  - ADN ou ARN,
  - Le nombre de brins d'acides nucléiques et leurs arrangements physiques,
  - La polarité
- La présence d'une enveloppe lipidique
- La symétrie de la capsid

Le virus de la Varicelle et du Zona (VZV) est un virus à ADN bicaténaire, linéaire, intégré dans une capside icosaédrique, entourée d'une enveloppe lipidique.

L'ensemble de ces caractéristiques permet de classer le VZV dans la famille des Herpèsviridae, de la sous-famille des alpha-herpèsviridae, du genre varicellovirus et de l'espèce herpès virus humain type 3. (2) (3)



Les herpèsvirus humains sont représentés en rouge.

CMV : cytomégalovirus

EBV : virus Epstein-Barr

EHV-1/-2 : virus équins types 1/2

HHV-6/-7/-8 : herpèsvirus humains 6/7/8

HSV-1/-2 : virus herpès simplex types 1/2

HSV : herpèsvirus saimiri

PRV : virus de la pseudo-rage

VZV virus de la varicelle et du zona

Figure 1 : Relations phylogéniques entre herpèsvirus

Classification		Nom	Site de latence	Physiopathologie	Mode de contamination
Alpha-herpesvirinae	HHV-1	Herpes simplex virus (HSV-1)	Ganglions nerveux sensitifs  Virus demoneurotropes	Herpes oral (HSV-1 prédominant) et génital (HSV-2 prédominant), herpes néonatal, encéphalite à Herpes simplex, infections oculaires, dermatite & panaris herpétique	Contact direct, salive / lésions
	HHV-2	Herpes simplex virus (HSV-2)			Contact direct, salive / lésions
	HHV-3	Varicella-Zoster virus (VZV)		Varicelle, zona, encéphalite varicelleuse, syndrome de varicelle congénitale	Contact direct lésions, aérosols, transmission verticale
Gamma-herpesvirinae	HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV)	Lymphocytes B  Virus leucotrope	Mononucléose infectieuse, lymphome de Burkitt, lymphome du système nerveux central associé au VIH, syndrome lymphoprolifératif post-transplantation, carcinome nasopharyngé, maladie de Hodgkin	Transfusion, contact direct, salive
	HHV-8	Kaposi's sarcoma associated herpes virus	Lymphocytes  Virus leucotrope	Sarcome de Kaposi	Contact direct, salive, aérosol, allaitement
Bêta-herpesvirinae	HHV-5	Human cytomegalovirus	Macrophages, lymphocytes, cellules épithéliales  Virus leucotrope	Syndrome mononucléosique, infection congénitale, colite, rétinite, hépatite, encéphalite et pneumonie à CMV chez les patients immunodéprimés	Contact direct, salive / urine, allaitement, transmission verticale, transfusion
	HHV-6A et 6B	Roscola virus	Lymphocytes T-CD4+, monocytes, macrophages  Virus leucotrope	Roséole infantile ou exanthème subit, fièvre, encéphalite, hépatite et pneumonie chez les patients immunodéprimés	Contact direct, salive, aérosol, allaitement
	HHV-7	Roseola virus	Lymphocytes T-CD4+  Virus leucotrope	Roséole infantile ou exanthème subit	Contact direct, salive, aérosol, allaitement

Tableau 1 : Principales données concernant les Herpesvirus humain





## II. Structure

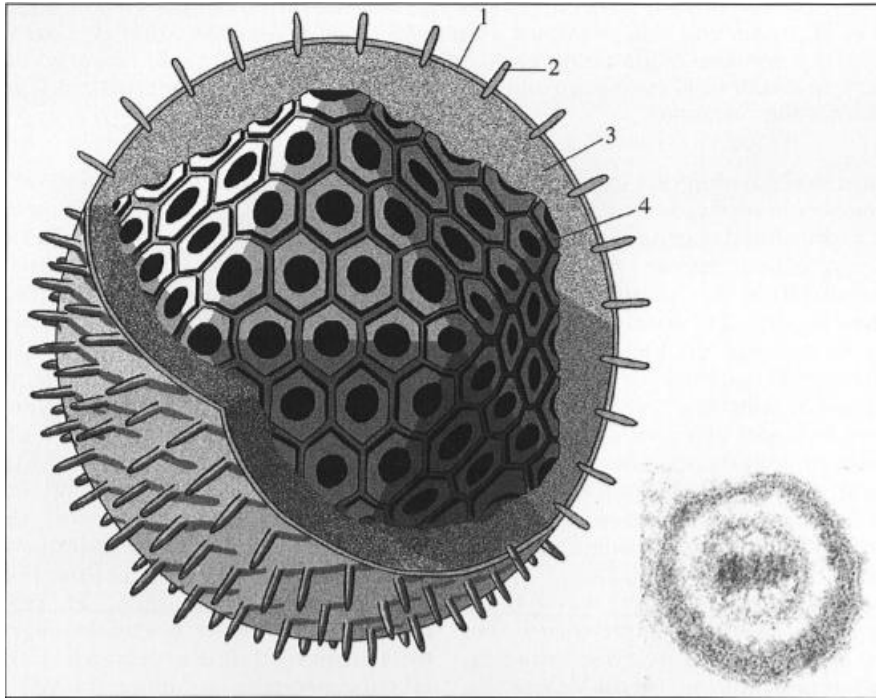


Figure3. Schéma de la structure du VZV :

- (1) Enveloppe lipidique
- (2) Glycoprotéines
- (3) Tégument protéique
- (4) Capside
- (5)

En encart, photographie en microscopie électronique d'une particule virale (grossissement x100 000). (5)

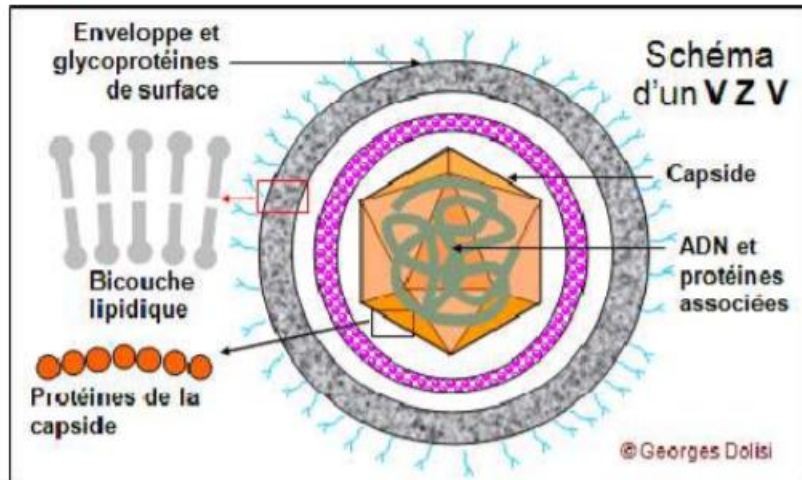


Figure 4 : Structure du virus de la varicelle et du zona

## 1. Le génome

Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'une espèce codé dans son ADN ou ARN, il peut être monocaténaire (simple brin) ou bicaténaire (double brin).

Chaque virus en possède un. Celui du VZV est constitué d'un ADN bicaténaire linéaire de haut poids moléculaire, ce qui le rend peu sujet aux variations génétiques. Il est le plus petit et le plus stable des Alphaherpesvirus. Cette stabilité pourrait être mise en relation avec ses propriétés biologiques : le VZV est hautement infectieux, le nombre de cycles est relativement limité et il infecte de larges populations naïves où il établit une infection latente accompagnée de réactivations subcliniques.

Le génome du VZV a été complètement séquencé par Davison et Scott en 1986, il est constitué de 124 884 paires de bases codant 73 protéines au sein desquelles les auteurs ont dénombré 71 cadres de lecture ouverts, dont trois présents en double copie : ORF 62/71, ORF 63/70 et ORF 64/69.

Leur organisation génomique est commune :

Une région codante longue = UL ou Unique Longue délimitée par des répétitions :

Longues terminales (TRL)

Longues internes (IRL)

Une région codante courte = US ou Unique courte limitée par des répétitions :

Internes courtes (IRS)

Terminales courtes (TRS)



Figure 5 : Génome du VZV

Il y a habituellement deux isomères du génome dans les cellules infectées. Le génome est linéaire dans les virions avec un nucléotide non apparié à chaque extrémité. Dans les cellules infectées par le VZV, les extrémités se lient et le génome se circularise.

Le génome à cinq régions répétées :

La région 1 (R1) est située dans le cadre de lecture ouvert (ORF) 11,

R2 dans ORF 14 (glycoprotéine C)

R3 dans ORF 22

R4 entre ORF 62 et l'origine de la réplication virale

R5 entre ORF 60 et ORF 61.

La longueur des régions répétées varie selon les différentes souches de VZV. (4)(6)

## **2. La capside**

Le génome est emballé dans une structure protéique amorphe et fibreuse appelée capside, qui vient du mot grec « Capsa » signifiant boîte. La capside protège le génome. Elle a une conformation géométrique qui, selon les virus est, soit tubulaire, soit polyédrique. On appelle nucléocapside la structure compacte formée par l'assemblage de la capside autour du génome :

-Nucléocapside tubulaire ou hélicoïdale : tube enroulé en peloton, lui-même enveloppé dans un élément : le péplos

-Nucléocapside polyédrique : c'est un icosaèdre, un polyèdre à 20 faces qui sont des triangles équilatéraux et 12 sommets.

Elles sont faites de protéines virales, polymérisées, exprimées au cours du cycle de réplication du VZV et ces structures ont été sélectionnées dans la nature en raison de leur grande stabilité. Chez le VZV, la nucléocapside fait 120nm de diamètre et est constituée de 162 capsomères hexagonaux. (4)

### **3. L'enveloppe ou péplos**

Du grec signifiant « manteau », le péplos est une structure externe existant chez certains virus notamment chez le VZV. L'enveloppe est une bicouche lipidique, d'environ 200 nm de diamètre, constituée de glycoprotéines, de polyamines et de lipides insérés au sein de la bicouche lipidique. L'enveloppe est dérivée par bourgeonnement pendant le transport des virions le long de différents réseaux membraneux comme : les membranes nucléaires, l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique approximatif, les vésicules cytoplasmiques et les éléments de la surface de la cellule infectée.

La taxonomie virale permet de distinguer les virus enveloppés (VZV) des virus nus. Un virus nu ne peut quitter la cellule hôte qu'à la lyse de celle-ci à la différence des virus enveloppés qui peuvent être libérés sans destruction. L'enveloppe virale confère une stabilité envers les influences externes ainsi qu'une plus grande capacité de changement de la surface du virus. C'est un avantage évolutionnaire, qui permet à cette catégorie de virus d'échapper plus facilement aux défenses immunitaires de l'hôte ou de mieux s'y adapter.

### **4. Les glycoprotéines**

Les protéines qui composent le virus, outre le rôle structural qu'elles jouent dans le virion, peuvent intervenir de façon prépondérante dans les étapes précoces de l'infection.

Les glycoprotéines sont présentes à la surface de l'enveloppe sous forme de projections de 8 à 10 nm. Elles s'insèrent dans la bicouche lipidique caractéristique des membranes cellulaires ce qui permettra la liaison aux récepteurs situés sur la membrane des cellules cibles, favorisera la

pénétration intracellulaire et le déclenchement du cycle de réplication virale. Elles sont porteuses de déterminants antigéniques cibles pour les défenses immunitaires de l'hôte.

On retrouve les glycoprotéines suivantes : gB, gC, gE, gH, gI, gK et gL.

## **5. Les téguments protéiques**

Un tégument protéique sépare la capsidie de l'enveloppe virale.

Le tégument correspond à une structure fibreuse, située entre la capsidie et l'enveloppe. Il est réparti de façon asymétrique autour de la capsidie et sa taille peut varier en fonction de la localisation du virus dans la cellule. Il a une épaisseur variable et est formé de protéines globulaires qui enveloppent la capsidie lui conférant une plus grande résistance. La variation au niveau de la taille du virus est due à l'épaisseur du tégument, elle-même inconstante. (7)

### III. Cycle du virus

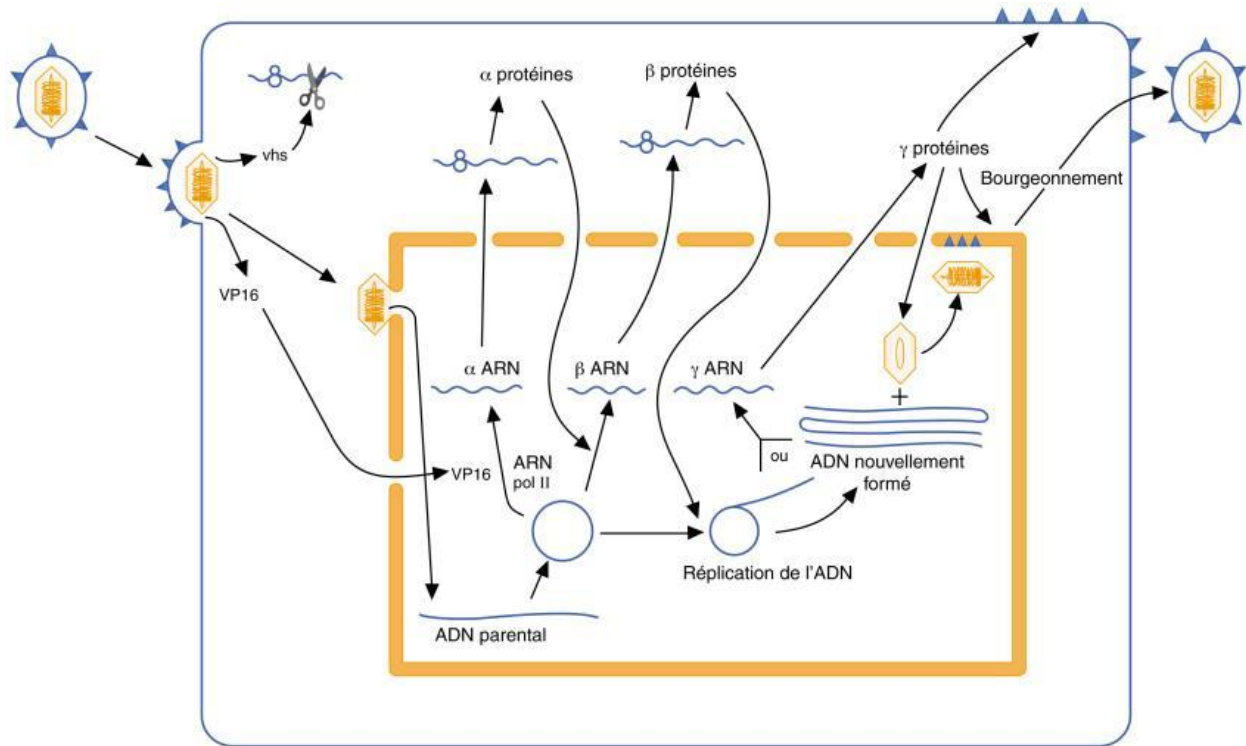


Figure 6 : Schéma du cycle de réplication d'un virus de la famille des herpesviridae (modifié d'après Roizman et Knipe, 2001)

Lors de la primo-infection par le VZV, le virus pénètre par les voies aériennes et infecte les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires. Les protéines exprimées à la surface de la particule virale interagissent avec la membrane externe des cellules hôtes, permettant la pénétration du virion et sa dissémination de cellule en cellule. La liaison glycoprotéine-récepteur initie un changement conformationnel, permettant une interaction de haute affinité entre les deux membranes amenées à fusionner.

La liaison du virus à une protéoglycane de type héparane-sulfate permettrait l'adhésion du virion alors que le récepteur aux groupements Mannose 6-Phosphate présents à la surface de l'enveloppe virale semblerait impliqué dans la pénétration du virus dans la cellule-cible. La détégumentation se produit dans le cytoplasme lors du transport du virion jusqu'au noyau, dans lequel l'ADN pénètre par l'intermédiaire des nucléopores. L'ADN bicaténaire prend alors une forme circulaire.

Trois types de protéines sont successivement exprimées lors de l'infection des cellules hôtes par le virus. Les protéines « très précoces » sont exprimées 4 à 6h après l'infection : les gènes très précoces sont transcrits par l'ARN polymérase II cellulaire et les transcrits sont ensuite traduits dans le cytoplasme. Il s'agit de protéines régulatrices qui sont ré-adressées vers le noyau pour induire l'expression des gènes «précoces» et atténuer la transcription des gènes « très précoces ». Les protéines « précoces » sont nécessaires à la réplication virale : il s'agit entre autres de l'ADN polymérase virale ou de la thymidine kinase. Les protéines de structure permettant la formation des nouveaux virions sont codées par les gènes d'expression « tardifs ». L'ADN viral est intégré dans des nouvelles capsides formées par un mécanisme auto-catalytique. Ces nucléocapsides vont sortir du noyau de la cellule infectée et acquérir une enveloppe « transitoire » au niveau de la membrane nucléaire interne. Après le passage dans le réticulum endoplasmique rugueux, puis par le réseau trans-golgien, le virus enveloppé va être transporté par des vésicules d'exocytose jusqu'à la membrane cellulaire d'où il va être libéré par bourgeonnement. Cela entraîne la destruction de la cellule hôte. (8) (9) (10)

## **IV. Epidémiologie**

### **1. Répartition et incidence**

#### **a) La varicelle**

La varicelle est omniprésente dans le monde et engendre des endémies tous les 2 ou 3 ans dans les populations de taille suffisante pour entretenir la transmission toute l'année. Des études génomiques virales ont permis de mettre en évidence 5 groupes (clades) viraux, et également leur répartition géographique : les clades 1,3,5, viennent d'Europe, la clade 2 comprend des souches asiatiques, telles que la souche parentale Oka, à partir de laquelle les vaccins contre la varicelle et le zona ont été dérivés, et le clade 4 contient des souches africaines.

Chaque année en France, près de 700 000 cas de varicelle sont diagnostiqués (plus de 90 % ont moins de 10 ans), avec environ 3 000 hospitalisations (25 % ont plus de 10 ans) et 20 décès (70 % ont plus de 10 ans). Ces données reflètent le caractère fréquent et exceptionnellement grave de

de la maladie dans l'enfance mais aussi l'augmentation du risque de complications avec l'âge. L'incidence annuelle est estimée à 1010 cas pour 100 000 habitants.

La varicelle est surveillée par le réseau Sentinelles depuis 1990 et pour le zona depuis 2004. Ce réseau est coordonné par l'équipe « Surveillance et Modélisation des maladies transmissibles » de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de l'Université Pierre et Marie Curie, en collaboration avec Santé Publique France. Chaque semaine, le réseau rapporte dans son bulletin hebdomadaire une estimation du nombre de cas ayant consulté dans la métropole ainsi que des cartes décrivant leur répartition géographique.

Il y a une importante transmission dans les lieux regroupant les enfants (écoles, garderies), mais également dans les hôpitaux et autres établissements.

La varicelle a une forte tendance saisonnière pour laquelle on observe chaque année une recrudescence hivernale et printanière du nombre de cas. Il s'agit d'une augmentation attendue de la maladie.

Un autre pic peut également être observé en juin et en juillet. Les données produites par le réseau Sentinelles sur les dernières années sont présentées ci-après et reflètent bien ces augmentations périodiques du nombre de cas.(11)

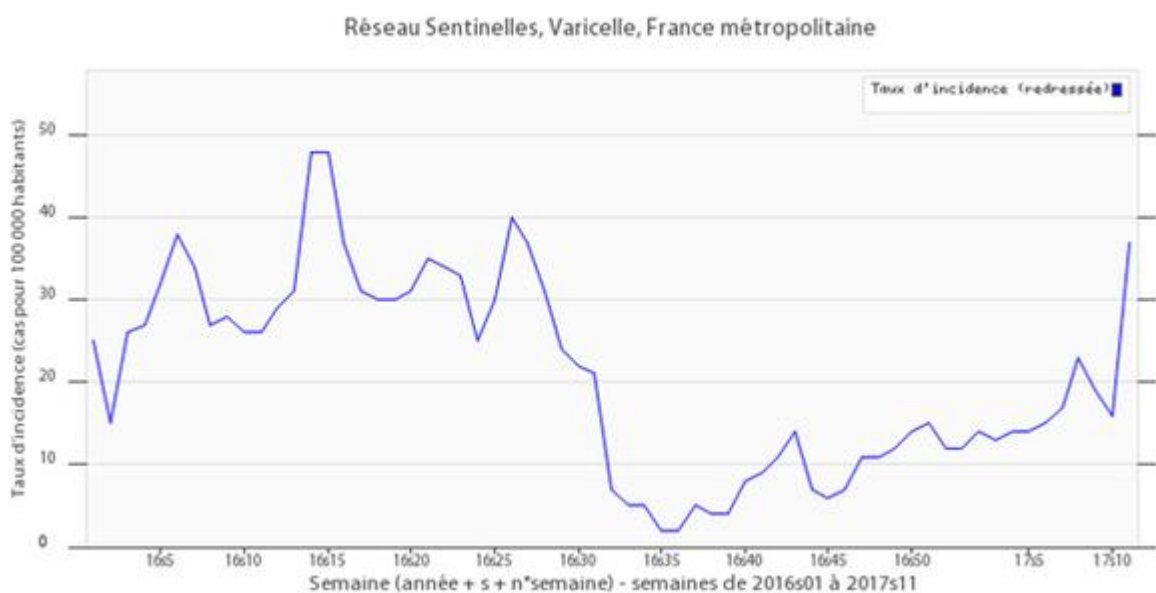


Figure 7 : Incidences varicelle pour 100 000 habitants. Données Sentinelles 2016 S1 à 2017 S11



En France métropolitaine, la semaine 28 de l'année 2019, le taux d'incidence des cas de varicelle en vus en consultation de médecine générale a été estimé à 20 cas pour 100 000 habitants (IC 95% [13 ; 2]). Quatre foyers régionaux ont été observé, d'activité forte : en Haut-de-France (61 [0 ; 178]) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (40 [4 ; 76]) et modérée en Grand Est (25 [0 ; 52]) et Bretagne (25 [0 ; 52]).

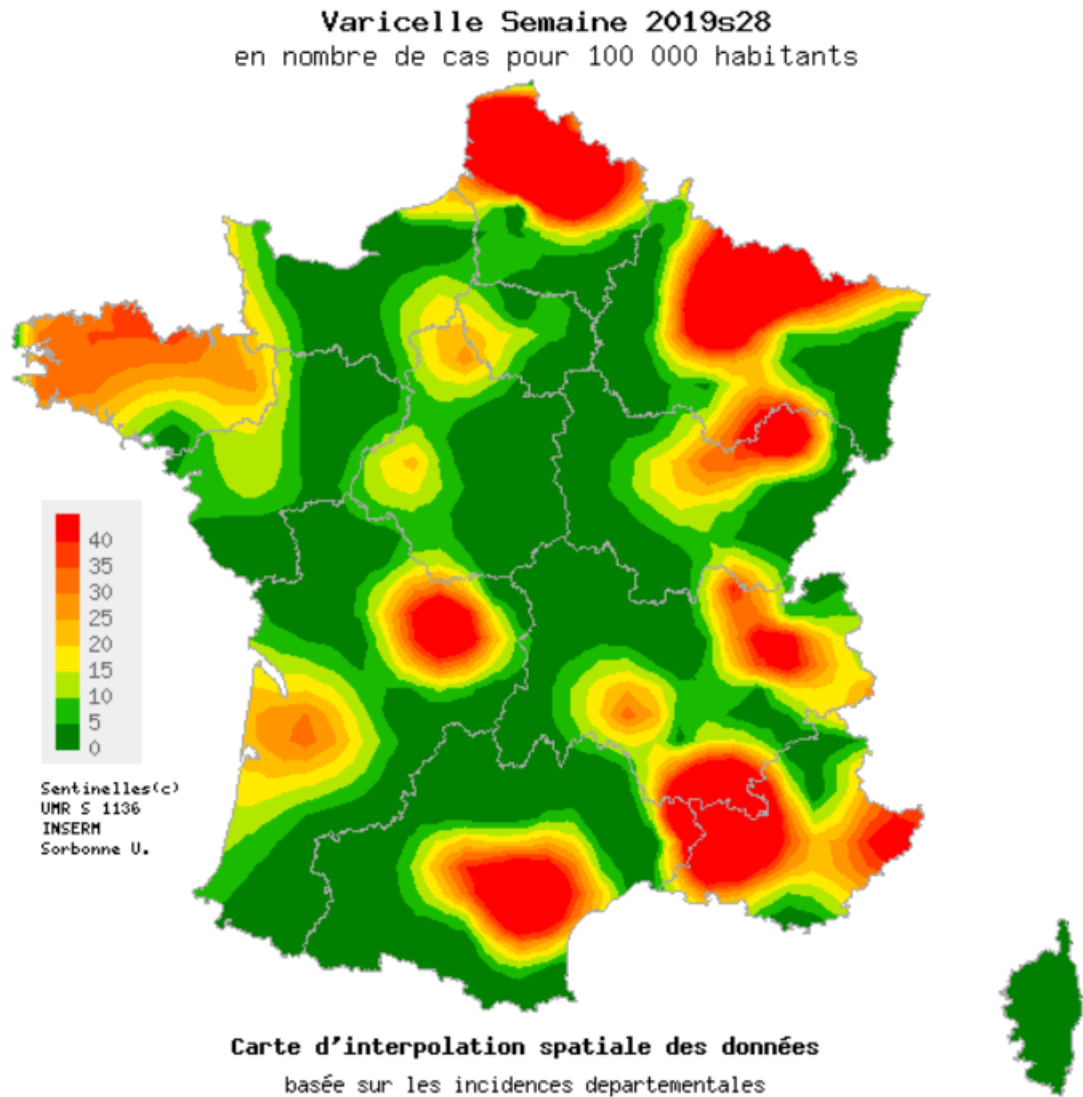


Figure 8 : Carte d'interpolation spatiale des données

	Taux d'incidence ?	Incidence ?
France métropolitaine	20 [13 ; 27]	13 103 [8 446 ; 17 760]
<b>En régions</b>		
Grand Est	25 [0 ; 52]	1 399 [0 ; 2 910]
Nouvelle-Aquitaine	15 [0 ; 36]	903 [0 ; 2 181]
Auvergne-Rhône-Alpes	9 [0 ; 19]	763 [0 ; 1 608]
Bourgogne-Franche-Comté	14 [0 ; 34]	409 [0 ; 977]
Bretagne	25 [0 ; 52]	842 [0 ; 1 767]
Centre-Val de Loire	11 [0 ; 29]	285 [0 ; 756]
Corse	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]
Ile-de-France	6 [0 ; 14]	708 [0 ; 1 701]
Occitanie	15 [0 ; 31]	921 [0 ; 1 864]
Hauts-de-France	61 [0 ; 178]	3 701 [0 ; 10 832]
Normandie	3 [0 ; 11]	110 [0 ; 391]
Pays de la Loire	6 [0 ; 20]	229 [0 ; 778]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	40 [4 ; 76]	2 043 [194 ; 3 892]

Tableau 2 : Epidémiologie de la Varicelle en France

La vaccination contre la varicelle a considérablement changé son épidémiologie dans les pays où elle est recommandée. Un programme de vaccination a été mis en place aux Etats-Unis qui démontre une diminution de plus de 95% des hospitalisations et décès d'enfants. (12)

### b) Le zona

L'épidémiologie du Zona a été étudiée principalement dans les pays développés possédant une longue espérance de vie. L'incidence du zona est estimée de 1,5 à 3 pour 1000 personnes. Chez les sujets de plus de 75 ans, elle est de l'ordre de 10 pour 1000 personnes. (13) (14)

Le risque de développer un zona augmente considérablement après cinquante ans en raison de la baisse de l'immunité à médiation cellulaire au VZV. Il fait plus que doubler après soixante ans.

L'incidence des douleurs post-zostériennes ainsi que leur intensité et leur durée ne fait qu'augmenter avec l'âge. Plus de deux tiers des patients de plus de soixante-cinq ans en souffrent.

Le zona peut également toucher de jeunes enfants mais ce cas de figure est plus rare sauf en cas d'immunosuppression.

Avant la création des vaccins anti VZV, environ 30% des adultes développaient le Zona. Alors que de nos jours, cette valeur s'est accentuée du fait d'une immunité altérée (personnes âgées, receveur de greffes d'organes immunodéprimés, personnes sous chimiothérapie, ou Maladies auto-immunes. La race est un facteur de protection : une étude aux Etats Unis et au Royaume Unis montre que l'incidence du Zona chez les adultes noirs est 25 à 50% inférieure à celles des adultes blancs. (15)

L'exposition au VZV exogène protège contre le Zona et ou renforce l'immunité cellulaire. L'effet de la vaccination contre la varicelle sur l'épidémiologie du zona continue à être évaluée. Car en effet, la plupart des études portant sur les pays développés montrent une tendance à la hausse de l'incidence du Zona qu'ils aient ou non un programme de vaccination. (16)(17)

En France, le réseau Sentinelles a dénombré 1,4 à 4,8 cas pour 1000 habitants par an et 5,4 zona pour 1000 habitants par an dans la tranche d'âge de 40 à 59 ans, 9,9/1000 habitants/an de 60 à 74 ans et 12,8/1000 habitants/an après 74 ans.

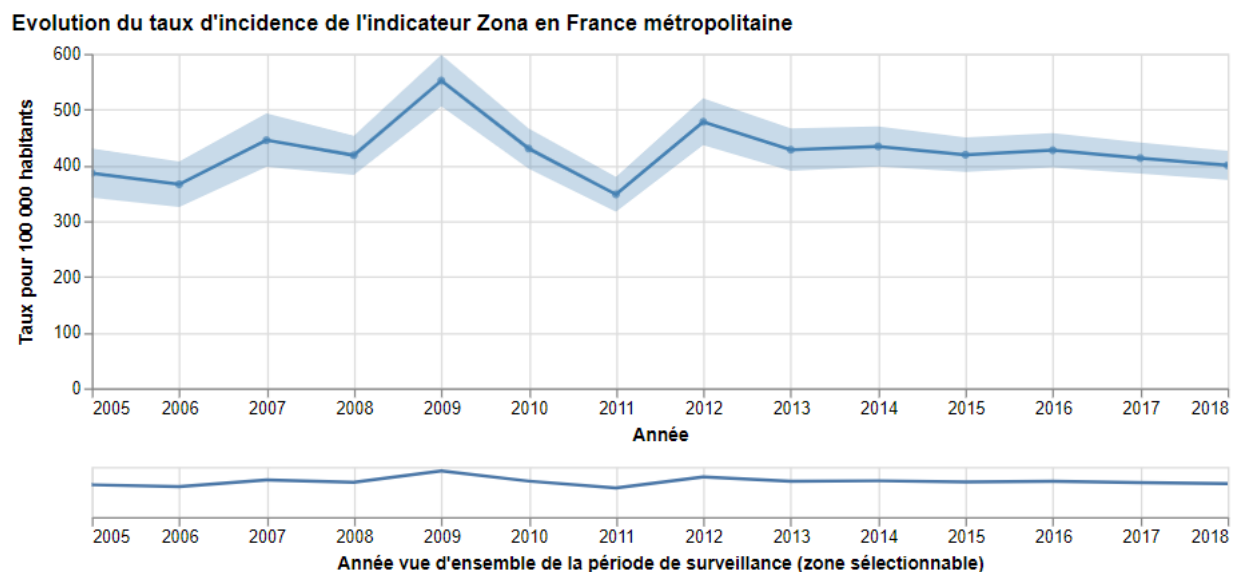


Figure 9 : Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Zona en France métropolitaine

## **2. La transmission**

Le VZV est un agent pathogène hautement contagieux. Un varicelleux est déjà contagieux quelques jours (1 ou 2) avant l'apparition de l'éruption cutanée. (18)

Le virus peut être contracté par différentes voies :

- La voie aérienne est la plus courante, le virus pénètre dans le tractus respiratoire par inhalation d'aérosols de fines particules infectieuses émises lors de la toux ou par le portage des mains infectées aux yeux, au nez, à la bouche après éternuement ; mais aussi directement par la salive. (9)

- La voie cutanéomuqueuse (plus rare) : Chez la personne infectée, les vésicules cutanées sont remplies d'un liquide abondant en virus. La transmission peut se faire par inhalation de ce liquide ou par contact direct avec les vésicules tant que celles-ci sont actives et non croûteuses. Dès le stade des croûtes, la contagiosité cesse. A moindre degré, la contamination peut se faire à partir d'un patient source atteint de Zona, exclusivement à partir des lésions cutanées. (19)

- La voie materno-fœtale est la conséquence de la virémie maternelle avec un passage transplacentaire et possible échange de sang maternel et fœtal au moment de l'accouchement, voire plus rarement, une contamination par voie ascendante à partir de la filière génitale. La survenue de la varicelle durant la grossesse est rare, avec une incidence entre 2 et 3 grossesses pour 1000, mais génératrice de complications :

- Chez la mère : pneumonie varicelleuse plus sévère

- Chez le fœtus (voie transplacentaire) : elles vont dépendre de la date d'apparition.

La période d'incubation chez la mère est caractérisée par deux phases de virémie, entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour et entre le 10<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour post-exposition. La deuxième phase est plus importante.

Si l'apparition de la complication est avant 20 semaines d'aménorrhée (SA) (1 à 2% des cas), l'infection peut induire la mort fœtale ou des fœtopathies : développement d'anomalies vésicales

telles que l'hypoplasie d'un ou plusieurs membres, microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie corticale ou la chorioretinite.

Si l'apparition de la complication est au cours des 2 premières semaines de vie (varicelle périnatale/néonatale), lorsque la mère contracte la pathologie durant les 5 jours avant l'accouchement et 2 jours après la naissance, le pronostic est très grave car le nouveau-né est infecté sans passage des anticorps maternels. On retrouve une infection disséminée avec apparition de fièvre, éruption hémorragique, atteinte pulmonaire et hépatique. Il y a 30% de décès.

Contrairement à la varicelle, la contraction d'un zona durant la grossesse n'engendre aucun risque pour le fœtus, cela s'explique par l'absence de virémie lors de la réactivation du virus et donc la transmission placentaire est impossible.

Il est néanmoins important de mettre en place un protocole de dépistage anténatal fiable se basant sur une surveillance échographique et une PCR sur liquide amniotique.

## **V. Diagnostic**

Le diagnostic d'une infection à VZV est essentiellement établi cliniquement sur la base des éruptions vésiculeuses dermatomales généralisées (varicelle) ou unilatérales (zona) spécifiques et le recours au laboratoire n'est que rarement requis.

Cependant, lors de formes atypiques, de risque épidémique et en cas de risque majoré de complications, différents outils pourront être utilisés en complément de la clinique.

### **1. Diagnostic clinique**

#### **a) Varicelle**

- Phase prodromique avec fièvre, céphalées et éventuelles douleurs abdominales pendant 24 à 48 heures.

- Phase d'état associant une fièvre modérée et une éruption vésiculeuse avec des éléments en nombre très variable (10 à 2 000), d'âges différents, prurigineux, disséminés sur tout le corps et en particulier le cuir chevelu, la face, le tronc. L'atteinte des muqueuses est habituelle. Le diagnostic peut être plus difficile lorsque le nombre de vésicules est faible (à rechercher sur le cuir chevelu, dans la bouche, les espaces inter-digitaux). 5 % des formes sont inapparentes.

2 à 4 % des cas de varicelle font des complications :

- Surinfections cutanées bactériennes (18 %) surtout chez le jeune enfant et/ou en cas d'eczéma et/ou de corticothérapie.
- Bronchopneumopathies (16 %) surtout chez le jeune enfant et chez l'adulte, la femme enceinte, en cas d'asthme, de tabagisme ou de corticothérapie.
- Atteintes neurologiques : le plus souvent bénignes, plus rarement graves sous forme de méningoencéphalites (nourrisson), voire gravissimes (syndrome de Reye).
- Hépatite cytolytique le plus souvent bénigne, thrombopénie...



Figure 10 : Présentation clinique de la varicelle avec éruption cutanée sévère (20)

## b) Zona

Il s'exprime sous forme de lésions érythémateuses puis vésiculeuses siégeant sur le trajet d'une racine nerveuse : un métamère ou plusieurs métamères contigus. La localisation unilatérale radicalaire et l'aspect vésiculeux sont caractéristiques, avec groupement en bouquet puis en bulles polycycliques confluentes des vésicules. Ces éléments cicatrisent en 2 semaines :

- Initialement, l'éruption maculeuse érythémateuse passe souvent inaperçue et apparaît 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.



Figure 11 : Présentation clinique d'un zona thoracique (21)

Mais certaines situations d'atteintes sévères, atypiques ou fatales justifient la réalisation d'examens complémentaires.

Dans les pays où la vaccination est généralisée, les analyses sont utiles pour distinguer une infection par le virus sauvage d'une infection secondaire au vaccin. Il existe plusieurs techniques pour le diagnostic d'une infection par le VZV :

## **2. Les différents types de prélèvement possibles**

L'origine des prélèvements parvenant au laboratoire pour le diagnostic d'infection au VZV vont dépendre de la zone atteinte et de la méthode diagnostique prescrite.

Dans le cas d'un diagnostic sérologique, un sérum sera requis. A l'inverse, la nature des prélèvements pour les méthodes diagnostiques directes va dépendre des lésions observées :



- Atteinte cutanée : écouvillonnage des lésions, préférentiellement à conserver dans un milieu de transport viral, biopsies,
- Atteinte neurologique : Liquide céphalo-rachidien (LCR),
- Pneumopathie à VZV : Aspiration / Lavage broncho-alvéolaire (LBA),
- Suspicion d'infection materno-fœtale : Liquide amniotique.

Dans des cas particuliers, le VZV pourra être recherché sur de l'humeur aqueuse ou encore sur sang recueilli sur EDTA.

### **3. Diagnostic direct**

En cas de lésions cliniques de varicelle on privilégiera le diagnostic direct.

Il comprend l'isolement du virus VZV en culture cellulaire à partir d'un prélèvement local.

On peut prélever le liquide vésiculaire, les produits de grattage d'une vésicule fraîche (prélevée sur écouvillon conservé dans un milieu de transport viral) voire le liquide amniotique. Le prélèvement cutané doit comporter des cellules de la base de la lésion, intactes et en grande quantité.

Le transport au laboratoire doit se faire dans un milieu de transport spécifique et stérile pour le liquide amniotique. Il doit être rapide avec un maintien entre + 4 et 8°C en raison de l'extrême fragilité du virus. Le prélèvement est inoculé à des cellules diploïdes comme des fibroblastes humains.

Puis on va rechercher au microscope à phase inversée les modifications cellulaires induites par la multiplication du virus. (22)

On observe alors un effet cytopathique de Tzanck avec des foyers de cellules arrondies et réfringentes qui apparaissent en 8 à 10 jours sur la culture cellulaire. L'effet de Tzanck permet de confirmer de façon fiable une infection par un Herpès Virus mais n'est pas spécifique du VZV bien que le virus soit très fragile et sa culture cellulaire délicate.

Cette technique représente la technique de référence et permet de tester la sensibilité aux antiviraux. (23)



Figure 12 : Effet cytopathique du VZV sur une culture de cellule MRC5

D'autre part, la détection d'antigène viral est possible dans les 48 premières heures de culture par des techniques immunoenzymatiques ou d'immunofluorescence. Cette méthode est réalisée à partir de prélèvements cutanés ou de LBA.

Ces tests utilisent des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le VZV et marqués à la fluorescéine ou à la peroxydase.

Le prélèvement est fluidifié, puis les cellules sont fixées à l'acétone sur lame et incubées avec un anticorps primaire dirigé contre un antigène du VZV. Après lavage, la lame est incubée avec un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome, puis dirigé contre le fragment constant de l'anticorps primaire. On procède à un second lavage, ensuite la lame est lue au microscope à fluorescence, dont la lumière UV va exciter le fluorochrome et révéler la présence du virus. (24)

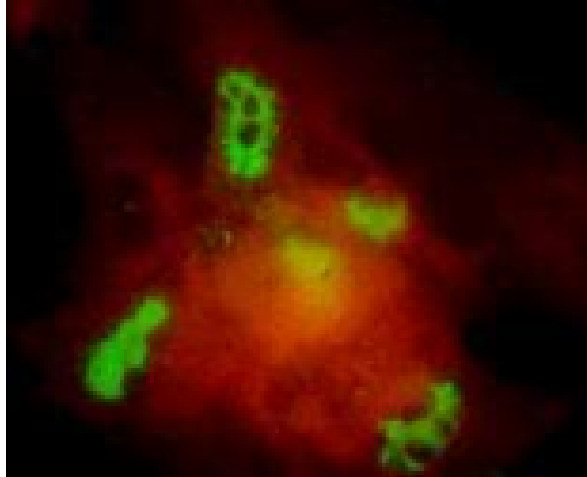


Figure 13 : VZV mis en évidence par immunofluorescence à partir d'un prélèvement cutané (25)

Leur spécificité et sensibilité sont élevées mais moindre que la PCR.

#### **4. Diagnostic indirect : Sérologie**

La sérologie par dosage des anticorps spécifiques doit être réservée à la détermination du statut immunitaire.

Elle est donc peu utile au diagnostic des formes aiguës car elle nécessite la réalisation de deux dosages à 15 jours d'intervalle pour montrer une séroconversion. En effet on note une séroconversion des IgG avec la présence d'IgM lors de la période de convalescence de la varicelle. La détection précoce d'IgM est peu spécifique et d'interprétation difficile. Enfin l'absence d'anticorps ne doit pas exclure le diagnostic. (26)

La technique de référence en sérodiagnostic est l'immunofluorescence directe par détection des antigènes avec des anticorps spécifiques marqués. Mais la technique est exigeante, longue et non disponible dans tous les laboratoires.

Le test immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est donc utilisé en pratique courante. Il a prouvé sa sensibilité et spécificité afin de mesurer l'immunité après une infection naturelle mais n'est pas suffisamment sensible pour évaluer une immunité induite par le

vaccin. Toutefois, il faut se méfier de réactions croisées entre le VZV et l'Herpès Virus Simplex de type 1 (HSV1) par similitude dans la séquence d'une glycoprotéine B.

Le sérodiagnostic est surtout pertinent lors de la primo infection. Pour le Zona, il est moins intéressant car l'élévation du titre des anticorps s'observent moins constamment. En revanche, il est utile pour les adultes sans antécédents connus de varicelle pour déterminer leur statut immunitaire et en l'absence d'anticorps VZV pour instituer un traitement préventif afin d'éviter la varicelle grave de l'adulte.

## **5. Biologie moléculaire : PCR**

La biologie moléculaire est un outil récent et en pleine expansion.

Les premières descriptions de la réaction de polymérisation en chaîne ou Polymerase Chain Reaction (PCR) datent de 1985 où l'on a mis en évidence le génome viral grâce à une technique de réaction de polymérisation en chaîne permettant d'obtenir d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique à partir d'un échantillon biologique (liquide amniotique, liquide céphalorachidien, humeur aqueuse, sang...).

Ici, la recherche du génome viral par PCR s'effectue sur un liquide vésiculaire mais surtout sur le LCR en cas de signes neurologiques et sur le liquide amniotique en cas de varicelle maternelle.

La PCR est alors un procédé d'amplification exponentielle in vitro d'une séquence définie d'ADN, faisant intervenir des cycles successifs d'appariements d'oligonucléotides spécifiques, d'amorces, et d'élongations à l'aide d'une polymérase. En effet, les amorces spécifiques choisies sont situées dans une région conservée du génome viral.

La polymérase la plus utilisée est la Taq polymérase. Le produit de l'amplification est analysé par migration sur gel ou après hybridation par une sonde d'ADN marquée. Cette technique permet une détection avec une sensibilité et une spécificité élevées. Elle est utilisée dans les complications notamment en cas d'atteinte ophtalmologique, neurologique ou fœtale, pour rechercher une virémie ou pour confirmer le diagnostic sur l'analyse des tissus.

Lors des techniques de PCR dans le cadre d'un diagnostic anténatal le laboratoire utilise des témoins pour contrôler l'absence d'inhibiteur de PCR et ainsi limiter les faux négatifs par échec de l'amplification. Cette méthode est plus sensible que la culture cellulaire. (27)

## VI. Physiopathologie

La physiologie du VZV comporte trois phases : le primo-infection qui correspond à la Varicelle, la phase de Latence et la réactivation, qui correspond au Zona.

Voici à travers ce schéma les différentes phases d'infection par le virus de la varicelle et du zona. (20)

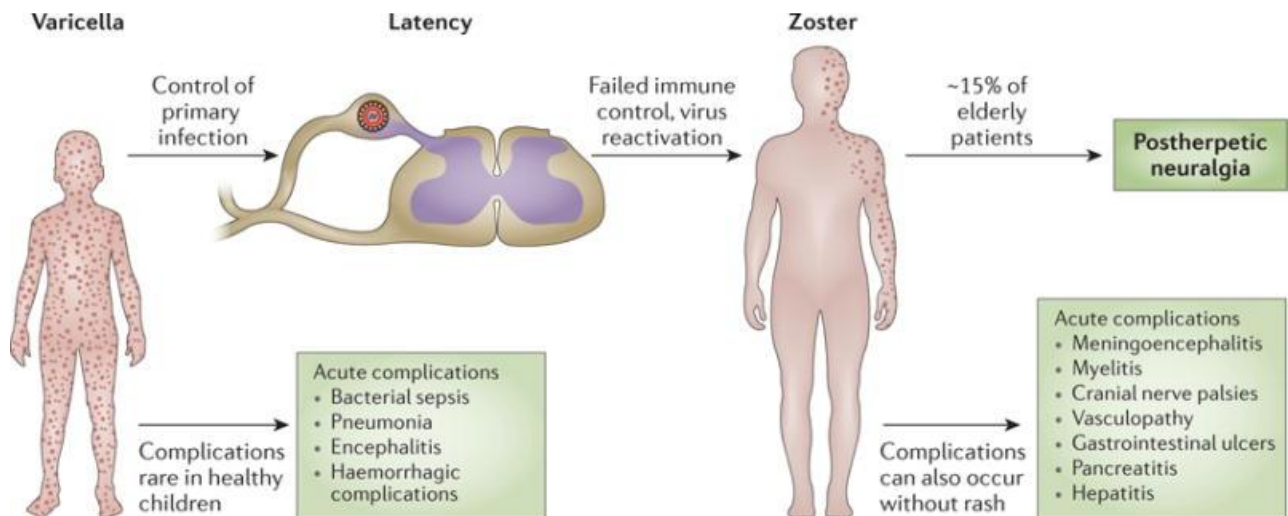


Figure 14 : Les différentes phases d'infection par le VZV

La primo-infection par le virus varicelle-zona (VZV) chez les personnes sensibles est à l'origine de la varicelle, généralement inoffensive chez les enfants en bonne santé dont le système immunitaire contrôle l'infection.

Le VZV établit la latence dans les neurones ganglionnaires, et la réactivation de la réplication virale et la propagation du virus sur la peau innervée par ces neurones provoquent le zona. L'âge

croissant et la fonction immunitaire compromise sont des facteurs de risque de complications d'infections par le VZV.

Cependant, certaines de ces complications, telles que la névralgie post-herpétique, peuvent également survenir sans ces facteurs prédisposants. (20)

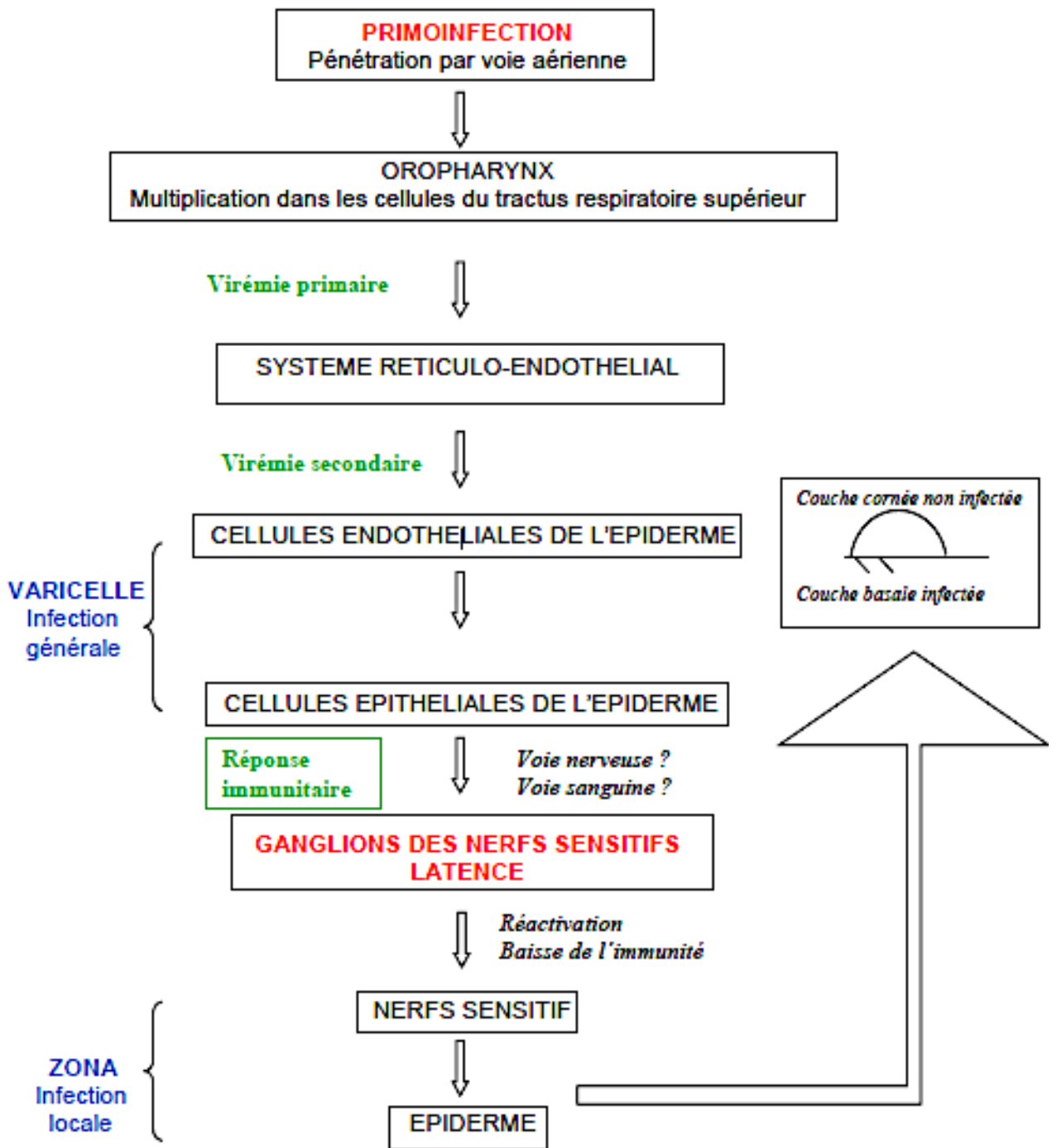


Figure 15 : Physiologie de l'infection au VZV

## **1. La primo-infection : La varicelle**

Lors de cette première phase, le VZV pénètre dans l'organisme par voie respiratoire, au niveau des muqueuses des voies aériennes supérieures (nasopharynx) et de l'oropharynx.

La période d'incubation dure en moyenne 14 jours avant l'éruption cutanée caractéristique. Le virus se multiplie activement dans l'arbre respiratoire ainsi que dans les ganglions lymphatiques régionaux et sera disséminé dans l'organisme par virémie.

Le système immunitaire de l'hôte est stimulé, permettant d'initier la réponse immunitaire adaptative, la première virémie correspond à la dissémination du virus vers les différents organes où il se répliquera dans les cellules du système réticulo-endothélial, en particulier dans le foie. Cela se produit lors de la phase éruptive. Il semble qu'il existe un tropisme pour les lymphocytes T, qu'ils soient CD4+ ou CD8+, ainsi que les monocytes et macrophages.

Malgré le développement d'une réponse immunitaire spécifique, une deuxième virémie survient et le virus dissémine par voie systémique jusqu'à la peau où il infecte les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires faisant apparaître les lésions vésiculeuses. L'infection des cellules de l'épiderme provoque 3 phases :

-Les lésions maculo-papuleuses sont liés à la vascularite des capillaires et à la fusion des cellules épithéliales avec des éosinophiles intranucléaires et des vacuoles cytoplasmiques qui peut être lié au fait que la réplication a lieu dans le noyau.

-La phase vésiculeuse est due à une ballonnisation des kératinocytes, à une dégénérescence réticulaire de l'épiderme et à la formation d'espaces liquidiens intercellulaires. Les cellules infectées par le virus vont gonfler puis se rompre, ce qui contribue à la formation de vésicules contenant de la fibrine, des débris cellulaires, ainsi que du virus libre en grande quantité, responsable de leur infectiosité.

-Le dessèchement est causé par l'envahissement des vésicules par des leucocytes et des polynucléaires qui induisent une résorption du liquide et la formation d'une croûte.



Le système immunitaire va contrôler l'infection virale : la réponse cellulaire T spécifique, qui se compose des lymphocytes T CD4, T CD8 et Mémoires va permettre la guérison de la varicelle. Les lymphocytes T CD4 activés vont principalement s'orienter vers une réponse T helper 1 (Th1) avec une production d'interférons  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ). Les NK (Natural Killer) sont aussi stimulés par la production d'IFN  $\gamma$  et d'interleukine-2 (IL-2) et vont détruire les cellules infectées. La réponse humorale est aussi présente avec l'apparition d'IgM puis d'IgG : 1 à 3 jours après l'exanthème a lieu la séroconversion. L'adsorption, la fusion et la pénétration du virus dans la cellule hôte se retrouve bloquée par les anticorps, qui interviennent aussi dans la destruction des cellules infectées par cytotoxicité.

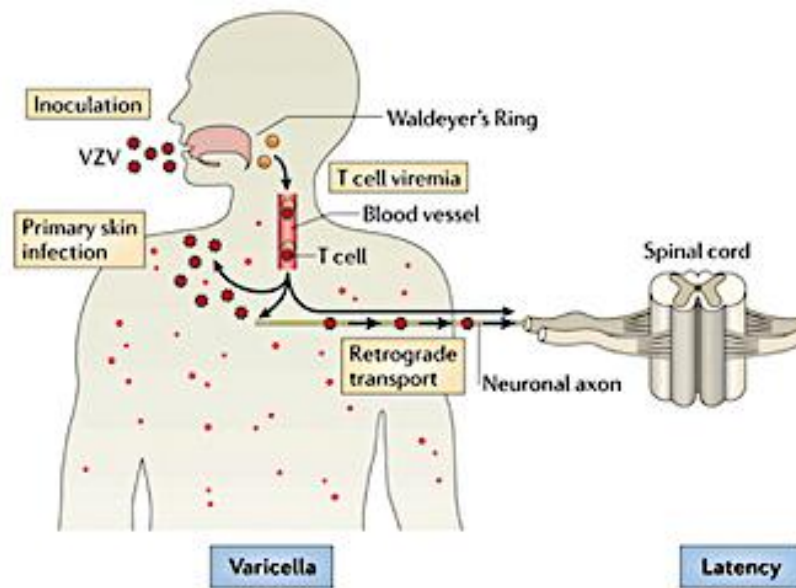


Figure 16 : Modèle du cycle de vie du virus varicelle-zona (VZV).

Le VZV infecte l'hôte humain lorsque les particules virales atteignent les sites d'entrée épithéliaux de la muqueuse. La réplication locale est suivie d'une propagation aux amygdales et à d'autres tissus lymphoïdes régionaux, où le VZV peut accéder aux cellules T. Les cellules T infectées transmettent ensuite le virus aux sites de réplication cutanés. Le VZV établit la latence dans les ganglions sensoriels après le transport dans les noyaux neuronaux le long des axones neuronaux ou par virémie.

En conclusion, au cours de la primo-infection, la réponse immunitaire initiale au VZV implique le système immunitaire inné, avec la libération de cytokines antivirales et l'activation des cellules NK. Elle est utilisée pour contrôler la réplication virale dans la muqueuse, ainsi que pour déclencher une immunité adaptative. L'immunité de la mémoire au VZV implique la persistance des cellules CD4 et CD8 spécifiques du VZV ainsi que d'IgG spécifiques du VZV. Cependant, c'est l'immunité à médiation cellulaire qui correspond le mieux à la gravité de la primo-infection. La réponse à médiation cellulaire est cruciale pour empêcher la réactivation du VZV latent résidant dans les cellules ganglionnaires. Cette immunité s'atténue naturellement avec le temps, et l'on pense que c'est la raison pour laquelle le zona frappe principalement les personnes âgées.

## **2. La latence**

La phase de latence fait suite à la guérison de la varicelle. Le virus utilise la voie nerveuse et/ou hématogène à l'aide des cellules qu'il a infectées et atteint les ganglions sensitifs des nerfs crâniens et rachidiens. C'est au niveau des ganglions trijumeaux, thoraciques et géniculés qu'il entre en latence.

Le virus est très abondant au niveau des vésicules cutanées (après la varicelle) et peut atteindre son site de latence par le flux axonal rétrograde (voie ascendante de l'axone) innervant le territoire atteint.

Durant la latence, l'ADN viral ne se réplique plus et son génome se trouve dans le noyau sous forme épisomique (il n'adopte plus une structure linéaire mais devient circulaire). L'expression des gènes se limite à quelques protéines.

Les neurones exprimant faiblement le CMH de classe I, le VZV établit sa latence dans ces « sites privilégiés » moins sensibles au système immunitaire de l'hôte rendant les antiviraux inactifs durant cette phase.

On ne perçoit plus de manifestation clinique.

L'immunité cellulaire semble être essentielle, et bien que des anticorps soient détectés à la suite de la primo-infection, le VZV peut se réactiver et induire un zona. (28) (29) (30)

### **3. La réactivation : Le zona**

Le zona est dû à la réactivation du virus. Les mécanismes restent encore méconnus. Cependant, ce phénomène semble survenir dans un contexte d'affaiblissement du patient lors situations pathologiques affectant le statut immunitaire. Les facteurs de risque incluent l'âge avancé, le dysfonctionnement immunitaire à médiation cellulaire, le diabète, le sexe féminin, la susceptibilité génétique, un traumatisme mécanique et le stress.

La réactivation du virus se fait par le biais du nerf sensitif, où le virus latent dans un ganglion rejoint l'épiderme : le virus va disséminer au niveau du ganglion provoquant une réaction inflammatoire associée à une destruction microgliale et neuronale (il va se produire une démyélinisation du nerf touché, ainsi que d'une dégénérescence morphologique des cellules neuronales), puis va migrer via l'axone jusqu'à atteindre la peau. Cette réaction est le berceau de l'éruption cutanée qui implique généralement un seul dermatome, avec une éruption maculaire érythémateuse localisée suivie de lésions vésiculaires qui s'ulcèrent, se cicatrisent et guérissent, correspondant au territoire d'innervation du ganglion à partir duquel le virus s'est réactivé.

Très souvent, le phénomène s'accompagne de douleurs appelée névralgies post-herpétiques qui peuvent persister durant de très longues périodes après la disparition des lésions cutanées.

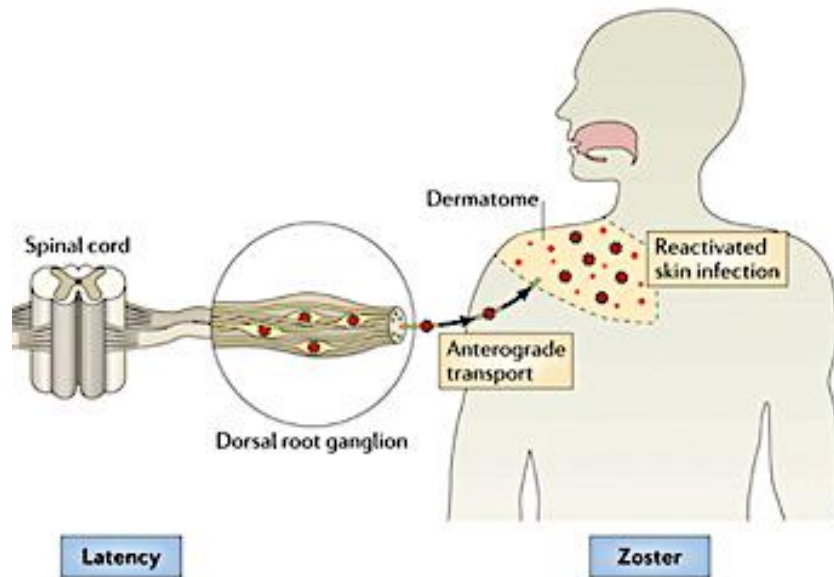


Figure 17 : Réactivation du VZV

La réactivation à partir de la latence permet à une seconde phase de réplication de se produire dans la peau, ce qui provoque généralement des lésions du dermatome innervés par le ganglion sensoriel affecté.

Le VZV ne se réactive généralement de manière symptomatique qu'une seule fois au cours de la vie et n'est pas contagieux sauf pour un sujet réceptif par l'intermédiaire des vésicules.

## **VII. Les complications du zona**

Les complications du zona sont plus fréquentes chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés. Le zona et ses complications peuvent avoir une incidence sur la qualité de vie du patient. Chez la plupart des patients, le sommeil et les activités sociales sont affectés.

### **1. Névralgie**

La névralgie post-zostérienne est la complication la plus courante du zona. Elle est définie comme une douleur qui persiste pendant au moins 3 mois après l'apparition de l'éruption cutanée. Trois théories ont été proposées pour expliquer la cause et la pathogenèse de la névralgie post-zostérienne :

-La première est que l'excitabilité des neurones ganglionnaires ou de la moelle épinière est altérée pendant la récupération.

-La seconde est qu'il existe une infection productive persistante au VZV dans les ganglions, une notion qui est étayée par une possible inflammation ganglionnaire chronique dans la névralgie post-zostérienne.

-La troisième théorie est que la névralgie post-zostérienne pourrait être due à l'expression génique et à la production de protéines sans réplication du virus mais avec perturbation de la physiologie neuronale.

Récemment, on a postulé que certaines souches de VZV produisaient des névralgies post-zostériennes en modifiant les canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant une excitabilité altérée. L'augmentation du courant sodique est associée à une douleur neuropathique. Les augmentations des courants de sodium induites par le VZV pourraient jouer un rôle dans ces névralgies.

Si cette complication est causée par la réplication persistante du VZV dans les neurones, un traitement antiviral peut en réduire la gravité. Le traitement avec des antiviraux oraux réduit la douleur associée au zona aigu. Cependant, ce traitement n'a pas réduit l'incidence, la gravité ou la durée de la douleur chronique chez les patients immunocompétents présentant une névralgie post-zostérienne.

## **2. Parésie de zona**

La parésie est une diminution du recrutement volontaire d'unités motrices sur un muscle agoniste lors de la contraction musculaire. Cette diminution est aggravée par le degré d'étirement du muscle antagoniste.

Les manifestations de la parésie du zona incluent la faiblesse du bras ou du diaphragme après le zona cervical, la faiblesse des jambes après le zona lombaire ou sacré et la rétention urinaire après le zona sacré. L'IRM révèle l'implication des racines dorsales et ventrales des nerfs rachidiens. Rarement, la parésie du zona cervical s'étend jusqu'au plexus brachial. Le pronostic varie, mais environ 50% des patients guérissent complètement.

### **3. Méningo-encéphalite à VZV**

L'infection aiguë au VZV peut se présenter sous la forme d'une méningite ou d'une méningo-encéphalite avec ou sans éruption cutanée. La détection de l'ADN et des anticorps du VZV dans le liquide céphalorachidien a permis de confirmer que le VZV est une cause de méningite aseptique, de méningoradiculite et de cérébellite.

### **4. Vasculopathie VZV**

Une complication grave de la réactivation du VZV est l'infection des artères cérébrales (vasculopathie du VZV), qui provoque un AVC ischémique et hémorragique.

Son incidence demeure inconnue. Chez les enfants, jusqu'à un tiers des artériopathies ischémiques sont associées à la varicelle. Chez les adultes, le risque d'accident vasculaire cérébral est augmenté de 30% dans l'année qui suit le zona et de 4,5 fois si le zona siège dans la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Le VZV réactivé dans le nerf trijumeau peut se déplacer vers le visage via les nerfs sensoriels ophtalmiques et vers l'artère carotide interne et ses branches intracrâniennes via des fibres afférentes. Par la suite, le virus établit l'infection dans la paroi artérielle, ce qui entraîne une inflammation, un affaiblissement artériel, la formation d'un anévrisme, une occlusion et un accident vasculaire cérébral. Les artères cérébrales infectées contiennent des cellules géantes multinucléées, des inclusions de Cowdry A (accumulations d'ADN viral et de protéines dans le noyau de la cellule) et des particules d'herpèsvirus, ainsi que de l'ADN et des antigènes du VZV.

La vasculopathie causée par le VZV se caractérise par des maux de tête, des changements d'état mental et des déficits neurologiques focaux. L'IRM cérébrale révèle fréquemment des lésions aux jonctions de la matière grise et blanche. L'angiographie révèle chez plus des deux tiers des patients une sténose et une occlusion artérielle focale, un anévrisme ou une hémorragie.

### **5. VZV et artérite à cellules géantes**

L'un des développements récents les plus intéressants est la détection de l'antigène du VZV, de l'ADN du VZV et des particules virales dans les artères temporales de patients atteints d'artérite à cellules géantes (vasculopathie inflammatoire impliquant le plus souvent les artères temporales).

L'analyse des biopsies de l'artère temporale chez des sujets sains âgés de plus de 50 ans et des patients atteints d'artérite a révélé la présence d'antigènes du VZV dans les artères temporales de

61 patients sur 82 (74%) atteints d'artérite, contre 1 sur 13 (8%) dans les artères temporales normales. Cette découverte, si elle est confirmée, suggère que le traitement antiviral pourrait conférer des avantages supplémentaires aux corticostéroïdes chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes.

## **6. Maladies oculaires induites par le VZV**

Le VZV peut provoquer une kératite stromale avec anesthésie de la cornée, nécrose rétinienne aiguë et nécrose progressive de la rétine, en particulier chez les sujets immunodéprimés.

Les patients se plaignent de douleurs aux yeux et de perte de vision. Des hémorragies rétiniennes et un blanchiment avec une atteinte maculaire bilatérale peuvent survenir. Le zona, la méningite aseptique, la vascularite ou la myélite peuvent précéder la nécrose rétinienne. Comme pour les maladies neurologiques, les troubles oculaires associés au VZV peuvent également survenir sans éruption cutanée.

## 2ème PARTIE: Les traitements du zona et des douleurs post-zostériennes

Dans le traitement du zona, on cherche à diminuer la douleur, induire une guérison rapide et éviter les complications. La thérapie antivirale est utilisée pour le traitement du zona dès qu'un diagnostic est posé, elle réduit le risque de névralgie post-herpétique. Les corticostéroïdes peuvent aider à contrôler la douleur et les éruptions.

Les objectifs thérapeutiques dans le traitement du zona vont être :

- 1) accélérer la cicatrisation des lésions cutanées.
- 2) contrôler la douleur associée à la névrite aiguë.
- 3) réduire l'incidence des complications.

La prescription d'un antiviral, dans les 72 premières heures, permet généralement d'accélérer la cicatrisation, de réduire la sévérité de l'éruption et la survenue des complications.

Les trois antiviraux disponibles ont démontré leur efficacité chez les sujets immunocompétents âgés de plus de 50 ans. Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, est la molécule recommandée. Comparé aux autres antiviraux, il a été associé à une diminution significative de la durée de la névrite aiguë et des douleurs post-zostériennes lorsqu'elles surviennent, ainsi qu'à une meilleure observance.(63)

Plusieurs travaux ont démontré l'efficacité des antiviraux systémiques sur la réduction de la durée et de l'incidence des douleurs aiguës et chroniques. (63)

Les antiviraux doivent être administrés par voie orale dans les 72 premières heures de l'éruption ; les formes intraveineuses n'ont pas montré de supériorité. Au-delà de ce délai, l'utilité clinique des traitements n'a pas été démontrée mais peut être considérée notamment en présence de nouvelles lésions vésiculaires.



En l'absence d'étude spécifique chez la personne âgée et l'insuffisant rénal, la précaution de prescription, en raison du risque de néphrotoxicité, est l'adaptation de la dose à la clairance de la créatinine. (31)

## I. Schéma thérapeutique

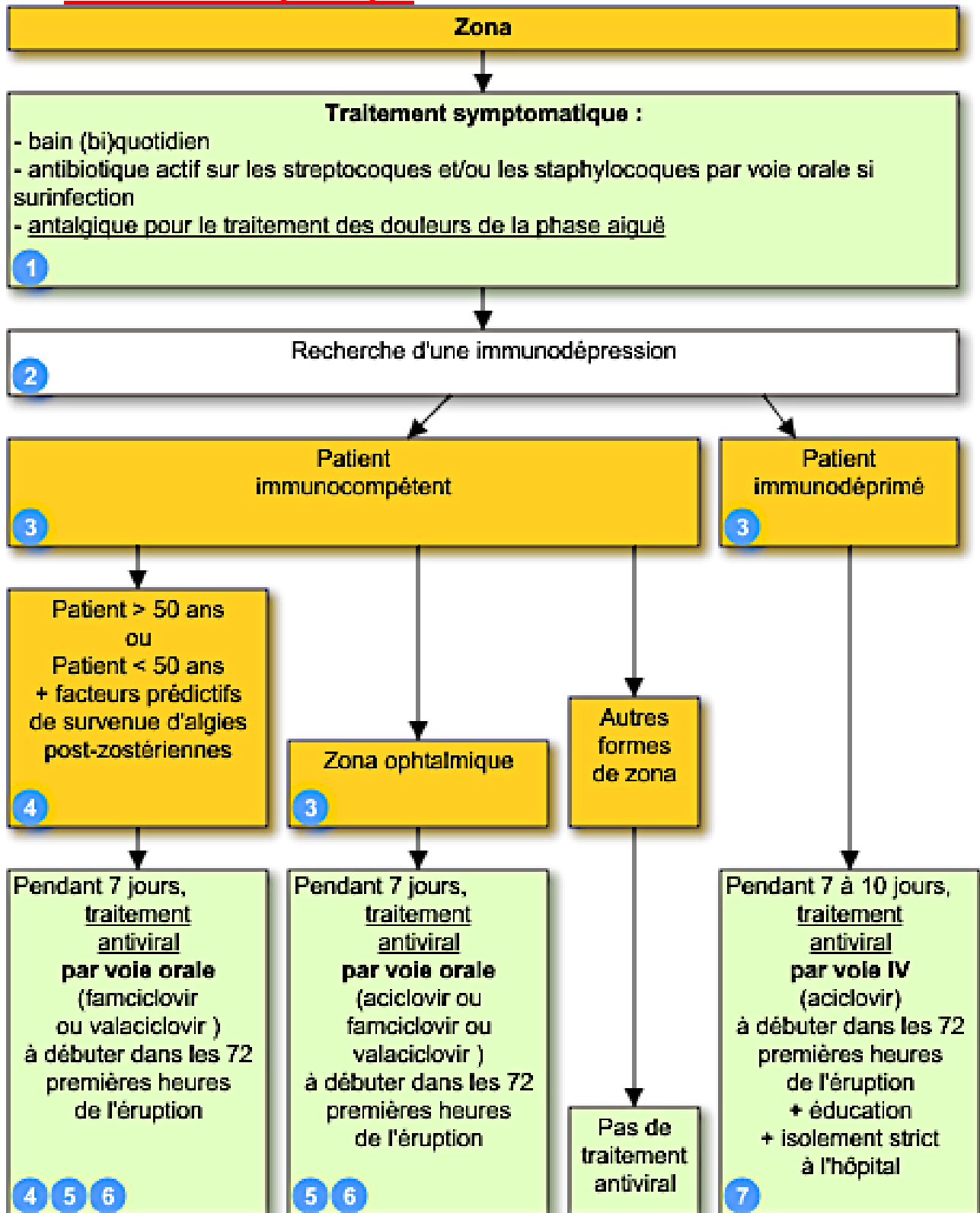


Figure 18 : Arbre décisionnel dans la thérapie du Zona

## **1** Traitement symptomatique

Bain ou douche (qui éviterait la macération) doivent être pratiqués avec un savon ou une base lavante sans antiseptique.

Les traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux n'ont pas d'indication.

Traitement des douleurs de la phase aiguë (< 1 mois après l'éruption) : les antalgiques de palier II (paracétamol+codéine) sont le plus souvent suffisants. L'association à l'amitriptyline (25 mg par jour) augmenterait l'effet antalgique. Si les douleurs résistent, la morphine est parfois proposée.

## **2** Recherche d'une immunodépression

Elle doit être systématique. Chez l'adulte jeune, une sérologie VIH doit être proposée.

## **3** Examen ophtalmologique

Il est systématique si le zona intéresse l'aile du nez, en cas d'œdème palpébral gênant l'ouverture palpébrale, de baisse de l'acuité visuelle, d'hyperhémie conjonctivale et chez l'immunodéprimé.

## **4** Algies postzostériennes

Les facteurs prédictifs de la survenue de douleurs post-zostériennes sont l'âge supérieur à 50 ans, la gravité de l'éruption, l'intensité des douleurs de la phase éruptive, la présence de prodromes algiques plusieurs jours avant la phase éruptive. Un traitement antiviral per os vise à prévenir la survenue de douleurs post-zostériennes.

## **5** Corticothérapie

Les corticoïdes locaux sont limités au traitement des complications ophtalmologiques : kératites immunologiques et uvéites antérieures.

La corticothérapie générale est déconseillée dans la phase aiguë de douleurs post-zostériennes et n'a pas démontré son efficacité en prévention des douleurs post-zostériennes.

## **6** Traitement antiviral chez l'immunocompétent

Le traitement oral est à débiter dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption, en prévention des algies post-zostériennes chez les sujets à risque (famciclovir 500 mg 3 fois par jour ou valaciclovir 1 g 3 fois par jour) ou en prévention des complications oculaires en cas de zona ophtalmique (aciclovir 800 mg 5 fois par jour ou famciclovir 500 mg 3 fois par jour ou valaciclovir 1 g 3 fois par jour).

## Traitement antiviral chez l'immunodéprimé

A débiter par IV le plus tôt possible (avant 72 heures) : aciclovir 10 mg/kg toutes les 8 heures, pendant 7 à 10 jours. (32) (33)

## II. Les traitements antiviraux

### 1. L'aciclovir

#### a) Structure

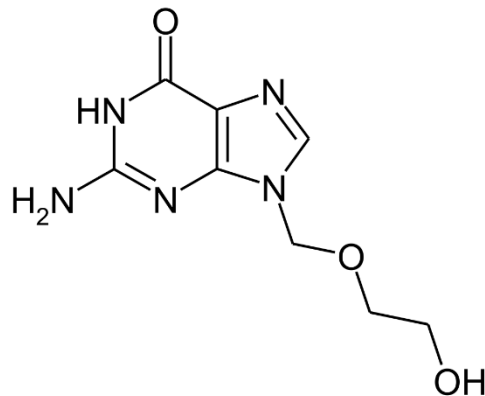


Figure 19 : Structure chimique de l'aciclovir (  $C_8H_{11}N_5O_3$  )

L'aciclovir ou 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl)guanine, commercialisé sous le nom de Zovirax® est un analogue structural de la guanosine. Il s'agit d'un nucléoside artificiel où le pentose (en bleu) de la guanosine a été remplacé par une chaîne acyclique, hydrocarburée linéaire (en rose).

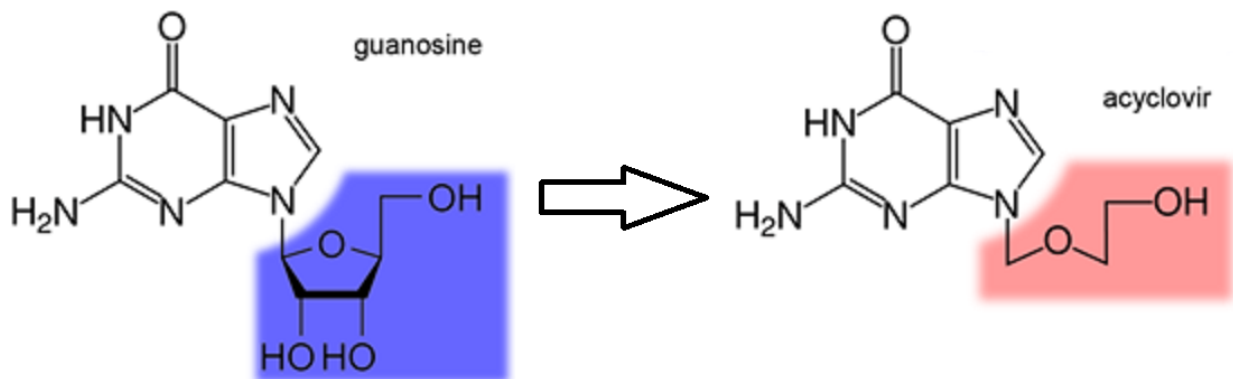


Figure 20 : Analogie structurale entre l'aciclovir et la guanosine

L'aciclovir se compose donc d'une base purique : la guanine dans laquelle a été substituée une chaîne hydrocarbonée dotée d'une fonction alcool primaire terminale et d'une fonction éther intracaténaire.

### b) Indication pour le VZV (34)

L'aciclovir est indiqué dans les infections à Herpes Virus Simplex et VZV :

- Traitement de la primo-infection et des récurrences de l'herpès génital ou cutanéomuqueux
- Infections herpétiques oculaires
- Prévention des récurrences à HSV si au moins 6 récurrences/an
- Prévention de l'infection à HSV chez l'immunodéprimé
- Prévention des douleurs du zona et des complications oculaires du zona ophtalmique

La forme IV s'utilise pour :

- Méningo-encéphalite herpétique
- Herpès néonatal
- Infection à HSV et VZV chez l'immunodéprimé
- Prophylaxie du CMV chez le greffé de moelle osseuse

Il peut être administré :

- per os (comprimés ou solution buvable : dose de 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours)
- par voie intraveineuse (poudre pour solution pour perfusion IV : 10 mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte et 250 à 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures chez l'enfant pendant 7 à 10 jours)
- par voie locale (pommade ophtalmique, dans le zona ophtalmique, à appliquer pendant 5 jours, hors AMM).

Le choix de la voie d'administration va dépendre de la localisation et de la sévérité de l'infection.

(35)

### c) Mécanisme d'action

Pour être actif sur le virus, la molécule d'aciclovir doit subir une tri-phosphorylation intracellulaire sous l'influence de différentes kinases, l'amenant à l'aciclovir triphosphate. Ceci lui permet d'inhiber de façon compétitive et spécifique la synthèse de l'ADN viral.

La première phosphorylation transforme l'aciclovir en forme monophosphate. Cette action est dépendante de la thymidine kinase virale et spécifique des HSV 1, 2 et du VZV.

Les seconde et troisième phosphorylations se font à l'aide de kinases cellulaires aboutissant à la molécule finale l'aciclovir triphosphate. Celle-ci possède une analogie structurale avec les nucléosides naturels physiologiques : 2'-désoxyguanosine triphosphate et joue un rôle de faux substrat de l'ADN polymérase virale.

L'aciclovir va donc être incorporé lors de l'élongation de l'ADN viral, de plus l'absence du radical 3'OH qui est nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléoside va interrompre l'élongation pour stopper la réplication virale par blocage de la synthèse d'ADN. (35) (36)

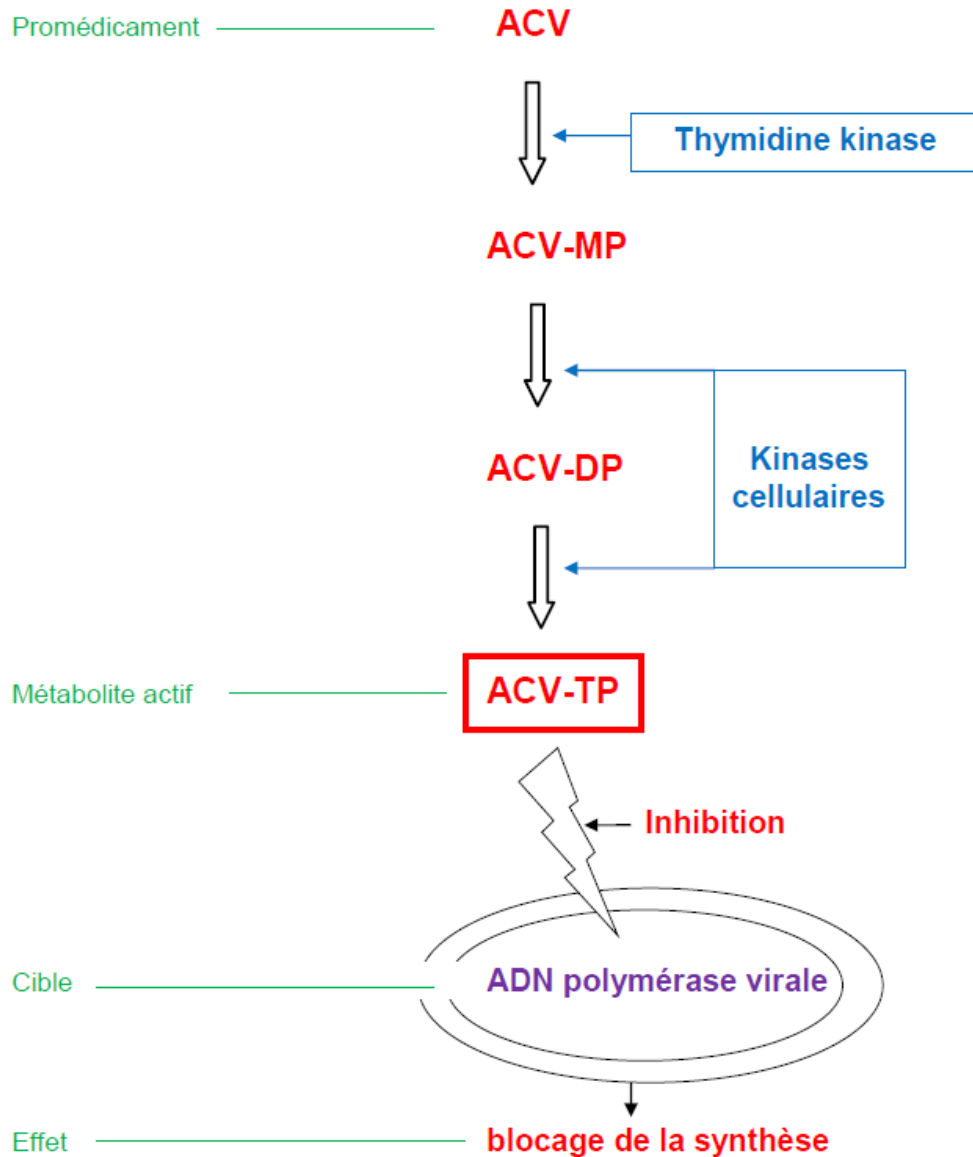


Figure 21 : Mécanisme d'action de l'aciclovir

L'aciclovir triphosphate diminue la production de désoxyribonucléotides et inhibe l'ADN polymérase virale avec 100 fois plus d'affinité qu'avec la polymérase cellulaire.

Il ne peut être formé que dans une cellule infectée pourvue en kinase virale spécifique ce qui engendre peu d'effets indésirables et un risque de résistance par mutation de la thymidine kinase virale en une thymidine kinase plus sélective.

## d) Pharmacocinétique

La pharmacocinétique correspond au devenir du médicament dans l'organisme, en passant par les 4 étapes primordiales : Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination.

Ces études permettent d'adapter au mieux la voie d'administration ainsi que la posologie.

L'aciclovir n'est que partiellement absorbé par l'intestin conduisant à une faible biodisponibilité per os d'environ 10% et diminuée par l'alimentation. Le valaciclovir a été conçu pour améliorer cette biodisponibilité.

L'aciclovir diffuse rapidement dans les tissus et notamment dans le cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique. Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50% des concentrations plasmatiques.

La concentration plasmatique maximale est obtenue en une ou 2 heures. Seulement 30% est fixé aux protéines du plasma sanguin (haute distribution plasmatique). Des interactions médicamenteuses impliquant un déplacement de l'aciclovir de ses sites de liaison ne sont pas attendues.

L'aciclovir est peu métabolisé, le métabolite principal est la 9-(carboxyméthoxyméthyl) guanine, qui possède de faibles propriétés antivirales.

Chez l'adulte, l'aciclovir présente une demi-vie plasmatique après administration IV d'environ 3 heures.

L'élimination se fait majoritairement par voie rénale, la sécrétion tubulaire ainsi que la filtration glomérulaire y contribuent (cela s'explique par une clairance rénale de l'aciclovir supérieure à celle de la créatinine). Le principal métabolite de l'ACV, vu précédemment, représente 10 à 15% de la dose administrée retrouvée dans les urines. On distingue 85% de l'ACV éliminé sous forme inchangée.



Lorsque l'ACV est utilisé localement sous forme de pommade, on ne retrouve pas de passage systémique. (34)

### e) Effets indésirables

La molécule est bien tolérée du fait qu'elle n'est active que sur les cellules infectées par le virus VZV mais présente néanmoins quelques effets secondaires.

On retrouve parmi ces effets indésirables, des démangeaisons, des éruptions cutanées bénignes régressant à l'arrêt du traitement, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) mais aussi des troubles au niveau hépatique avec des élévations réversibles des enzymes sériques ainsi que de la bilirubine. Peuvent apparaître des céphalées et des sensations d'ivresse.

D'autres troubles nerveux comme la confusion, l'agitation, les tremblements, les convulsions et les hallucinations ont été plus rarement signalés, le plus souvent chez des personnes âgées ou des insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée.

La voie intraveineuse peut induire des lésions cutanées inflammatoires au point d'injection.

Quelques troubles rénaux ont été décrits, provoqués en grande partie par des surdosages, de la déshydratation, une injection trop rapide ou des associations avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement par aciclovir et par des apports hydriques.

La crème peut induire des picotements et une sécheresse cutanée. (34)

### f) Contre-indications

L'aciclovir est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité et chez les enfants de moins de 6 ans. Il n'est pas recommandé de prendre le traitement lors de l'allaitement, le rapport bénéfice/risque est à évaluer avec le médecin prescripteur.

Lors de l'administration en IV, il est recommandé d'adapter les posologies chez l'insuffisant rénalet d'injecter par pompe ou perfusion en 1 heure minimum à cause du risque d'incidents rénaux avec hyperurémie et hypercréatinémie, surtout en cas d'IV trop rapide. (36) (37)

### g) Résistance virale

La résistance virale du VZV face à la molécule d'ACV reste exceptionnelle. Cette résistance virale peut néanmoins se trouver dans de très rares cas de patients séropositifs au VIH, ceux souffrant d'une immunodépression sévère. Actuellement, seulement une quarantaine de souches résistantes ont été isolées.

L'émergence de souches résistantes à l'aciclovir semble être favorisée par un traitement intermittent ou d'entretien à l'antiviral à des posologies en dessous des posologies optimales : c'est-à-dire deux comprimés de 500 mg cinq fois par jour. (38)

## 2. Le Valaciclovir

La molécule de valaciclovir fut développée au cours des année 1990 par le laboratoire pharmaceutique Burroughs-Wellcome (devenu GSK) dans le but d'améliorer le traitement au VZV.

### a) Structure

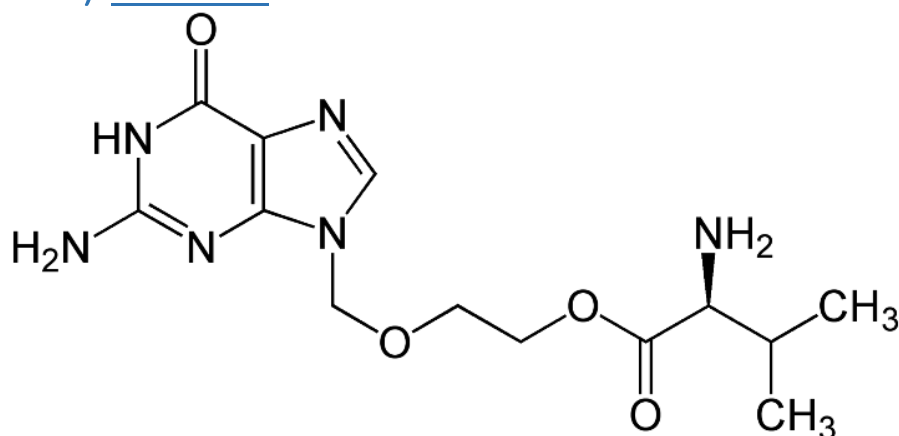


Figure 22 :Structure chimique du valaciclovir ou Zelitrex<sup>®</sup>

Le valaciclovir est un ester formé de l'aciclovir et de la L-valine. L'estérification offre un potentiel semblable mais a des propriétés pharmacocinétiques plus favorables dont la fréquence d'administration (le valaciclovir est administré deux fois par jour en cas d'herpès génital alors que l'aciclovir doit être pris cinq fois par jour) ainsi que l'augmentation de la biodisponibilité de près de 4 fois plus, soit 54 % pour le valaciclovir.

Voici la réaction d'estérification de l'ACV afin d'obtenir la formation du Valaciclovir :

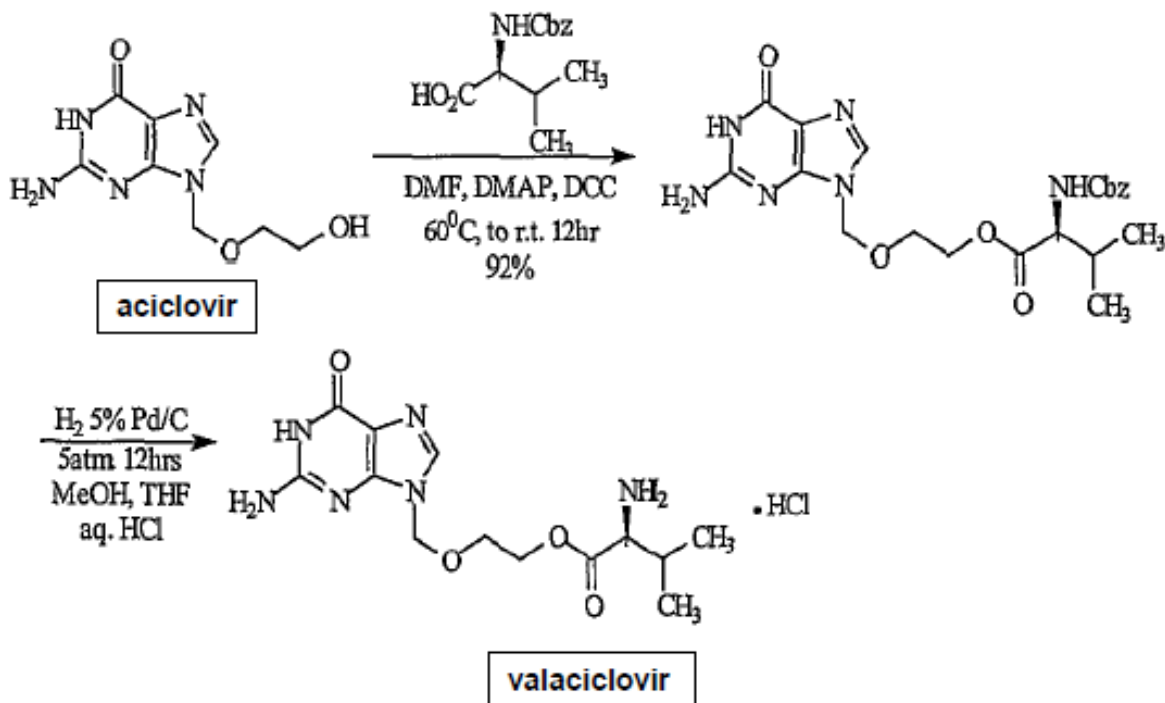


Figure 23 : réaction d'estérification de l'aciclovir

## b) Indication

Le valaciclovir possède les mêmes indications que l'ACV mais son effet est supérieur dans le traitement du Zona. (Sa grande biodisponibilité lui confère une sensibilité près de 20 fois supérieure).

Le valaciclovir (comprimés) s'administre à la dose de 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours.

### c) Mécanisme d'action

Le valaciclovir par l'action d'estérases au niveau intestinal et hépatique va être hydrolysé en aciclovir et L-Valine avant de suivre le même métabolisme que l'aciclovir.

Le traitement doit être instauré le plus précocement possible, dans les 72 heures après le début des éruptions pour raccourcir la durée des douleurs, de l'éruption et diminuer l'incidence. (33)

### d) Pharmacocinétique

Le valaciclovir est une prodrogue de l'ACV, sa biodisponibilité est 3.3 à 5.5 fois supérieur à celle de l'ACV, de l'ordre de 54% et n'est pas diminuée par l'alimentation.

Après l'administration par voie orale, le valaciclovir est bien absorbé, rapidement, presque entièrement métabolisé en ACV et L-valine par une enzyme du foie (l'hydrolase valaciclovir).

Les concentrations plasmatiques maximales de valaciclovir non métabolisé ne représentent que 4% de celles de l'ACV et sont atteintes dans un délai de 30 à 100 minutes.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est très faible, de l'ordre de 15%.

Il est principalement éliminé dans les urines sous forme d'ACV et de son métabolite alors que seulement 1% sera éliminé sous forme inchangée. (34)

### e) Effets indésirables

Chez les patients à risque de déshydratation et les personnes âgées, il est recommandé de surveiller les apports hydriques.

De même, chez les insuffisants rénaux et sujets âgés, la dose sera diminuée en raison de l'élimination du produit par voie rénale pouvant provoquer des effets indésirables.

Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance accrue.

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. (39)

## f) Contre-indications

Ce sont les mêmes que pour l'ACV. (34)

## g) Résistance virale

La résistance à l'ACV est due à un phénotype déficient en thymidine kinase.

Une sensibilité diminuée à la molécule liée provoque des changements au niveau de la thymidine kinase virale ou sur l'ADN polymérase viral qui ont été décrits.

Une surveillance d'isolats cliniques d'HSV et de VZV issus de patients recevant de l'ACV a montré que l'existence de virus à sensibilité diminuée à l'ACV est très rare chez l'immunocompétent et occasionnelle chez les patients sévèrement immunodéprimés. (34)

### 3. Le Famciclovir

#### a) Structure

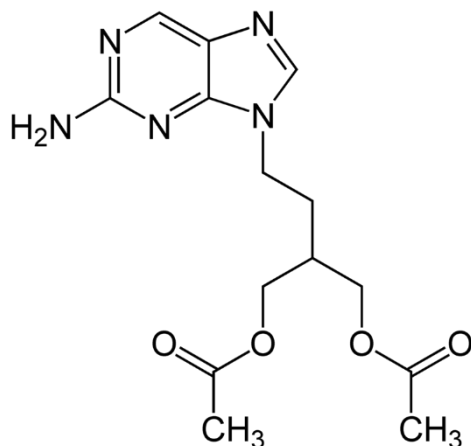


Figure 24 : Structure chimique de la molécule de Famciclovir ou Oravir (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)

Il s'agit de la prodrogue du penciclovir, qui est un analogue structural de l'ACV.

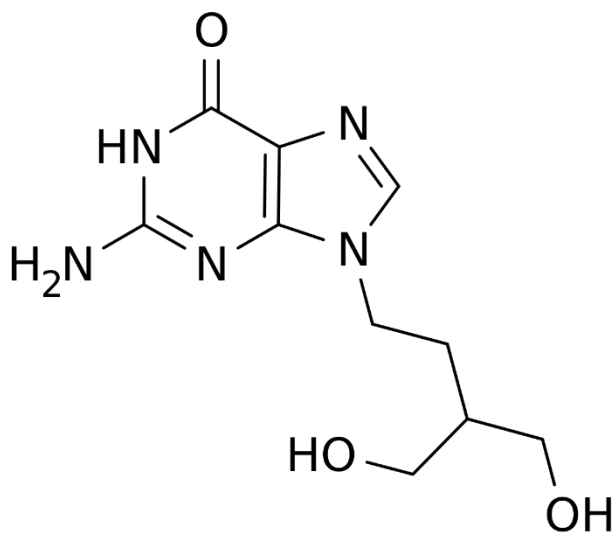


Figure 25 : Structure chimique de la molécule de penciclovir

Le famciclovir est un dérivé désoxygéné en 6 de la guanine et contient une chaîne ramifiée pentacarbonée en position 9 sur l'azote. Il possède également deux groupements alcools terminaux protégés par une forme acétylée située sur la chaîne carbonée.

## b) Indication

Le FCV est indiqué pour le traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient immunocompétent. La posologie recommandée est de 500 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours. Comme les molécules vues précédemment, le traitement doit être amorcé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption.

Il est également indiqué chez le patient immunodéprimé avec une posologie de 500 mg, 3 fois par jour mais pour une durée de sept jours.

Il peut aussi être prescrit pour traiter des récurrences d'herpès génital chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé.

Le famciclovir (comprimés) à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours. (34)

## c) Mécanisme d'action

Le FCV est rapidement métabolisé in vivo en penciclovir, qui a une activité antivirale sélective et puissante sur le VZV et d'autres herpèsvirus humains. Dans les cellules infectées, le penciclovir est phosphorylé par la thymidine kinase pour obtenir un dérivé monophosphaté, qui sera lui-même transformé en penciclovir triphosphate actif par des kinases cellulaires.

Ce dérivé triphosphaté inhibe de façon compétitive l'ADN polymérase en remplaçant le désoxyguanosine-triphosphate dans la chaîne de l'ADN viral et par conséquent bloque la réplication virale.

L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, limite le degré de propagation et de gravité de la maladie et, par conséquent, favorise la guérison. De plus, le penciclovir-triphosphate persiste jusqu'à 10h dans les cellules infectées de virus.

Les concentrations en molécule active sont à peine détectables dans les cellules non infectées, ce qui rarifie le risque d'effets indésirables. (34)

#### d) Pharmacocinétique

Une fois administré par voie orale, le FCV est absorbé rapidement et de façon importante puis est transformé en penciclovir dont la biodisponibilité est d'environ 77%.

La concentration plasmatique maximale est atteinte 45 minutes après l'administration. La molécule ne présente pas d'accumulation après des prises répétées.

La prise alimentaire n'apporte aucune modification.

La demi-vie de la forme active du FCV est estimée entre 9 et 14 heures, ce qui est nettement supérieur à celle de l'ACV et du valaciclovir.

Le penciclovir est faiblement lié aux protéines plasmatiques : moins de 20%.

Le FCV est principalement éliminé sous forme de penciclovir et de son précurseur, le 6-désoxypenciclovir (qui n'exerce aucune activité antivirale), dans les urines par sécrétion tubulaire. Aucune trace sous forme inchangée n'a été détecté dans les urines, en raison de son important métabolisme de premier passage. (36)

#### e) Effets indésirables

Lors des études cliniques, des céphalées et nausées ont été rapportées. Elles ont généralement été d'intensité légère à modérée et leur incidence est similaire à celle observée chez les patients recevant un placebo.

On retrouve également des affections hématologiques et du système lymphatique, des vomissements, vertiges, douleur abdominale, diarrhée, des anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que des rashes et prurits. (39)



## f) Contre-indication

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

## g) Résistance

Comme pour l'ACV, la résistance au FCV est associée à des mutations, notamment du gène de la thymidine kinase ou du gène de l'ADN polymérase. La plupart des isolats cliniques des virus HSV et VZV résistants à l'ACV le sont également au FCV, mais la résistance croisée n'est pas universelle.

Les résultats de 11 études internationales impliquant le penciclovir (formes topique ou intraveineuse) ou le famciclovir chez des patients immunocompétents ou immunodéprimés, incluant des études avec le famciclovir allant jusqu'à 12 mois de traitement, ont mis en évidence une fréquence faible d'isolats résistants au penciclovir : 0,2 % (2/913) des patients immunocompétents et 2,1 % (6/288) des patients immunodéprimés. Les isolats résistants ont été retrouvés pour la plupart en début de traitement ou dans le groupe placebo, avec des résistances observées pendant ou après le traitement avec le famciclovir ou le penciclovir chez deux patients immunodéprimés seulement. (40)

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.

Les indications des traitements contre le Zona peuvent être résumés dans le tableau suivant :

<b>Zona**</b>	Sujets immunocompétents	Zona ophtalmique	Valaciclovir - 1000 mg, 3/j – 7 jours
			Aciclovir PO - 800 mg, 5/j – 7 à 10 jours
	Sujets immunodéprimés*	Prévention des algies post-zostériennes chez les sujets de plus de 50 ans	Famciclovir - 500 mg, 3/j – 7 jours
			Valaciclovir - 1000 mg, 3/j – 7 jours
	Adulte	Aciclovir IV - 10 mg/kg/8h – 7 à 10 jours	
	Enfant	500 mg/m <sup>2</sup> /8h – 7 à 10 jours	

\* Posologies à adapter en cas de complications neurologiques centrales

\*\* Traitement devant être débuté dans les 48 à 72 heures post-éruption

Tableau 3 : Indications des traitements contre le Zona (35)(41)(42)

### III. Les alternatives aux résistances

Ces alternatives ne sont pas disponibles en officine mais uniquement en ambulatoire.

#### 1. Le Ganciclovir

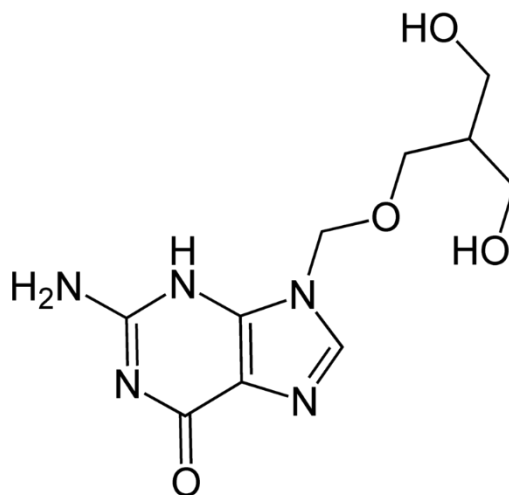


Figure 26 : Structure chimique du Ganciclovir ou C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Le Ganciclovir ou DHPMG (dihydroxy-propoxyméthyl-guanosine), commercialisé sous le nom de Cymevan<sup>®</sup> est un analogue de la guanosine à cycle osidique ouvert dérivé du glycérol.

Cet antiviral est principalement actif sur le cytomégalo virus, lors d'infections sévères mettant en jeu la vision ou la vie du patient ayant un déficit sévère de l'immunité cellulaire. Il est aussi indiqué dans les infections aux virus herpétiques résistants par mutation de la thymidine kinase.

Similairement aux autres antiviraux, pour être actif, il nécessite une tri-phosphorylation intracellulaire dont la première peut être réalisée par :

- La thymidine kinase virale pour les HSV et VZV
- La phosphotransférase virale pour le CMV
- La thymidine kinase cellulaire

Le ganciclovir-triphosphate peut donc être formé dans toutes les cellules de l'organisme, il s'agit d'une activation non spécifique à la différence des 3 antiviraux vus précédemment.

Une fois activé, il diminue la production de désoxyribonucléotides et inhibe l'ADN polymérase virale en s'y incorporant. En revanche à l'arrêt du contact avec le virus, le blocage est levé.

Le mécanisme d'action étant fortement similaire avec celui de l'ACV, des résistances croisées peuvent apparaître, en particulier par mutation de la thymidine kinase ou de l'ADN polymérase.

Le ganciclovir possède une biodisponibilité orale d'environ 5% qui est augmentée par l'alimentation.

La molécule passe dans le LCR, la barrière foeto-placentaire (BFP) et dans le lait.

L'élimination est principalement urinaire, à 90% sous forme inchangée, il est recommandé d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine.

A cause de sa non spécificité, des effets indésirables sont plus présents :

- Toxicité hématologique centrale avec une contre-indication si le nombre de PNN est inférieur à 0,5 G/L et en présence de thrombopénie inférieure à 25 G/L.
- Troubles neuropsychiques : convulsions et tremblements.
- Tératogène et mutagène chez la femme enceinte.

Au vu de ses effets indésirables et des résistances possibles, la molécule de ganciclovir ne semble pas être la meilleure molécule pouvant être utilisée en alternative à la molécule de référence : l'ACV lors des infections au VZV.

## 2. Le foscarnet

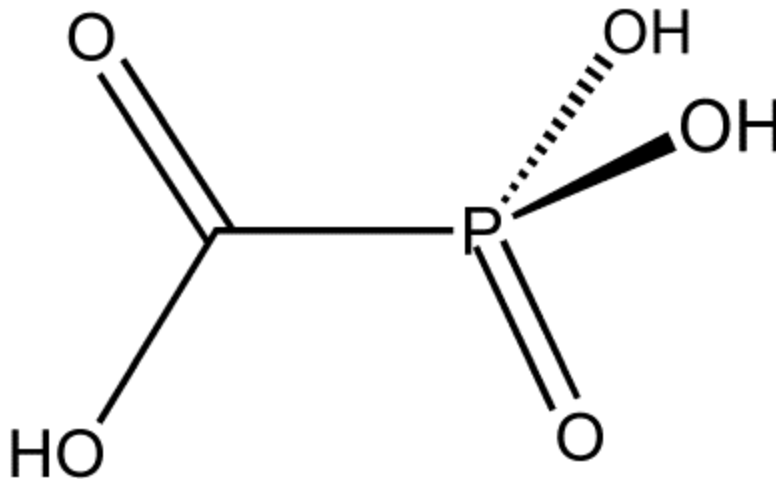


Figure 27 : Structure chimique du foscarnet ou  $\text{CH}_3\text{O}_5\text{P}$

Le foscarnet ou acide phosphonoformique est commercialisé par AstraZeneca sous le nom de Foscavir<sup>®</sup>.

C'est un analogue du pyrophosphate actif sur le VZV, le CMV et HSV.

Contrairement à l'ACV, il inhibe sélectivement le site de liaison au pyrophosphate sur l'ADN polymérase virale à des concentrations qui n'affectent pas l'ADN polymérase cellulaire.

Le foscarnet n'est pas activé par la thymidine kinase virale, il est donc actif sur les virus ayant muté leur thymidine kinase, devant alors résistants à l'ACV ou au ganciclovir.

Cependant, certains mutants résistants à l'ACV ou au ganciclovir grâce à une altération de l'ADN polymérase virale peuvent aussi être résistants au foscarnet.

La biodisponibilité orale est nulle, on l'utilise exclusivement par voie IV sous forme sodique hexahydratée.

Le foscarnet n'est pas métabolisé dans l'organisme et diffuse dans les tissus avec une demi-vie de distribution qui est de l'ordre de 2 à 4 heures. La molécule passe la BFP et dans le lait.

La molécule est fortement fixée au niveau de l'os et faiblement liée aux protéines plasmatiques : moins de 20%.

L'élimination est principalement rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

On retrouve parmi ses effets indésirables :

- Néphrotoxicité avec une insuffisance rénale aigue réversible
- Troubles électrolytiques par chélation : hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie
- Troubles digestifs
- Ulcérations génitales réversibles possibles en cas de fortes concentrations urinaires

L'utilisation est contre indiquée lors d'une hypersensibilité à la molécule active ou aux excipients et déconseillée au cours de la grossesse et de l'allaitement.

La néphrotoxicité nécessite une surveillance permanente de la fonction rénale et peut induire des adaptations posologiques.

Cette molécule est intéressante en alternative lors de résistance à l'ACV mais possède malgré tout de nombreux effets indésirables qui la placent en médicament de dernier recours.

Des 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 médicaments utilisés sont encore limités et la seule molécule réellement disponible reste celle de référence : l'aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir. (37)

## IV. Les traitements antalgiques

Si la première mesure thérapeutique à prendre est l'initiation d'un antiviral dans les 72 premières heures, les molécules actuellement disponibles ont une efficacité encore trop limitée pour réduire l'intensité et la durée des douleurs post-zostériennes. Ainsi, des combinaisons de divers analgésiques sont le plus souvent nécessaires. (33)

### 1. Le paracétamol

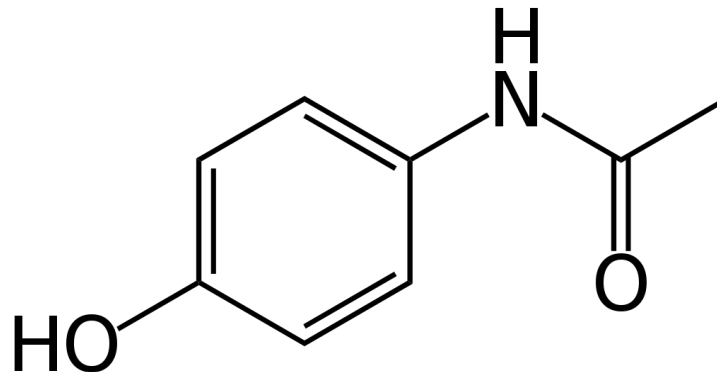


Figure 28 : Structure chimique du paracétamol

Le paracétamol, connu sous les spécialités : Doliprane<sup>®</sup>, Dafalgan<sup>®</sup> ou Efferalgan<sup>®</sup> en France, appartient à la famille des paraminophénols.

C'est un composé chimique utilisé comme antalgique dans les douleurs d'intensité faible à modérée seul ou en association avec d'autres analgésiques, notamment opioïdes et comme antipyrétique.

Il a un mécanisme d'action central et périphérique qui reste encore mal connu. On l'utilise chez l'adulte avec une posologie d'1g par prise ou 4g par 24 heures avec un intervalle de 4 à 6 heures entre chaque prise et chez l'enfant : 60 mg/kg/j.

Cette molécule a une bonne biodisponibilité, une liaison aux protéines plasmatiques faible (10%), le pic plasmatique est atteint environ 1 heure après l'administration et sa demi-vie est de 4 heures. La métabolisation se fait en deux étapes :

- Réaction de phase 2 : glucuro ou sulfoconjugués éliminés par voie rénale
- Réaction de phase 1 : formation par le CYP2E1 du NAPQI, qui est le métabolite toxique, conjugué au glutathion et qui sera éliminé sous forme d'acide mercapturique.

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé car bien toléré, le principal effet indésirable est la cytolyse hépatique qui apparaît surtout en cas de surdosage, d'alcoolisme ou d'atteinte hépatique pré-existante. (41)

## 2. L'ibuprofène

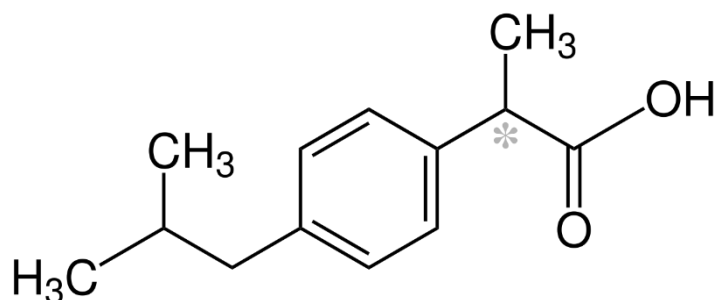


Figure 29 : Structure chimique de l'énantiomère R de l'ibuprofène

L'ibuprofène est un AINS arylcarboxylique (acide arylpropionique), antalgique de palier I (douleur d'intensité faible à modérée), antiagrégant plaquettaire et antipyrétique commercialisé sous les spécialités : Spifen<sup>®</sup>, Brufen<sup>®</sup>, Nurofen<sup>®</sup> et Advil<sup>®</sup>.

Il tire son activité de l'inhibition de la COX-1 (qui sera responsable de la majorité des effets indésirables) et de la COX-2, qui produit les prostaglandines pro-inflammatoires.

L'ibuprofène est rapidement absorbé et de façon complète, il se lie fortement aux protéines plasmatiques, est métabolisé par le foie et éliminé dans les urines.

La posologie recommandée pour un adulte est de 400 mg par prise, 3 fois par jours avec un intervalle de 4 à 6 heures entre chaque prise. Il peut être utilisé seul ou associé avec de la codéine ou en alternance avec du paracétamol.

Les principaux effets indésirables recensés sont : (41)

- Troubles digestifs : gastrite, stomatite voire ulcération due à la diminution de la PGE1 cytoprotectrice
- Bronchospasme par l'augmentation des leucotriènes
- IRA fonctionnelle par la diminution des prostaglandines vasodilatatrices
- Neurotoxicité : céphalée, vertiges, ototoxicité et troubles visuels
- Risque infectieux par diminution des prostaglandines nécessaires à la migration des macrophages
- Retard à l'accouchement (diminution des prostaglandines responsables des contractions utérines)
- Accident thrombotique

### 3. L'aspirine

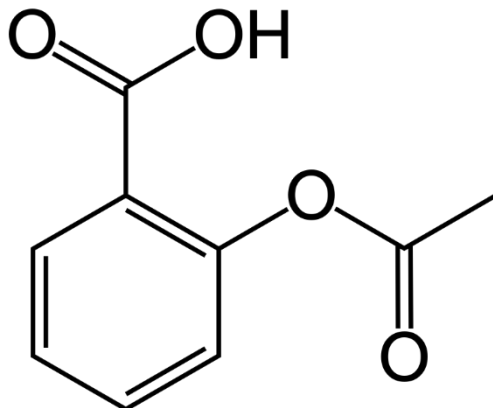


Figure 30 : Structure chimique de l'aspirine

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un antalgique non opioïde de palier I, antiagrégant plaquettaire, anti-inflammatoire et antipyrétique commercialisé sous les spécialités d'Aspegic<sup>®</sup> et Aspirine UPSA<sup>®</sup>.

L'effet antiagrégant plaquettaire est obtenu à faible dose par inhibition irréversible de la cyclooxygénase-1 constitutive, ce qui entraîne une diminution de la synthèse du thromboxane A2



plaquettaire pro-agrégant. A plus forte dose, il inhibe également la COX-2 inductible qui diminue la synthèse de prostacycline PGI<sub>2</sub>.

Les effets indésirables sont nombreux, on retrouve notamment, des troubles digestifs, rénaux, hématologiques, bronchospasme, risque infectieux, risque à l'accouchement, des allergies cutanées, majoration du risque hémorragique, hépatotoxicité, néphrotoxicité, syndrome de Reyes et toxicité fœtale.

Tout comme l'ibuprofène il faut être vigilant quant aux interactions avec les antivitamines K (AVK) qui exposent à un risque hémorragique (41)

#### **4. Le tramadol**

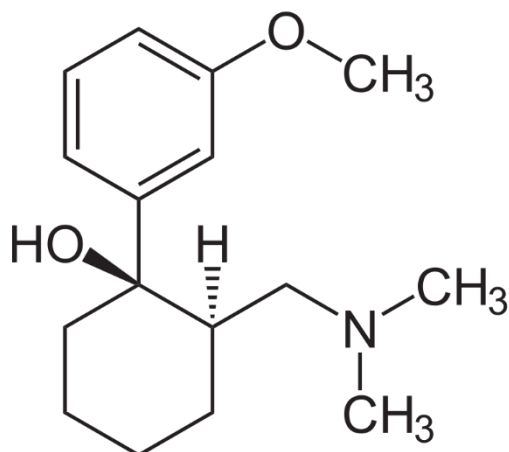


Figure 31 : Structure du tramadol

Le tramadol, commercialisé sous Contramal<sup>®</sup> et Topalgic<sup>®</sup> est un antalgique opioïde de palier II. Il possède un effet morphinique faible et inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, qui renforce le contrôle inhibiteur monoaminergique descendant.

Il a une bonne disponibilité qui est de l'ordre de 75%, la prise concomitante de nourriture n'affecte pas son absorption. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20%, donc faible.

Il est ensuite fortement métabolisé après son absorption orale par les cytochromes 2D6 et 3A4 puis éliminé principalement par le rein : 30% sous forme inchangée et 60% sont excrétés sous forme de métabolites identifiés, le reste correspondant à des métabolites non identifiés ou non extractibles. Le O-desmethyltramadol est l'un des principaux métabolites pharmacologiquement actif.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, vomissement, somnolence, convulsion, troubles psychiques (cauchemars, confusion, anxiété, hallucinations). Il est peu toxicomanogène.  
(41)

## **5. Les autres dérivés morphiniques**

Il existe d'autres morphinomimétiques comme la codéine ou la dihydrocodéine, qui peuvent être utilisés en association avec le paracétamol dans des spécialités comme le Dafalgan Codeïne® ou seul comme le Dicotin®. S'ils sont efficaces pour le traitement des douleurs névralgiques du zona, une utilisation au long cours peut induire un risque de dépendance.

La codéine est un dérivé méthylé de la morphine qui sera transformé en morphine dans le foie par le cytochrome CYP2D6.

Ces deux molécules possèdent des effets indésirables assez similaires : ils peuvent induire des constipations, déprimer le centre respiratoire, provoquer des nausées, des somnolences ou des vertiges.

En raison de leurs actions sur les centres respiratoires, ils sont contre-indiqués chez des personnes asthmatiques ou présentant une ventilation défaillante ainsi que chez les femmes enceintes proches du terme de la grossesse en raison du risque de dépression respiratoire encouru chez le nouveau-né. Chez les personnes âgées et les personnes souffrant d'insuffisance hépatique, il sera nécessaire d'adapter les posologies ainsi que d'allonger l'intervalle entre chaque prise.

## **V. La prise en charge thérapeutique des douleurs post-zostériennes**

### **1. Le Versatis®**

Le Versatis® est un emplâtre médicamenteux d'une surface de dix centimètres sur quatorze centimètres qui libère de la lidocaïne. Il est utilisé pour atténuer les douleurs neuropathiques causées par les douleurs post-zostériennes. (34)

#### **a) Indication**

Le Versatis® est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes chez l'adulte.

L'emplâtre doit être appliqué sur la zone douloureuse, directement sur une peau sèche et non irritée (après cicatrisation des vésicules). Il s'utilise une fois par jour et au maximum 12 heures par 24 heures.

Si nécessaire, les emplâtres peuvent être découpés à la taille requise avec des ciseaux avant d'enlever le film protecteur. Au total, utiliser trois emplâtres au maximum en même temps. (34)

#### **b) Mécanisme d'action**

Il présente un double mécanisme d'action :

- Une action pharmacologique lors de la diffusion de la lidocaïne (de façon continue) → effet antalgique local.
- Une protection mécanique de l'emplâtre qui protège la zone hypersensible.
- 

Le mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur. (34)

### c) Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au niveau du site d'application : brûlures, dermatites, érythème, prurit, rash, irritation de la peau et vésicules.

Plus rarement on retrouve un risque de lésions cutanées. (34)

### d) Contre-indications

- L'emplâtre ne doit pas être appliqué sur une peau inflammatoire ou lésée, telle que des lésions actives de zona, des dermatites ou des plaies
- Hypersensibilité connue à la substance active, à l'un des excipients ou aux anesthésiques locaux de type amide. (34)

## **2. La vaccination : Zostavax<sup>®</sup>**

Le Zostavax<sup>®</sup> est un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines à partir de la souche OKA Merck. Il a un titre 14 fois plus élevé que celui utilisé pour la Varicelle : Varivax<sup>®</sup>.

Il est le premier vaccin à posséder une AMM dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les adultes de 50 ans et plus. (43)(44)

Son efficacité est modeste sur l'incidence du zona. De plus sa protection diminue avec l'âge de vaccination et au cours du temps.

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande d'utiliser ce vaccin chez les sujets non immunodéprimés âgés de 65 à 74 ans avec un schéma vaccinal d'une dose.

L'administration se fait par une injection par voie sous cutanée de préférence dans la région deltoïdienne. La dose à administrer est 0,65ml ( ce qui correspond à plus de 19400 Unités formant plages) en une seule dose et ne nécessite pas de dose de rappel.

En revanche il est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées. (45)

Selon l'HAS et l'étude ZEST (ZOSTAVAX® Efficacy and Safety Trial) randomisée versus placebo réalisée chez des adultes de plus de 60 ans a montré :

- une efficacité de 61,1 % [IC 95 % = 51,1 ; 69,1] sur le score de sévérité des douleurs associées aux zona, critère principal composite prenant en compte l'incidence, la sévérité et la durée des douleurs associées au zona, ainsi que l'inconfort lié au zona.

- une réduction de l'incidence du zona (critère secondaire) de 51,3 % [IC 95 % = 44,2 ; 57,6] soit une réduction absolue de 5,7 cas de zona pour 1 000 personnes-année, diminuant avec l'âge de vaccination (réduction de l'incidence du zona de 63,9 % chez les 60-69 ans et 37,6 % chez les plus de 70 ans).

- une réduction de l'incidence des DPZ :

- o chez l'ensemble des sujets (co-critère principal) de 66,5 % [IC 95 % = 47,5 ; 79,2] correspondant à une réduction absolue de 0,92 cas de DPZ pour 1 000 personnes-année.

- o chez les sujets ayant eu un zona, prérequis à l'apparition d'une DPZ (analyse post-hoc de la FDA) de 39 % [IC 95 % = 7 ; 59]. (46)

Les études observationnelles réalisées de façon rétrospective à partir de bases de données des Etats-Unis ont retrouvé des résultats du même ordre sur l'incidence du zona.

Dans les études de suivi réalisées en ouvert, la protection vaccinale a significativement diminué avec le temps pour devenir incertaine contre le zona au-delà de 5 ans après la vaccination. Il existe donc un risque potentiel de report de la survenue du zona à un âge plus avancé, chez des personnes plus fragiles pour lesquelles les complications de la maladie sont plus fréquentes et plus graves.

La nécessité de rappels itératifs dans un objectif de protection individuelle n'est pas établie.

Les données de tolérance ont mis en évidence une fréquence élevée ( $\geq 10\%$ ) des réactions locales (douleur, rougeur, gonflement, prurit).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, les éruptions cutanées et les douleurs au point d'injection.

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 Varilrix®.

Néanmoins, en l'absence d'études de compatibilité, le Zostavax® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou vaccins. (47)(48)(49)(50)(51)

### 3. L'homéopathie

Il est recommandé de prendre systématiquement Rhus Toxicodendron 15 CH et Vaccinotoxinum 15 CH, 3 granules 5 fois par jour de chaque.

Selon les symptômes il faudra adapter le traitement comme indiqué dans le tableau ci-dessous :  
(52)(53)

Quels symptômes ?	Quel médicament ?	Posologie
Dès que les vésicules et les douleurs apparaissent	Vaccinotoxinum 9 CH associé à Rhus toxicodendron 5 CH	1 dose 3 jours de suite  2 granules 3/j
Les vésicules renferment un liquide peu visqueux (jaunâtre)	Mezereum 5 CH	2 granules 3/j
Les vésicules sont grosses et brûlantes	Cantharis 5 CH	2 granules 3/j
Il s'agit d'un zona intercostal / vésicules remplies de liquide bleuâtre	Ranunculus bulbosus 5 CH	2 granules 3/j
Vous souffrez de douleurs intercostales irradiant vers les membres	Kalmia latifolia 5 CH	2 granules 3/j
Il y a des œdèmes améliorés par le frais	Apis mellifica 5 CH	2 granules 3/j
Il y a des œdèmes améliorés par la chaleur locale et aggravés entre 1h et 3h du matin	Arsenicum album 5 CH	2 granules 3/j
Pour les douleurs post-	Arsenicum album 9 CH	2 granules le soir au coucher

<b>zostériennes aggravées la nuit et améliorées par la chaleur locale</b>		
<b>Le zona vous fait déprimer</b>	Gelsénium 9 CH	2 granules 3/j
<b>En fin d'éruption pour éviter les douleurs post-zostériennes</b>	Sulfur iodatum 9 CH	1 dose
<b>Application locale en fin d'éruption pour éviter les douleurs post-zostériennes</b>	Gel au calendula à 5% et gel à l'Aloé vera	Application le soir



#### 4. La phytothérapie (54)(55)

Plantes	Remède	Effets indésirables et précautions d'emploi
Echinacée (Echinacea spp) Millepertuis (hypericum perforatum)	Prendre une demi-cuillère à café de teinture de l'une ou l'autre plante coupée d'eau 2 à 3 fois par jour. Ou bien, absorber l'échinacée en comprimés et en gélules ; ou encore préparer une infusion de millepertuis et boire 150 mL par jour.	Echinacée : maladies auto-immunes et maladies évolutives comme la tuberculose, collagénose, VIH.  Millepertuis : Il s'agit d'un inducteur enzymatique qui peut provoquer des interactions avec les médicaments notamment ceux à faible marge thérapeutique, et possède un effet photosensibilisant.
Ail (Alium sativum) Gingembre (Zinziber officinale) Citron (Citrus limon)	Voie interne : consommer 1 ou 2 gousses d'ail ainsi que 1 ou 2 tranches (1g) de gingembre frais par jour.  Voie externe : appliquer une lotion de souci sur les vésicules non ouvertes jusqu'à 6 fois par jour.	Ail : inhibiteur du CYP 450, mauvaise tolérance gastrique à forte dose, prudence en cas d'hypothyroïdie.  Gingembre : à éviter chez la femme enceinte, en cas de lithiases biliaires, interactions potentielles avec la warfarine.  Citron :

		photosensibilisation et légère interaction avec le CYP 450.
<b>Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>)</b>	<p>Préparer une infusion et boire jusqu'à 5 tasses par jour.</p> <p>Appliquer une lotion en faisant infuser ½ cuillère à café de feuilles fraîches ou 3 cuillères à café de feuilles séchées dans 150 mL d'eau pendant 10 minutes ; puis passer et tamponner les boutons 3 à 5 fois par jour.</p>	Mélisse : Parfaitement toléré jusqu'à 500mg d'acide rosmarinique, néanmoins il faut faire attention aux interactions avec le fonctionnement thyroïdien.

## **5. L'aromathérapie**

L'aromathérapie propose, par voie cutanée diluée, un mélange antiviral et anesthésiant local :

40 gouttes (2mL) HE arbre à thé / tea tree

30 gouttes (1,5mL) HE matricaire

20 gouttes (1mL) HE menthe poivrée

Ajouter de l'huile végétale de calophylle ou de la cire liquide de jojoba jusqu'à 15 mL

Appliquer 10 à 20 gouttes du mélange sur la zone douloureuse 4 à 6 fois par jour jusqu'à la disparition de la douleur des vésicules. Si la douleur est très intense, appliquer un coussin thermique glacé (ou des glaçons) sur la zone atteinte en complément.

Pour favoriser la guérison et la cicatrisation des lésions

- En externe, préparez le mélange suivant :

- 3mL HE de tea tree (*Melaleuca alternifolia*)
- 1mL HE d'eucalyptus citronné (*eucalyptus citriodora*)
- 1mL HE de fragonia (*Agonis fragrans*)
- 1mL HE de manuka (*Leptospermum scoparium*)
- 1mL HE de menthe poivrée (*Mentha piperita*)
- 1mL HE de giroflier (*Eugenia caryophyllata*)
- Huile végétale de Tamanu (*Calophyllum inophyllum*) qsp 15mL

Appliquer 5 à 6 fois par jour jusqu'à la disparition des symptômes, en évitant soigneusement de toucher les lésions avec vos mains. Lavez-vous soigneusement les mains avant et après.

➤ En interne, préparez le mélange antiviral suivant :

- 2mL HE de basilic (*Ocimum basilicum*)
- 2mL HE de Madravasarotra ou Saro (*Cinnarosma fragrans*)
- 2mL HE de Laurier noble (*Laurus nobilis*)
- 2mL HE de niaoulie (*Melaleuca quiquenervia*)
- 2mL HE de tea tree (*Melaleuca alternifolia*)

Prenez 1 à 2 gouttes dans une cuillère à café de miel, d'huile d'olive ou de purée de sésame, 3 fois par jour pendant une semaine. A renouveler. (56)(57)(58)

## **6. La neurostimulation électrique transcutanée** **(60)(61)(62)**

### **a) Définition**

La neurostimulation électrique transcutanée est une technique non médicamenteuse et non invasive destinée à soulager la douleur à l'aide d'un courant électrique de faible tension transmis par des électrodes placées sur la peau.

## b) Histoire

Dès l'Antiquité, les égyptiens utilisaient empiriquement les décharges électriques délivrées par certains poissons de la Vallée du Nil ("raie électrique" ou "torpille") pour soulager les douleurs, par application sur les zones algiques.

De nos jours, l'appareil qui génère le courant voulu et auquel sont reliées les électrodes est appelé "neurostimulateur". On en fabrique aussi des plus petits qui fonctionnent à piles, qu'il est possible de porter sur soi.

## c) Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action de cette technique n'ont pas encore été élucidés, cependant deux théories émergent pour expliquer cette action analgésique, qui est en fonction de la fréquence et de l'intensité du courant utilisé : la théorie du portillon et la libération de neurotransmetteurs endogènes.

- La théorie du portillon (gate-control) fut formulée en 1965 par Ronald Melzack et Patrick Wall, inventeurs de la neurostimulation transcutanée. Elle suggère que le courant électrique envoyé aux nerfs bloquerait le passage de l'information douloureuse vers le cerveau. On parle d'antalgie par inhibition sensitive segmentaire. Le portillon entre les nerfs et la moelle épinière serait fermé, ce qui empêche la transmission des impulsions nerveuses vers le thalamus et le cortex cérébral. (59)

- La libération de neurotransmetteurs endogènes (tens-acupuncture) : l'électrostimulation provoque une libération d'endorphines responsables d'un effet antalgique comparable à celui obtenu avec la morphine (comme le confirme sa réversibilité par la naloxone). Le patient perçoit une sensation de battements musculaires, à la limite de la tolérance.

## d) Déroulement des séances

La mise en place des séances se pratique sur prescription médicale et/ou sur l'initiative du masseur-kinésithérapeute.

Le traitement débute par une séance-test afin de déterminer les modalités de stimulation (type de courant, fréquence et intensité).

Dans la neurostimulation transcutanée classique, on emploie typiquement un courant électrique de faible voltage dont l'intensité varie de 10 mA (milliampères) à 30 mA. La fréquence des pulsations se situe entre 40 Hz et 150 Hz (Hertz – pulsation par seconde).

La durée de la séance peut varier de quelques minutes à plusieurs heures consécutives.

Il est possible de réaliser plusieurs séances par jour (une stimulation intermittente à horaire fixe peut être proposée). En cas d'utilisation permanente, il est conseillé d'utiliser une stimulation en mode modulé ou burst (train d'impulsion de fréquence variable) afin de limiter l'apparition d'une accoutumance.

Il est possible pour le patient, après un court apprentissage, de s'auto-administrer le courant antalgique, dont les paramètres auront été déterminés par le thérapeute.

## e) Les effets indésirables

- Possible réaction allergique au gel conducteur des électrodes
- Une rougeur cutanée peut apparaître sous la surface de l'électrode. Celle-ci est souvent due à une sécheresse de l'électrode ou à son contact insuffisant avec la peau
- Le risque de brûlure cutanée est faible mais peut être limité par l'utilisation d'électrodes d'une surface supérieure à 4 cm<sup>2</sup>

## f) Les contre-indications et précautions d'emploi

- Le port d'un stimulateur cardiaque
- Les phlébites actives (ne pas appliquer les électrodes sur le membre pathologique)
- Ne pas utiliser sur une zone insensible (anesthésie complète d'un territoire)
- Les électrodes ne doivent pas être placées sur une peau infectée ou irritée
- Ne pas appliquer les électrodes au niveau de la face antérieure du cou et des carotides (risque de réaction hypotensive avec syncope)
- Il est déconseillé d'employer le TENS lors de la conduite d'un véhicule (diminution de l'attention, risques de contractions musculaires incontrôlées si l'intensité est trop élevée)
- La grossesse (ne pas positionner les électrodes sur la région abdominale)

## **7. Les conseils alimentaires et compléments alimentaires**

### a) Alimentation

L'assiette anti-zona est variée, équilibrée et légère, compte tenu de la fatigue et d'un appétit moindre. Dans le principe, il faut apporter des aliments qui aident les défenses naturelles.

L'ail, l'ognon, le poireau, la ciboulette sont riches en soufre. La gousse d'ail se coupe en deux, on en retire le germe et on l'écrase du plat du couteau pour en retirer tous les bienfaits, avant de la couper en petits morceaux.

Dans les légumes qui drainent le foie et les reins, on retrouve le concombre, courgette, asperge, artichaut, pissenlit, chicorée, radis noir, romarin en aromate et tisane.

Les légumineuses : lentille, pois cassé, pois chiche, haricots blanc et rouge, fève sont des protéines végétales riches en acides aminés qui aident à constituer des anticorps, en fibres, fer, vitamines du groupe B et dépourvues de graisses.

L'association 1/3 de légumineuses et 2/3 de céréales apporte tous les acides aminés essentiels et permet de se passer de viande quand l'envie n'est pas là. On peut ainsi associer : haricot rouge – maïs ou lentilles – riz ou encore pois chiches – blé.

Leur adjoindre des aliments riches en vitamines C pour à la fois augmenter l'assimilation de leur protéines et du fer, et bénéficier de l'action antivirale. On retrouve parmi ces aliments le poivron, les agrumes, persil, brocoli, chou-fleur, chou de Bruxelles, chou chinois, chou kale.

Les protéines apportées par la mer sont les plus intéressantes : huître (riche en zinc), moule (riche en sélénium), saumon, maquereau, sardine, hareng, thon, riches en bons acides gras et les oméga 3 (anti-inflammatoires).

Les yaourts nature maison, ou de supermarché enrichis en bifidus, consommés avec leur petit-lait apportent des probiotiques utiles à la flore intestinale.

Les champignons sont des champions en matière d'immunité grâce à leur teneur en sélénium antioxydant et en lectines. On pense particulièrement aux pleurotes, champignons de Paris et shitakés.

Les herbes aromatiques de thym, origan et serpolet sont de super-antiviraux, des antibiotiques naturels et facilitent la digestion.

On peut également penser au curcuma qui est une épice anti-inflammatoire et antioxydante et au gingembre qui permet de booster les défenses et de tonifier l'organisme.

## **b) Les compléments alimentaires**

❖ Le champignon asiatique SHITAKE, doté de propriétés antivirales, immunostimulantes, anti-fatigue physique et mentale grâce à ses bonnes teneurs en cuivre, zinc, sélénium, vitamine B5 et lentinane.

➔ Les gélules sont dosées à 230 mg : 2 le matin, 2 le midi et 2 le soir le temps du zona.

- ❖ L'huile de Nigelle stimule les défenses immunitaires et possède un spectre d'action en dermatologie. De plus elle est tonifiante et revitalisante, elle accompagne plus rapidement les sorties de maladies.
  - ➔ Capsules dosées à 250 mg : 2 au petit-déjeuner et 2 au dîner. On recommande des repas contenant des matières grasses pour permettre une meilleure assimilation. Il est possible de percer une capsule et en déposer sur les vésicules de zona pour ses propriétés anti-inflammatoires, anti-infectieuses, cicatrisantes et régénérantes.
  
- ❖ La gelée royale est un produit noble de la ruche, un bon immunostimulant et un reconstituant physique et nerveux. Il permet de prévenir l'épuisement mental, la déprime saisonnière et les affections hivernales.
  - ➔ Ampoules : 1,5 gramme par jour pendant 20 jours.
  - ➔ Fraîche : 1 gramme par jour pendant 20 jours.
  
- ❖ Un symbiotique pour renforcer le système immunitaire. Probiotique : *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* + prébiotique : FOS.
  - ➔ Gélules dosées à 15 milliards : 1 le matin à jeun ou le soir au coucher pendant 1 mois.
  
- ❖ La propolis, issue de la ruche des abeilles, c'est un mélange de cire, de résine, de bourgeons de conifères et d'enzymes salivaires des abeilles. Elle est antibactérienne, antimicrobienne, antifongique, antivirale et immunomodulatrice.
  - ➔ Gélules dosées à 500 mg : 2 le matin, 2 le midi, 2 le soir aux repas.
  - ➔ Extrait hydro-alcoolique : dans 1 cuillère à soupe avec un peu de miel de thym, lavande ou Manuka, déposer 20 gouttes au fond de la bouche, les garder un peu avant d'avaler. A faire 3 fois par jour.



# Conclusion:

Le VZV est plus connu du grand public pour sa primo infection, que pour sa réactivation sous forme de zona, qui demeure un mystère chez les patients. Cette dernière est un fardeau de santé majeur affectant des personnes de tout âge, qui survient le plus souvent en raison d'une baisse de l'immunité.

Alors que le zona est souvent bénin chez les jeunes en bonne santé, les personnes âgées sont plus susceptibles de développer des complications et un risque accru de douleur.

Dans la grande majorité des cas, le diagnostic peut être posé cliniquement.

L'infection par ce virus est une entité médicale intrigante qui implique un grand nombre de spécialités médicales.

Le traitement optimal du zona nécessite un traitement antiviral précoce et une gestion attentive de la douleur. On utilise pour cela des médicaments antiviraux et des analgésiques dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption, ce qui permet de réduire la gravité et les complications associées au zona et à la névralgie post-zostérienne.

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé, se doit d'informer les patients et peut compléter ces thérapeutiques synthétiques par des alternatives plus naturelles comme l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie et des conseils hygiéno-diététiques adaptés. Il peut également orienter les patients vers des thérapeutiques plus mécaniques effectuées par les masseurs kinésithérapeutes.

Malgré toutes les avancées scientifiques, l'éradication du virus reste pour le moment impossible.

Les limites des traitements existants contre le zona font de la prévention de l'infection par le VZV une importance primordiale.

La vaccination avec le vaccin contre le zona est recommandée pour la plupart des personnes âgées de 60 ans et possède un effet considérable sur la réduction l'incidence du zona et la survenue de névralgies post-zostériennes, qui est la complication la plus grave du virus.

## *Bibliographie :*

- (1) <http://www.microbes-edu.org/etudiant/herpes.html>
- (2) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.2.html>
- (3) <http://umvf.omsk-osma.ru/microbiologie/www.microbe-edu.org/etudiant/herpes.html>
- (4) HURAUX Jean Marie. Virologie, cours DCEM1. Paris : éditions Université Pierre et Marie Curie, 2006-2007, 307 p.
- (5) Ostrove JM. Molecular biology of varicella zoster virus. *Adv Virus Res* 1990 ; 38 : 45- 98.
- (6) COLLIER Leslie, OXFORD John. Virologie humaine. Paris : éditions Médecine sciences Flammarion, 2004, 284 p, collection de la biologie à la clinique.
- (7) Mammette A. Virologie médicale. Presses Universitaires de Lyon, 2002, 503-509
- (8) Piette J., Defechereux-Thibaut de Maisières P., Sadzot-Delvaux C. (1998). La régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona. *M S-Médecine Sciences*, 14(5), 556-565.
- (9) HURAUX Jean-Marie, NICOLAS Jean-Claude, AGUT Henri, PEIGUE-LAFEUILLE Hélène. *Traité de virologie médicale*. Paris : éditions Estem, 2003, 699 p.
- (10) 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.
- (11) <http://www.ijdv1.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2018;volume=84;issue=3;spage=251;epage=262;aulast=Koshy>
- (12) <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?site=fr>
- (13) S. Mathis, R. Gil, and J. P. Neau, “Mise au point Le zona et ses complications neurologiques,” *Rev. Neurol.*, vol. 162, no. 8–9, pp. 879–887, 2006.
- (14) B. Yawn and D. Gilden, “The global epidemiology of herpes zoster,” *Neurology*, vol. 81, no. 10, pp. 928–930, Sep. 2013.
- (15) Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF, Hamilton JD. Racial differences in the occurrence of herpes zoster. *J Infect Dis*. 1995;171:701–704.
- (16) Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis*. 1983;148:200–205.
- (17) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case–control study. *Lancet*. 2002;360:678–682.
- (18) Gershon AA, M. Takahashi, Seward JF. Dans: *Vaccins*. Plotkin S, W Orenstein, Offit P, éditeurs. Saunders Elsevier; 2011. pp. 915–958.
- (19) PERELMAN Roger. *Pédiatrie pratique tome 2 : maladies infectieuses*, 2ieme édition. Paris : éditions Maloine, 1990, 800 p.
- (20) Gershon AA, J Breuer, JI Cohen, et al. Infection à virus varicelle-zona. *Nat Rev Dis Primers* . 2015; 1: 15016. Publié le 2 juillet 2015 doi: 10.1038 / nrdp.2015.16

- (21) [http://ici.radio-canada.ca/emissions/les\\_eclaireurs/2014-2015/chronique.asp?idChronique=384509](http://ici.radio-canada.ca/emissions/les_eclaireurs/2014-2015/chronique.asp?idChronique=384509)
- (22) D. A. Wilson, B. Yen-Lieberman, S. Schindler, K. Asamoto, J. D. Schold, and G. W. Procop, “Should varicella-zoster virus culture be eliminated? A comparison of direct immunofluorescence antigen detection, culture, and PCR, with a historical review.,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 50, no. 12, pp. 4120–4122, Dec. 2012.
- (23) A. Mammette, *Virologie médicale*. Presses universitaires de Lyon, 2002, pp. 503–510
- (24) J. Augier and A. Dewilde, “Mise en évidence du virus de la varicelle et du zona par immunofluorescence indirecte,” Lille, 2010.
- (25) “Abcam site: Anti-Varicella Zoster Virus IE62 antibody.” [Online]. Available:[http://www.abcam.com/varicella-zoster-virus-ie62-antibody-8b11-ab52554.html#description\\_images\\_1](http://www.abcam.com/varicella-zoster-virus-ie62-antibody-8b11-ab52554.html#description_images_1). [Accessed: 23-Feb-2014].
- (26) N. Desai and C. Rodrigues, “Serology of herpes viruses,” *Pediatr. Infect. Dis.*, vol. 5, no. 1, pp. 35–37, 2013.
- (27) M. Koskiniemi, H. Piiparinen, T. Rantalaiho, P. Eränkö, M. Färkkilä, K. Räihä, E. M. Salonen, P. Ukkonen, and A. Vaheiri, “Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections.,” *J. Clin. Virol.*, vol. 25, no. 3, pp. 293–301, Dec. 2002.
- (28) Tropisme du virus de la varicelle-zona pour les lymphocytes T CD4 (+) amygdaliens humains exprimant l'activation, la mémoire et les marqueurs de mobilité de la peau.
- (29) Arvin AM, Gilden DH. Dans: *Fields Virology*. Knipe D, Howley P, éditeurs. Lippincott; 2013. pp. 2015-2057.
- (30) Latence du virus varicelle-zona dans les ganglions ganglionnaires entériques, craniens et entériques chez les enfants vaccinés. Gershon AA, Chen J, Davis L, C Krinsky, R Cowles, R Reichard, Gershon M *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2012; 123 (): 17-33; discussion 33-5
- (31) <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-178/Zona-et-nevralgies-postzosteriennes-de-la-personne-agee>
- (32) [https://www.vidal.fr/recommandations/1473/zona/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1473/zona/prise_en_charge/)
- (33) Collège des Enseignants de Dermatologie de France, “Infections à herpès virus de l’enfant et de l’adulte immunocompétent: varicelle et zona,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 139, pp. A22–28, Oct. 2012.
- (34) <https://www.vidal.fr>

- (35) Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, “Prise en charge des infections à VZV; 11ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse,” 1998, pp. 1–8.
- (36) C. Evans, G. Kudesia, and M. McKendrick, “Management of herpesvirus infections,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 42, no. 2, pp. 119–28, Aug. 2013.
- (37) K. Schmader and R. Dworkin, “Natural history and treatment of herpes zoster,” *J. pain*, vol. 9, no. 1 Suppl 1, pp. S3–S9, Jan. 2008.
- (38) Fillet A.M. (2002). Résistance à l’aciclovir des herpès simplex virus et du virus de la varicelle et du zona. *La Lettre de l’Infectiologue*, 17(8), 256-262.
- (39) I. Steiner, P. Kennedy, and A. Pachner, “The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster,” *Lancet Neurol.*, vol. 6, pp. 1015–1028, 2007.
- (40) [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/zostavax\\_sapub\\_ct13478.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/zostavax_sapub_ct13478.pdf)
- (41) R. H. Dworkin, R. W. Johnson, J. Breuer, J. W. Gnann, M. J. Levin, M. Backonja, R. F. Betts, A. Gershon, M. L. Haanpaa, M. W. McKendrick, T. J. Nurmikko, A. L. Oaklander, M. N. Oxman, D. Pavan-Langston, K. L. Petersen, M. C. Rowbotham, K. E. Schmader, B. R. Stacey, S. K. Tyring, A. J. M. van Wijck, M. S. Wallace, S. W. Wassilew, and R. J. Whitley, “Recommendations for the management of herpes zoster,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44 Suppl 1, pp. S1–S26, 2007.
- (42) Biotest, “Varitect® Résumé des caractéristiques du produit,” 2008
- (43) Y. Asano, “Clinicopathologic understanding and control of varicella-zoster virus infection,” *Vaccine*, vol. 26, no. 50, pp. 6487–6490, Nov. 2008.
- (44) A. Flatt and J. Breuer, “Varicella vaccines,” *Br. Med. Bull.*, vol. 103, no. 1, pp. 115–27, Sep. 2012.
- (45) HCSP, “Recommandations vaccinales concernant la varicelle,” 2007, pp. 1–77.
- (46) Schmader KE, Myron JL, Gnannjr JW, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50 – 59 Years. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):922-8. Epub 2012 Jan 30.
- (47) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1774169/fr/zostavax-vaccin-zona-vivant-attenué](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1774169/fr/zostavax-vaccin-zona-vivant-attenué)
- (48) <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
- (49) *MMW Fortschr Med*. 2019 Sep;161(15):33-36. doi: 10.1007/s15006-019-0844-6. Review. German. No abstract available.
- (50) <https://www.vidal.fr/Medicament/zostavax-74474-indications.htm>

- (51) Antonio V, S. Boccalini, S. Dari, C. Clarke, D. Curran, Loiacono I, A. Pitrelli, A. Puggina, R. Tosatto, D. Van Oorschot et Franco E.
- (52) Extrait du livre « homéopathie le livre de référence pour se soigner au naturel » de Martine Gardéna
- (53) Ma bible de l'homéopathie d'Albert Claude Quemoun et Sophie Pensa.
- (54) Ma bible des secrets d'herboristes de Michel Pierre et Caroline Gayet
- (55) Larousse des plantes médicinales;
- (56) Le petit Larousse des huiles essentielles
- (57) Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les hydrolats par Michel Faucon
- (58) Le guide de l'aromathérapie par Marie-France Muller
- (59) Eriksen J, Sjogren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. « Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study » Pain 2006;105:172–9.
- (60) [http://www.antalvite.fr/pdf/La\\_neurostimulation\\_electrique\\_transcutanee.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/La_neurostimulation_electrique_transcutanee.pdf)
- (61) [https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=neurostimulation\\_electrique\\_transcutanee\\_tens\\_th](https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=neurostimulation_electrique_transcutanee_tens_th)
- (62) De Sousa A., Chatap G, (2007). La prise en charge des douleurs de la personne âgée. Intérêt des techniques non médicamenteuses. La Revue de Gériatrie, 32 (8), 613
- (63) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. Clin Infect Dis. 2007 Jan 1;44(Supplement 1):S1–26.

### *Liste des figures :*

Figure 1 : Relations phylogéniques entre herpèsvirus

Figure 2 : Classification ICTV

Figure 3. Schéma de la structure du VZV

Figure 4 : Structure du virus de la varicelle et du zona

Figure 5 : Génome du VZV

Figure 6 : Schéma du cycle de réplication d'un virus de la famille des herpesviridae

Figure 7 : Incidences varicelle pour 100 000 habitants. Données Sentinelles 2016 S1 à 2017 S11

Figure 8 : Carte d'interpolation spatiale des données

Figure 9 : Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Zona en France métropolitaine

Figure 10 : Présentation clinique de la varicelle avec éruption cutanée sévère  
Figure 11 : Présentation clinique d'un zona thoracique  
Figure 12 : Effet cytopathique du VZV sur une culture de cellule MRC5  
Figure 13 : VZV mis en évidence par immunofluorescence à partir d'un prélèvement cutané  
Figure 14 : Les différentes phases d'infection par le VZV  
Figure 15 : Physiologie de l'infection au VZV  
Figure 16 : Modèle du cycle de vie du virus varicelle-zona (VZV)  
Figure 17 : Réactivation du VZV  
Figure 18 : Arbre décisionnel dans la thérapie du Zona  
Figure 19 : Structure chimique de l'aciclovir  
Figure 20 : Analogie structurale entre l'aciclovir et la guanosine  
Figure 21 : Mécanisme d'action de l'aciclovir  
Figure 22 : Structure chimique du valaciclovir ou Zelitrex®  
Figure 23 : réaction d'estérification de l'aciclovir  
Figure 24 : Structure chimique de la molécule de Famciclovir ou Oravir  
Figure 25 : Structure chimique de la molécule de penciclovir  
Figure 26 : Structure chimique du Ganciclovir  
Figure 27 : Structure chimique du foscarnet  
Figure 28 : Structure chimique du paracétamol  
Figure 29 : Structure chimique de l'énantiomère R de l'ibuprofène  
Figure 30 : Structure chimique de l'aspirine  
Figure 31 : Structure du tramadol

### *Liste des tableaux :*

Tableau 1 : Principales données concernant les Herpèsvirus humains  
Tableau 2 : Epidémiologie de la Varicelle en France  
Tableau 3 : Indications des traitements contre le Zona

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*