



HAL
open science

Complications neuroméningées du VZV : caractéristiques et facteurs pronostiques chez 72 patients avec PCR positive dans le LCR

Tiphaine Thillaye Du Boullay-Lenfant

► **To cite this version:**

Tiphaine Thillaye Du Boullay-Lenfant. Complications neuroméningées du VZV : caractéristiques et facteurs pronostiques chez 72 patients avec PCR positive dans le LCR. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03467482

HAL Id: dumas-03467482

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03467482>

Submitted on 6 Dec 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 227

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications neuroméningées du VZV :
caractéristiques et facteurs pronostiques chez 72 patients
avec PCR positive dans le LCR

Présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2019

Par

Tiphaine THILLAYE DU BOULLAY-LENFANT

Née le 12 janvier 1990 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Adrien Michon

Jury :

M. Le Professeur Jacques Pouchot, PU-PH Président

Mme Le Professeur Flore Rozenberg, PU-PH

M. Le Professeur Mathieu Zuber, PU-PH

Mme Le Docteur Caroline Charlier-Woerther, MCU-PH

*A ma famille,
Aux patients.*

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse,

- Au Professeur Jacques Pouchot, qui m'a accompagnée de mon externat à ce jury de thèse, pour les heures passées au lit du malade à m'apprendre à examiner, à raisonner mais surtout à prendre soin de nos patients. Merci pour sa disponibilité, son écoute bienveillante, son leadership vertueux et son aide au discernement à chaque étape décisive de ma formation.

- Au Professeur Flore Rozenberg pour son aide précieuse et son accueil en virologie à Cochin qui a permis l'avancement du projet, ainsi que pour son parcours inspirant.

- Au Professeur Mathieu Zuber pour son accueil en tant qu'interne en neurologie à St Joseph et l'excellente formation reçue dans une ambiance familiale et amicale. Merci à toute l'équipe et plus particulièrement aux Docteurs Claire Join-Lambert, Vincent Roubeau et Laura Trotta pour leur amitié, leur confiance et leurs enseignements.

- Au Docteur Caroline Charlier-Woerther qui m'a connue quand j'étais son « petit poussin », m'a formée à la sémiologie en P2 et qui depuis a toujours été un modèle pour moi : d'excellence professionnelle et de persévérance mais surtout de bienveillance, d'enthousiasme et de don de soi. Merci pour sa joie de vivre, son affection et sa présence dans mon jury.

A mon directeur de thèse,

Au Docteur Adrien Michon d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir donné envie d'être interniste pendant l'externat, d'avoir été présent au long de mon internat et d'avoir été à l'origine de ce sujet de thèse par nos discussions. Merci pour le temps consacré avec rigueur et bienveillance à cette thèse. Merci aussi au Docteur Cécile Cauquil pour ses lumières de neurologue et ses commentaires. Merci pour leur amitié pour notre famille.

A tous ceux qui ont participé à ce travail,

- Aux Docteurs Anne-Sophie L'Honneur et Benoit Pilmis pour leur disponibilité, leurs idées et leur aide à la fois technique et pointue.

- A toutes les petites mains, les yeux de lynx et les grands cœurs qui ont fait de ce travail un produit fini par leur disponibilité et leurs relectures : à Camille, Caroline, Constance, Elise, Emmy-Lou, Françoise, Laetitia, Marion, Marguerite, Tiffany et Victoire.

A tous les soignants qui m'ont marquée,

- Au Docteur Dominique Morello, notre excellente médecin de famille qui m'a donné le goût de la bonne médecine par son écoute et sa compétence.
- Aux soignants et frères de l'hôpital Saint Jean de Dieu d'Afagnan (Togo) pour leur accueil fraternel. Au Docteur Jean Vergès d'être un modèle pour nous de bonté et d'humilité.
- A l'équipe de médecine interne à l'HEGP grâce à qui j'ai vite trouvé ma « maison ». Au Professeur Brigitte Ranque pour son aide pour cette thèse mais aussi son accompagnement et ses précieux conseils. Au Docteur Amélie Passeron pour sa douceur envers tous et son goût de la clinique qu'elle a su me transmettre. Au Professeur Jean-Benoît Arlet pour les excellents printemps de la médecine interne. Au Docteur Edouard Flamarion pour sa bienveillance. A tous les soignants qui mettent du cœur à l'ouvrage au service des patients et de leurs familles.
- A l'équipe de médecine interne de Cochin et plus particulièrement aux Professeurs Nathalie Costedoat-Chalumeau et Benjamin Terrier pour leur enseignement et leur amitié. Au Docteur Pascal Cohen pour sa transmission du sens clinique et du dévouement.
- A l'équipe de dermatologie de Tenon, au Docteur Patricia Senet pour son enseignement et nos kilomètres, à mes co-internes et notamment à Rafaele Molinier, Charlotte Gary et Pauline Bataille qui ont permis notre départ qui approche par leur aide et leur disponibilité.
- A mes co-internes Noémi de St Léger, Marion Pons, Anna Heinzmann, Ada Boutelier, Anne-Sophie Godron, Elise Rambaud et les (49 !) autres, merci pour ces semestres vécus ensemble dans les joies et les difficultés. J'ai été marquée par le sens de l'entraide et les qualités humaines de chacun.
- A l'équipe de la Cleveland Clinic qui nous attend pour une nouvelle aventure familiale et professionnelle. Aux Docteurs Cassandra et Leonard Calabrese pour leur accueil enthousiaste.

Aux fabuleux amis qui m'entourent,

- A Grégoire et Camille de Bonnechose et Maximilien et Victoire Héran pour leur amitié. Nos aventures amicales, familiales et médicales ont été partagées de la plus belle des manières.
- Au Docteur Elise Laperrousaz qui fait toute mon admiration par sa recherche en neurosciences à Cambridge. Merci pour son amitié et son soutien depuis nos jeunes années.
- A mes consœurs et amies les Docteurs Clémence Montagne, Marion Pons, Noémi de Saint Léger, Aglaé Terray et Marie-Amélie de Tristan pour les aventures médicales et personnelles que nous avons partagées : notre amitié est source d'une grande joie.
- Au Père Enguerrand de Belabre pour son amitié et sa présence pour notre famille.

- Aux couples qui nous entourent et nous portent, aux Bauwens, Bonviller, Chaperon, Chaumet, Cucalon, Jacoud, Mol, Montagne, Ouazana, Pons, Pracomtal, Truelle et Verwaerde.

A ceux qui nous ont formés,

- Au centre Laennec, pour les heures passées à apprendre et désormais à enseigner lors des conférences d'internat. Les expériences humaines et professionnelles, ainsi que la formation éthique reçue étaient uniques. Au Père Patrick Langue pour son accompagnement.

- A la faculté Paris Descartes, pour l'excellente formation médicale que j'y ai reçue.

À ma chère famille,

- A mon mari Louis pour son amour et son soutien fidèle, merci de m'avoir aidée à me dépasser tout en veillant à notre équilibre à 2, 3 puis 4, merci pour les aventures que nous avons vécues et celle qui commence dans quelques jours. A Jeanne et Matthieu, mes merveilles, qui ont donné un autre sens à mon chemin d'épouse-maman-interne-médecin.

- A mes chers parents de m'avoir toujours encouragée et permis de faire ces belles études, ainsi qu'à mes beaux-parents. Merci à eux 4 pour leur affection, leur générosité, leur exemple de couple aimant et leur rôle crucial de grands-parents auprès de nos enfants.

- A mes belles-sœurs, Caroline et Solène, pour leur amitié, leur compréhension et leur aide joyeuse et concrète au quotidien. A mes frères Melchior et Aymeric pour leur affection et leur générosité. A mes belles-sœurs Laurie et Lorraine d'avoir épousé mes frères adorés et de les rendre heureux. A ma sœur Laetitia d'avoir toujours été là, disponible et rayonnante, et à son fantastique mari Antoine.

A tous les patients qui ont fait de moi le médecin que je suis devenue, qui m'ont appris leur maladie, m'ont appris à me taire pour mieux les écouter et m'ont donné envie de me dépasser pour eux. Aux familles qui m'ont touchée par leur présence et leur reconnaissance.

Enfin, à tous ceux que je n'ai pu citer faute de place et qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici en voulant devenir un bon médecin et un médecin bon. J'ai conscience d'avoir été privilégiée dans de nombreux domaines de ma vie et espère pouvoir rendre à mon tour ce que j'ai reçu.

« A qui on aura donné beaucoup, il sera beaucoup demandé,
et à qui on aura confié beaucoup, on réclamera davantage » *Lc 12, 48*

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	6
Liste des principales abréviations	7
Partie 1 : Revue de la littérature	8
Chapitre I : Généralités	8
I.1) Virus.....	8
I.2) Physiopathologie.....	9
I.3) Epidémiologie.....	11
I.4) Clinique.....	14
Chapitre II : Complications neurologiques	20
II.1) Atteinte neurologique périphérique	22
II.2) Atteintes neurologiques centrales	25
II.3) Méningite simple à VZV	30
Partie 2 : Etude rétrospective	37
Chapitre I : Mise en perspective	37
I.1) Hypothèse.....	37
I.2) Objectifs.....	37
Chapitre II : Matériel et méthodes	38
II.1) Type d'étude et centres.....	38
II.2) Ethique	38
II.3) Recueil des données	38
II.4) Définitions des cas.....	39
II.5) Données de prise en charge et de suivi.....	41
II.6) Analyse statistique	42
Chapitre III : Résultats	43
III.1) Patients et centres	43
III.2) Description de la population globale (n=72)	45
III.3) Données de suivi.....	60
III.4) Analyse des facteurs pronostiques.....	66
Partie 3 : Discussion	74
Chapitre I : Forces et faiblesses de l'étude	74
I.1) Forces	74
I.2) Limites	75
Chapitre II : Méningites simples et évolution	77
II.1) Une place pour l'abstention thérapeutique ?.....	77
II.3) Devenir des méningites simples	77
II.4) Perspectives	80
Chapitre III : Points d'intérêts des autres sous-groupes	82
III.1) Atteintes centrales.....	82
III.2) Atteinte périphérique.....	84
Partie 4 : Conclusion	85
Références	86
Annexes	93

Liste des principales abréviations

ACV	Aciclovir
ADN	Acide Désoxyribonucléique
APZ	Algie post-zostérienne
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
EEG	Electroencéphalogramme
E-U	Etats-Unis
HSV	Herpes Simplex Virus
IFN-a	Interféron alpha
IgG	Immunoglobuline G
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
LT-CD4	Lymphocytes T CD4
ME	Méningoencéphalite
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
PC	Paires Crâniennes
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFP	Paralysie Faciale Périphérique
PL	Ponction Lombar
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
PO	Per os
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
VCV	Valaciclovir
VIH	Virus de l'Immunodéficiency Humaine
VZV	Virus de la Varicelle et du Zona

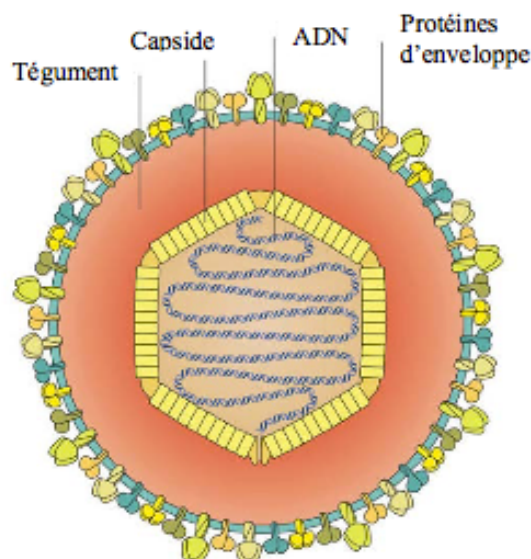
Partie 1 : Revue de la littérature

Chapitre I : Généralités

I.1) Virus

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un des huit herpesvirus de la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *alpha-herpesvirinae*, qui affectent les hommes et les primates. Son seul réservoir naturel est humain. Dermo-neurotrope, il est à l'origine de deux tableaux cliniques différents : une primo-infection vésiculeuse diffuse appelée varicelle et une réactivation endogène du virus latent donnant une infection cutanée localisée appelée zona. Il s'agit d'un virus entouré d'une enveloppe lipidique contenant des glycoprotéines (Figure 1.1). Séquencé en 1986, son génome est variable en taille mais la séquence obtenue était de 124884 paires de bases. Il s'agit de 70 gènes distribués sur 2 brins d'ADN linéaires codant pour environ 75 protéines. Leur organisation est proche de celle des gènes d'herpès simplex virus de type 1 (HSV-1) et l'analyse des séquences d'acides aminés des protéines de VZV et HSV-1 suggère une évolution d'un génome ancestral commun pour ces deux membres des *alpha-herpesvirinae* (1).

Figure 1.1 : Structure du VZV

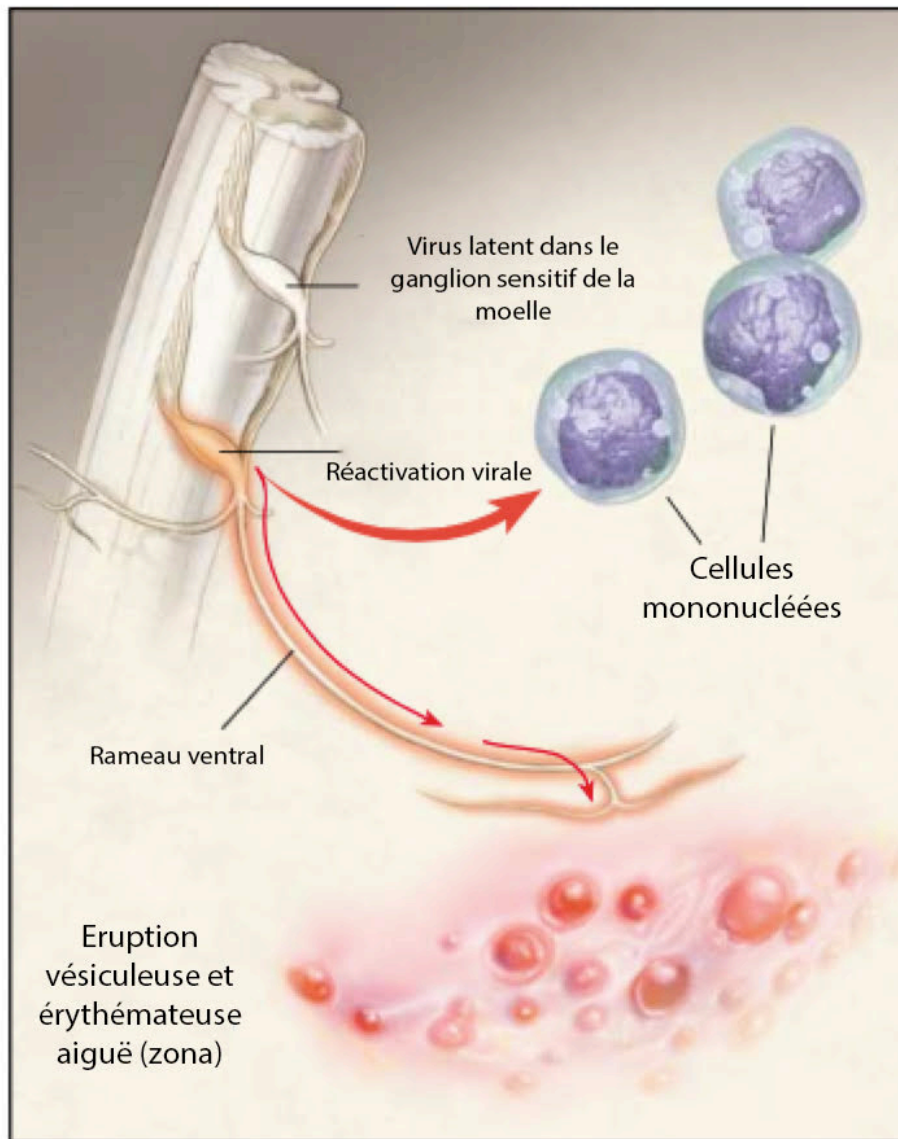


Source : d'après Zerboni 2014 (2)

I.2) Physiopathologie

Le VZV infecte les tissus lymphoïdes nasopharyngés humains par une transmission aéroportée de gouttelettes. Après son entrée dans le système hôte, il se réplique localement et va être transporté à travers ces tissus par des lymphocytes T-CD4 vers le ganglion lymphatique en 4 à 6 jours (3). Une première virémie est alors observée avec une accumulation du virus dans le système réticuloendothélial. Le VZV semble avoir de multiples stratégies d'évasion du système immunitaire (4). La période d'incubation correspondrait en effet au temps nécessaire au virus pour franchir les barrières de l'immunité, en particulier *via* l'inhibition du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH-1) et de l'interféron alpha (INF- α). La seconde virémie survient vers le 9^e jour et persiste jusqu'à l'apparition des lésions cutanées : les cellules T infectées transportent le virus vers la peau en quantité suffisante pour déclencher une éruption typique appelée varicelle (5). L'ADN du VZV est détecté dans les lymphocytes T jusqu'à deux semaines avant l'éruption, tandis que la virémie se positive entre une semaine avant et 2 jours après (6). La quantité d'ADN VZV détectée est corrélée au statut immunitaire et à l'efficacité d'un traitement antiviral. Comme d'autres alpha-herpes virus, le VZV établit sa latence après la primo-infection : dans les lésions vésiculeuses, des particules virales libres infectent les terminaisons nerveuses cutanées par un mouvement rétrograde le long des axones sensitifs et vont entrer en latence dans les noyaux des paires crâniennes et les ganglions sensitifs de la moelle (7,8). Pendant la latence, quelques gènes du VZV sont transcrits mais on ne trouve pas de virus à l'état infectieux dans les ganglions sensitifs. Les mécanismes biologiques permettant le passage de la latence à la réactivation sont inconnus (9). Il faut noter que les patients vaccinés contre la varicelle voient tout de même le virus atténué du vaccin entrer en latence dans leurs ganglions sensitifs : il pourra lui aussi se réactiver (9,10). En cas de réactivation, le virus se réplique et peut envahir de multiples neurones sensitifs et se déployer de manière antérograde pour infecter la peau et causer une éruption douloureuse typique de zona (11) (Figure 1.2). La réactivation et multiplication du virus entraîne une nécrose hémorragique des cellules nerveuses qui peut être à l'origine de douleurs post-zostériennes chroniques et invalidantes (12). Le transport peut également être rétrograde et causer des atteintes neurologiques centrales.

Figure 1.2 : Latence et réactivation du VZV



Source : d'après Gilden 2000 (9)

I.3) Epidémiologie

I.3.a. Incidence

- *Incidence de la varicelle*

En France en 2008, l'incidence de la varicelle était estimée à 700000 cas par an (dont plus de 90% d'enfants de moins de 10 ans) avec environ 3500 hospitalisations et 20 décès (13). Le risque d'être atteint de varicelle au cours de la vie est très élevé (95%) et celui de subir au moins une réactivation (zona) de 15-20%. Contrairement aux Etats-Unis (E-U), la vaccination anti-varicelleuse n'est pas recommandée chez l'enfant en France en raison de la crainte d'un décalage du pic d'incidence vers l'âge adulte, dû à l'efficacité seulement partielle du vaccin, qui entraînerait plus de varicelles sévères et d'atteintes congénitales (13).

Les recommandations actuelles de vaccinations concernent les personnes sans antécédent de varicelle, ou dont l'histoire est douteuse, dans les circonstances suivantes : adolescents de 12-18 ans, femmes en âge de procréer, adolescents et adultes en contact avec un cas, professionnels de santé ou professionnels en contact avec la petite enfance, personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées et enfants candidats receveurs à une greffe d'organe solide.

Avant 1995, l'incidence annuelle de la varicelle aux E-U était de 4 millions de cas avec 11000 hospitalisations et 100 décès (14), Les patients étaient majoritairement des enfants mais les formes les plus sévères concernaient les adultes et les enfants de moins d'un an. L'épidémiologie du virus s'est modifiée avec l'apparition du vaccin en 1995. Dix ans après son introduction, l'incidence a diminué de 90%. Les programmes vaccinaux ont montré leur efficacité aux Etats-Unis sur l'incidence de la maladie, les complications, les hospitalisations, la mortalité chez l'enfant et dans la population générale, indiquant une forte immunité de groupe (15). Cette politique de vaccination a été appliquée dans plusieurs autres pays comme l'Uruguay, l'Allemagne, Taïwan, le Canada et l'Australie.

- *Incidence du zona*

En 2013, l'incidence du zona était estimée entre 3 et 5/1000 cas par an dans une revue systématique de littérature concernant 26 pays d'Amérique du Nord, Europe et Asie-Pacifique (16). Elle est décrite comme très faible avant 40 ans (moins de 2/1000). En France, chez les plus de 50 ans, l'incidence annuelle du zona a été évaluée à 9/1000 habitants soit un peu moins de 200000 cas par an. L'incidence augmente avec l'âge et est plus élevée chez les

femmes (1,3 fois). Presque 50% des cas se compliquent de douleurs post-zostériennes à un mois du diagnostic, 32% à 3 mois et 18% à 6 mois (17). Aux E-U, plus d'1,2 millions de personnes sont atteintes de zona chaque année : il s'agit majoritairement de patients immunocompétents de plus de 50 ans, des complications surviennent dans 25% des cas (18). Aux E-U comme en France, la vaccination est recommandée chez les patients (de plus de 60 ans aux E-U, de 65 à 74 ans en France) non immunodéprimés, y compris ceux ayant déjà présenté un zona, sans tenir compte de leur antécédent personnel ou non de varicelle, ni de la sérologie VZV. Elle est reconnue d'efficacité modérée, partiellement efficace sur la survenue du zona et sur la prévention des complications notamment douloureuses (19,20). Dans une récente étude randomisée de phase III contre placebo, une équipe américaine a montré qu'un vaccin adjuvant recombinant inerte permettrait de prévenir efficacement la survenue d'un zona chez des patients ayant une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (21). Ces résultats sont prometteurs et pourraient changer les recommandations vaccinales dans les années à venir.

I.3.b. Facteurs de risque

L'histoire naturelle du VZV est influencée par le statut immunitaire du patient. La réactivation dépend de l'âge (facteur de risque majeur pour 90% des zonas), des comorbidités ou des traitements entraînant une immunodépression.

- Âge :

Un patient atteint de varicelle avant un an aurait plus de risque de développer un zona avant 60 ans (22). Le risque de zona augmente avec l'âge, qui en est le facteur de risque le plus important, en raison du déclin progressif de l'immunité cellulaire (16,18,19). Une personne sur deux de plus de 85 ans aura eu un zona au cours de sa vie. Les personnes âgées sont non seulement plus à risque de zona, mais aussi de complications (douleurs post-zostériennes notamment), d'hospitalisation et de décès (23).

- Immunodépression :

Les patients atteints de déficit de l'immunité cellulaire (T médiée) sont plus à risque de zona. Il s'agit des patients transplantés (organe solide, moelle osseuse), mais aussi atteints de pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique de

l'intestin, lupus ou autre maladie systémique traitée par immunosuppresseurs) ou d'infection par le VIH.

- ***Autres :***

D'autres facteurs de risque ont été décrits. Le zona est plus fréquent chez les femmes, les caucasiens, les patients ayant subi un traumatisme physique (notamment crânien) ou psychique (événement de vie stressant), les patients atteints de bronchopathie chronique obstructive (BPCO), de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou encore d'insuffisance rénale chronique (IRC). L'antécédent personnel et familial de zona est également un facteur de risque. Les patients plus exposés au VZV (pédiatres, professionnels de l'enfance) sont moins à risque que la population générale de développer un zona (24).

I.3.c. Transmission

La varicelle est hautement contagieuse avec un taux d'attaque supérieur à 90% : elle se transmet par gouttelettes aéropartées, issues des sécrétions nasopharyngées de l'individu atteint, vers les muqueuses de l'individu sain non immunisé (n'ayant jamais eu la varicelle ni le vaccin) ou par contact cutané direct avec le contenu des vésicules (25,26). Les patients atteints de zona peuvent transmettre le VZV à des patients non immunisés, entraînant une varicelle (27). Le virus est transmis par contact direct ou transmission aérienne. Les lésions ne sont plus considérées comme infectantes une fois qu'elles sont croûteuses.

I.4) Clinique

I.4.a. Manifestations cliniques de la varicelle

La primo-infection VZV, ou varicelle, est une maladie habituellement bénigne et immunisante de l'enfant immunocompétent d'âge scolaire ou préscolaire. Elle peut cependant être sévère chez l'adolescent, l'adulte, ou les patients immunodéprimés de tout âge. Les cas secondaires d'un même foyer sont classiquement plus sévères que le cas index (15).

- *Primo-infection varicelleuse :*

L'inoculation via la muqueuse respiratoire est suivie d'une période d'incubation de 14 à 16 jours (10 à 21 jours selon les études) puis d'une éruption caractéristique de varicelle (15). Une phase prodromale avec fièvre, asthénie, pharyngite et perte d'appétit précède de 24 heures les lésions (26). Celles-ci sont diffuses, prurigineuses, maculopapuleuses puis vésiculeuses, évoluant en plusieurs poussées successives sur 4 jours environ, dont résultent des lésions d'âges différents sur le visage, le tronc et les extrémités. Les vésicules vont progressivement devenir pustuleuses puis s'ombiliquer et devenir des papules croûteuses en environ 6 jours chez le patient immunocompétent (26). Le patient est classiquement contagieux 48 heures avant l'apparition des lésions, et ce jusqu'à ce qu'elles soient toutes devenues croûteuses. Les croûtes persistent une à deux semaines et peuvent laisser une cicatrice hypopigmentée ou creusante par perte de substance. Une forme atténuée de varicelle peut survenir après un contage VZV chez des patients vaccinés (elle est constatée chez 20% des enfants ayant reçu une seule dose du vaccin) : la phase prodromale y est moins marquée (moins de fièvre, asthénie modérée), l'éruption cutanée est atypique (souvent maculopapuleuse sans vésicule) et les complications sont moindres, notamment neurologiques (28,29).

- *Réactivation varicelleuse :*

La primo-infection est généralement considérée comme immunisante mais des réactivations varicelleuses ont été décrites, y compris chez des patients immunocompétents. En 1995, parmi les cas déclarés de varicelle dans l'Antelope Valley en Californie (E-U), 132 patients (4,5%) avaient déjà eu la varicelle par le passé. Dans 45% des cas rapportés, il existait une histoire familiale de récurrence varicelleuse. On notera que la première et la deuxième infection varicelleuse déclarées étaient dans 95% des cas diagnostiquées par un médecin, dans

un contexte de contagé varicelleux, avec une éruption typique sans diagnostic différentiel. Cependant, le diagnostic était purement clinique sans confirmation biologique (30).

I.4.b. Manifestations cliniques du zona

Le VZV latent peut se réactiver avec l'âge ou l'immunodépression cellulaire. La réactivation se présente typiquement sous forme d'éruption cutanée localisée métamérique douloureuse. Moins de 20% des patients auront des signes systémiques associés (fièvre, céphalées, asthénie, malaise) (31).

- Eruption cutanée :

Les lésions sont d'abord des papules érythémateuses dans un seul dermatome ou plusieurs adjacents (Figure 1.3). En quelques jours, elles deviennent des vésicules ou bulles, et en trois à quatre jours des pustules. Chez les patients immunodéprimés ou d'âge avancé, des lésions hémorragiques peuvent apparaître. Chez les patients immunocompétents, les lésions deviennent croûteuses en 7 à 10 jours. Des cicatrices hypo- ou hyperpigmentées peuvent persister plusieurs mois ou années plus tard. L'apparition de nouvelles lésions plus d'une semaine après doit faire suspecter un déficit immunitaire sous-jacent (31). Les territoires concernés sont plus fréquemment les métamères thoraco-lombaires puis ceux de la face, mais on peut retrouver des vésicules à distance du dermatome atteint, reflétant probablement la virémie VZV précoce dans l'évolution (9,18). La distribution de l'éruption vésiculaire correspond au territoire sensitif du ganglion concerné. Le zona ophtalmique ou la kératite zostérienne sont secondaires à une atteinte de la branche ophtalmique du trijumeau et peuvent mettre en péril le pronostic visuel (32).

Figure 1.3 : Vésicules sur un dermatome (3A), zona de plusieurs métamères thoraciques (3B)



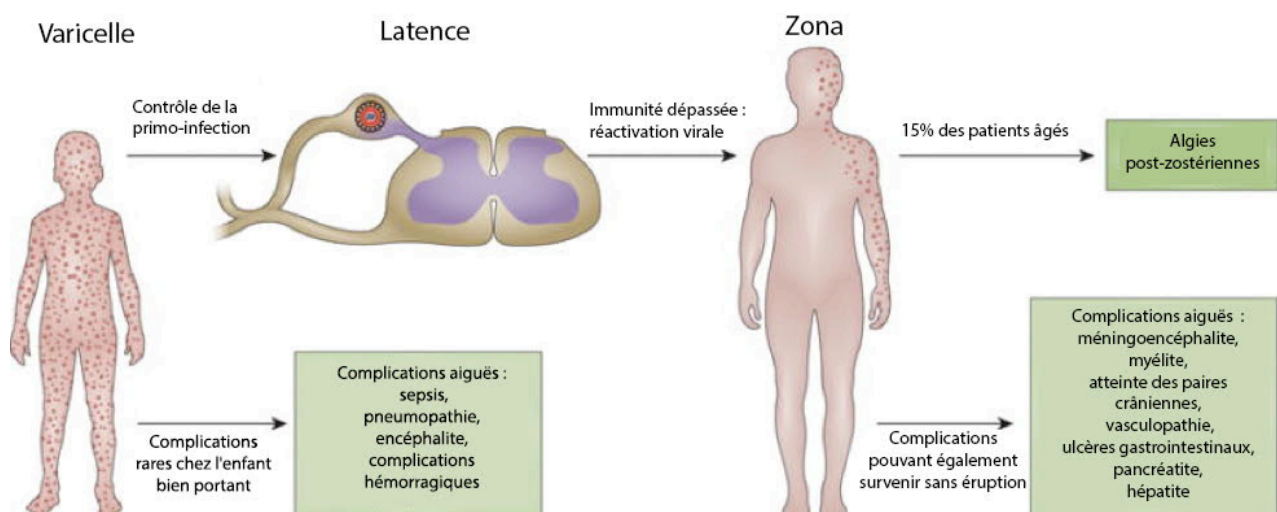
Source : d'après Uptodate 2011

- **Radiculite :**

La douleur est le symptôme majeur de l'atteinte nerveuse du zona (33). Près de 75% des patients ont une douleur permanente ou intermittente dans le territoire métamérique concerné, avant même l'apparition des lésions cutanées (en général 2-3 jours avant) (31). La douleur peut être associée à un prurit et des dysesthésies. Dans le dermatome concerné, il existe une hypoesthésie alors que la peau est extrêmement sensible à la douleur (allodynie) (9). Dans une étude de 1669 patients présentant un zona, 18% présentaient encore des douleurs 30 jours après le début des lésions et cette durée augmentait avec l'âge. La douleur neuropathique est souvent mal interprétée avant l'apparition des lésions cutanées et fait évoquer des diagnostics différentiels selon la topographie (angor, cholécystite, appendicite, hernie discale, colique néphrétique) (34). Certaines douleurs atypiques pourraient être liées à un zona sans atteinte cutanée. Cette entité appelée *zona sine herpette* est soutenue par des données cliniques associées aux sérologies et *Polymerase Chain Reaction* (PCR) VZV : il existe en effet une réactivation VZV concomitante (9). La névrite aiguë ne doit pas être confondue avec les douleurs post-zostériennes.

I.4.c. Complications

Figure 1.4 : Les phases et complications de l'infection VZV



Source : d'après Gershon 2015 (35)

- **Complications de la varicelle :**

Des études de grande ampleur aux E-U ont décrit les complications de la varicelle (Figure 1.4). Elles sont majoritairement cutanées (particulièrement graves chez l'enfant de moins de

15 ans), pulmonaires (responsables de plus d'hospitalisations d'adultes) et neurologiques dont le pronostic varie selon le type et le terrain (36,37).

Cutanées : La majorité des complications sont locales, à type de surinfection bactérienne, le plus souvent à Streptocoque du groupe A (SGA) ou Staphylocoque doré. L'infection invasive à SGA compliquant une varicelle est une complication grave de l'enfant entraînant plus d'hospitalisations et de décès (38). D'autres complications cutanées sont plus rares : dermohypodermite, myosite, fasciite nécrosante ou choc toxique (39).

Pulmonaires : La pneumopathie est une complication classique mais néanmoins rare de la varicelle chez l'immunodéprimé, quel que soit son âge, ou l'immunocompétent adolescent ou adulte. On rapporte une incidence de 1/400 cas, avec une mortalité entre 10 et 30%. Elle reste néanmoins très rare chez l'enfant immunocompétent (22). Entre 3 et 16% des patients atteints de varicelle auraient une radiographie thoracique pathologique mais seul un tiers d'entre eux seraient symptomatiques. La mortalité était estimée à 30% avant le traitement antiviral et est désormais de 10%. Des nodules calcifiés intraparenchymateux séquellaires peuvent persister après la guérison (40).

Neurologiques : Les complications neurologiques de la varicelle sont rares, estimées à 1-3/1000 cas, avec au premier plan l'encéphalite (2/10000 cas, 20% des hospitalisations pour varicelle) (22). Il s'agit d'une encéphalite par démyélinisation périveineuse et non par réplication intracérébrale du virus. Deux tableaux distincts sont décrits : encéphalite diffuse ou ataxie cérébelleuse aiguë.

L'ataxie cérébelleuse aiguë est un trouble de l'équilibre aigu qui surviendrait dans 1/4000 cas (22). L'ataxie peut apparaître entre quelques jours avant et 2 semaines après le début de l'éruption (41). Elle est accompagnée d'un syndrome méningé dans 25% des cas, avec nausées, vomissements, asthénie et céphalées. En cas d'éruption typique associée, le diagnostic peut être clinique. La ponction lombaire (PL), quand elle est réalisée, est souvent normale mais peut montrer une pléiocytose lymphocytaire (<100 éléments/mm³) avec une hyperprotéinorachie modérée dans 20 à 30% des cas. La grande majorité des patients récupère sans séquelle en 1 à 3 semaines.

L'encéphalite varicelleuse est la complication neurologique la plus grave : son incidence est estimée à 1-2/10000, plus fréquemment chez l'adulte. Le rôle d'une réplication locale de VZV est incertain, d'autres hypothèses plaident pour un processus démyélinisant post-

infectieux, s'appuyant sur des données anatomopathologiques notamment. Les symptômes neurologiques apparaissent 1 semaine après le début des lésions cutanées et peuvent être accompagnés de crises comitiales dans 29-52% des cas. Le liquide céphalorachidien (LCR) est classiquement anormal avec une pression élevée, une pléiocytose (<100 éléments/mm³) et une hyperprotéinorachie (0,5 à 1 g/L) modérées, une glycorachie normale. L'électroencéphalogramme (EEG) montre une activité ralentie en faveur d'une encéphalite diffuse. Les imageries cérébrales peuvent montrer un œdème intracérébral et des images évocatrices de démyélinisation. L'anatomopathologie des lésions révèle trois *patterns* différents possibles (le premier étant le plus fréquent) : vasculopathie des vaisseaux de moyen ou gros calibre avec infarctus bénin ou hémorragique, vasculopathie des petits vaisseaux avec lésions ischémiques et démyélinisantes, ventriculite ou périventriculite (42). La mortalité est de 5-10%, mais la récupération complète est possible. Des séquelles à long terme (épilepsie notamment) sont possibles et estimées entre 10 et 20% (43–45).

D'autres complications neurologiques sont également décrites. Le syndrome de Reye a pratiquement disparu depuis l'identification du risque associé à l'Aspirine, qui est désormais contre-indiquée chez les patients présentant une varicelle ou une grippe. Il s'agit d'un tableau clinique d'encéphalopathie œdémateuse associant nausées, vomissements, céphalées et un tableau neurologique s'aggravant progressivement jusqu'au coma avec une atteinte hépatique concomitante. D'autres complications neurologiques sont décrites et seront développées par la suite : paralysie faciale, déficit focal transitoire, méningite, myélite, vascularite du système nerveux central (SNC), syndrome de Guillain-Barré et hémiplégie (26,37,39,41).

Autres : L'hépatite varicelleuse peut aller de la cytolysse bénigne sans signe de gravité et d'évolution favorable à l'hépatite fulminante (chez les immunodéprimés après transplantation ou VIH au stade SIDA) avec un fort taux de mortalité. La varicelle peut également se compliquer chez l'adulte et l'enfant de diarrhée, pharyngite ou otite moyenne aiguë (37).

- *Complications du zona :*

Le zona se complique principalement d'algies post-zostériennes (APZ) et de surinfection bactériennes. Des complications neurologiques peuvent accompagner la réactivation VZV avec ou sans zona cutané, elles seront traitées à part entière.

Algies post-zostériennes (APZ) : Elles sont classiquement décrites comme des douleurs chroniques à plus de 3/10 sur une échelle analogique de douleur, persistant après l'éruption

cutanée ou après la guérison complète des lésions (le critère de durée n'est pas consensuel selon les définitions, variant de 30 à 90 jours). D'autres symptômes sensitifs peuvent concerner le même dermatome : hypoesthésie, dysesthésies, prurit, allodynie. Parmi les patients atteints de zona, 10-15% garderont des APZ, plus de la moitié auront plus de 60 ans. Ces douleurs sont classiquement décrites comme rares avant 50 ans. L'âge est le premier facteur de risque mais les patients immunodéprimés sont également plus exposés. Les patients vaccinés contre le zona sont moins à risque de voir ces douleurs persister, y compris si des lésions cutanées sont apparues. Au niveau cellulaire, il existe, lors du zona, une inflammation hémorragique du nerf, de la racine dorsale et du ganglion rachidien dorsal laissant place à de la fibrose à la fin de la phase aiguë (46). L'atteinte locale due au zona pourrait expliquer la persistance des APZ : inflammation nerveuse et périnerveuse, altération neuronale au niveau de la corne dorsale par le développement d'une activité spontanée entraînant des stimuli douloureux, y compris après la résolution des dommages cutanés (9,12,47).

Infections bactériennes : Les patients atteints de zona sont à risque de développer une surinfection bactérienne à Staphylocoque doré ou SGA, en particulier s'ils sont immunodéprimés.

Chapitre II : Complications neurologiques

Les complications neurologiques du VZV peuvent coïncider avec l'éruption cutanée ou apparaître dans les semaines ou mois qui suivent, la plus fréquente étant la douleur post-zostérienne qui pourrait presque être considérée comme partie intégrante de l'histoire naturelle du virus. Lorsque le SNC est atteint, une méningite en est la manifestation classique, mais l'encéphalite et la myélite transverse sont également décrites. Le zona ophtalmique peut se compliquer d'une hémiparésie controlatérale. Les nerfs crâniens peuvent également être touchés dans la paralysie faciale ou le syndrome de Ramsay-Hunt. On rapporte également des atteintes du système nerveux périphérique (SNP) de type polyradiculonévrites et neuropathies motrices.

Comment les classer ?

La description des atteintes neurologiques du VZV peut se faire selon plusieurs méthodes. Certains auteurs se basent sur la dichotomie des atteintes des patients immunodéprimés en comparaison avec celles des immunocompétents (9). Les descriptions plus récentes ont tendance à supprimer cette distinction et à classer préférentiellement selon le type d'atteinte, d'une part les celles du SNP : ophtalmoplégie, paralysie faciale périphérique (PFP), syndrome de Ramsay-Hunt, zona ophtalmique, atteinte radiculaire périphérique, et d'autre part, celles du SNC : méningite, encéphalite, cérébellite, vasculopathie cérébrale, myélite, névrite optique et nécrose rétinienne (48) (Figure 1.5). On notera ici que plusieurs études s'intéressent aux « méningites » à VZV (caractérisées par une pléïocytose, des signes cliniques évocateurs de méningites et une réplication VZV dans le LCR) mais décrivent ensuite dans leur population des méningites simples et d'autres avec atteinte encéphalitique ou des paires crâniennes. Cette distinction est importante car les définitions sont hétérogènes, selon les études, et nécessitent d'être vigilant quant au nombre de méningites rapportées. Nous distinguerons donc les méningites simples à VZV (qui n'ont pas d'atteinte encéphalitique, centrale ni des paires crâniennes) et les autres types d'atteinte neuroméningée. La présence ou non d'un zona clinique n'affectera pas les différentes classes : on peut en effet retrouver des atteintes de chaque type avec ou sans zona (49).

Figure 1.5 : Complications neurologiques des réactivations VZV

Forme clinique	Description
Dermatologique	
Zona	Eruption vésiculaire à distribution dermatomale, accompagnée de douleurs radiculaires, dysesthésie, allodynie, hypoesthésie
Zoster multiplex (zona disséminé)	Atteinte de zona dans ≥ 3 dermatomes ou Présence de 20 lésions vésiculaires en dehors du dermatome principal atteint
Système nerveux périphérique	
Névrite optique	Perte visuelle, œdème papillaire
Ophthalmoplégie	Atteinte des nerfs qui innervent les muscles oculaires et extra-oculaires
Paralysie faciale périphérique	Paralysie faciale périphérique ipsilatérale à l'inflammation du noyau géniculé
Syndrome de Ramsay-Hunt	Idem + zona oticus (vésicules dans le conduit auditif externe ou tympan)
Zona ophtalmique	Atteinte de la branche ophtalmique du nerf trijumeau Peut être accompagné de kératite
Système nerveux central	
Méningite ± encéphalite	Céphalées, fièvre, raideur nucale Symptômes neurologiques focaux
Cérébellite	Ataxie cérébelleuse
Vasculopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Accident ischémique transitoire (AIT) • Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ± secondairement hémorragique • Vasculite d'origine indéterminée • Artérite giganto-cellulaire? (anc. maladie de Horton)
Myélite transverse	Paraparésie spastique monophasique, spontanément résolutive
Nécrose rétinienne	<ul style="list-style-type: none"> • Aiguë • Progressive (PORN) <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs préorbitaires, myodésopsies, vision floue, perte de la vision périphérique • Perte visuelle indolore, myodésopsies, décollement rétinien
Autres	
Zoster sine herpète	Douleurs neuropathiques à distribution radiculaire, sans lésion cutanée (active ou anamnétique récente)
Parésie post-zostérienne	<ul style="list-style-type: none"> • Zona cervical → parésie bras ou diaphragme • Zona thoracique → faiblesse musculature abdominale, hernies • Zona sacral → rétention urinaire, parésie jambe • Zona lombaire → parésie jambe

Source : d'après Nagel et Gilden 2014 (48)

II.1) Atteinte neurologique périphérique

L'atteinte neurologique est inhérente à la récurrence du VZV. La névrite aiguë fait partie du tableau de zona. Les signes sensitifs (douleur, dysesthésie, hypoesthésie) en rapport avec l'atteinte du dermatome concerné ne sont donc pas à considérer comme des complications.

On considèrera donc ici les atteintes du SNP, paires crâniennes incluses, qui constituent un tableau neurologique au-delà de ce qui est attendu dans un zona non compliqué. Il s'agit d'atteintes motrices, de polyradiculonévrites, etc. Une place particulière est faite aux complications oculaires, à la jonction des complications cutanées et neurologiques.

II.1.a. Atteinte des paires crâniennes

La réactivation du VZV peut atteindre la plupart des paires crâniennes (PC). Le nerf trijumeau est le plus souvent atteint dans le zona (zona de la face selon le territoire V.1, V.2, V.3), mais compte-tenu de sa fonction uniquement sensitive, il est discutable de le considérer comme une complication en l'absence d'atteinte ophtalmique. Même si les atteintes des PC peuvent être associées à une pléiocytose ou une irritation méningée, elles ne sont pas considérées comme une atteinte du SNC. Cette distinction est souvent rendue difficile en neurologie clinique : les nerfs étant périphériques mais avec des noyaux situés dans le SNC, au niveau du tronc cérébral. Même l'atteinte du nerf optique qui fait partie du SNC est classiquement décrite avec les atteintes périphériques. On comprend bien que les atteintes des PC sont des formes de chevauchement entre le SNC et le SNP mais paraissent cliniquement bien différentes, ce qui nécessite d'en faire une classe à part entière.

- *Syndrome de Ramsay-Hunt*

Le syndrome de Ramsay-Hunt est caractérisé par la triade suivante : PFP, douleur auriculaire et éruption vésiculeuse au niveau de la zone dite de Ramsay-Hunt (canal ou auricule) homolatérale. Le syndrome de Ramsay-Hunt reflète la réactivation du VZV dans le ganglion géniculé, avec une dissémination de l'infection qui peut aller jusqu'à la huitième paire crânienne. Une atteinte à la fois faciale (VII) et cochléovestibulaire (VIII) est donc possible, entraînant des symptômes tels que vertiges, surdité ou hyperacousie, acouphènes, nystagmus. Des troubles lacrymaux sont également décrits. Ce syndrome peut également, mais plus rarement, faire partie d'une atteinte multiple des PC touchant en particulier les nerfs V, IX et X (50). Une atteinte centrale peut être associée avec des signes d'irritation méningée et une

pléïocytose (48). La PFP du syndrome de Ramsay-Hunt est plus sévère que celle induite par HSV avec une proportion plus importante de dénervation neurologique chronique et une plus faible proportion de récupération complète. Le risque de PFP persistante dépend du degré initial de sévérité de la PFP, du traitement et du délai entre le traitement et le début des symptômes. Les patients non traités présentent plus de complications ; la récupération est meilleure si le traitement est introduit dans les trois premiers jours. Une récupération complète a été rapportée chez 75-90% des patients traités par antiviral, majoritairement chez les patients recevant une corticothérapie en association (51). Bien qu'il n'y ait pas de recommandation formelle concernant cette complication et sa prise en charge (notamment pas d'étude contrôlée sur l'administration concomitante de corticoïdes), un traitement antiviral précoce par Aciclovir (ACV) paraît indiqué (52).

- *Atteinte de l'œil*

Parmi les atteintes périphériques, celles touchant l'œil sont à risque de complications sévères en terme de handicap. L'œil peut effectivement être atteint dans le cadre d'une névrite optique, par atteinte de la deuxième paire crânienne pouvant être sévère et aller jusqu'à la nécrose rétinienne aiguë (dont le VZV est une des étiologies prédominantes) et la cécité. Cette atteinte se rapproche d'une atteinte encéphalitique et pourrait être classée aussi avec les atteintes centrales. Le plus souvent cependant, l'œil est atteint *via* un zona touchant la branche ophtalmique du nerf trijumeau (53). Des céphalées, de la fièvre ou une sensation de malaise peuvent en être les prodromes. Une douleur ou hyperesthésie homolatérale au niveau de l'œil, du front ou du crâne peut également annoncer l'éruption qui peut être accompagnée d'une rougeur conjonctivale, d'une uvéite, d'une épisclérite ou d'une kératite. Le ptosis est rare. La kératite aiguë touche la cornée et met le pronostic visuel en jeu. Les lésions vésiculaires sur le haut ou l'aile du nez sont associées à l'atteinte oculaire. Le diagnostic doit être précoce pour entraîner une prise en charge thérapeutique urgente.

II.1.b. Atteinte du SNP hors paires crâniennes

La réactivation du VZV entraîne non seulement l'apparition du zona, mais peut aussi s'accompagner d'une atteinte sensitive voire motrice à type de parésie dans le territoire de la racine concernée. Une parésie motrice est décrite chez 3% des patients atteints de zona. Parmi les atteintes du nerf périphérique, on distinguera donc l'atteinte accompagnant le zona (surtout sensitive de la racine concernée par la réactivation) d'une complication neurologique

périphérique entraînant un déficit moteur, une amyotrophie ou encore une abolition des réflexes ostéo-tendineux concernés. L'atteinte des ganglions sensitifs sacrés peut causer un équivalent du syndrome de la queue de cheval avec des troubles sphinctériens. L'atteinte peut concerner une ou plusieurs racines (polyradiculopathie) voire toucher le plexus. Des données Taïwanaises rétrospectives, sur 315595 patients atteints de zona dans les deux mois précédents, montraient une association statistiquement significative (HR ajusté 18,37, IC₉₅ [10,2-33,1], $p < 0.01$) entre zona et Guillain-Barré, en comparaison avec des contrôles sans zona appariés sur l'âge et le sexe (54).

II.2) Atteintes neurologiques centrales

Différentes revues de la littérature reprennent les complications neurologiques centrales du VZV : ces atteintes sont multiples et hétérogènes et, pour chacune d'entre elles, on peut constater des atteintes avec ou sans zona clinique. L'atteinte est attribuée au VZV devant une PCR VZV positive dans le LCR ou une synthèse d'immunoglobuline G (IgG) anti-VZV dans le LCR (35,48,55,56).

II.2.a. Méningo-encéphalites

Le VZV est désormais classé aux premiers rangs des étiologies des méningoencéphalites de l'adulte, derrière l'HSV. L'atteinte clinique aiguë se caractérise par des signes neurologiques focaux, des altérations de la conscience et/ou de l'état mental. Les crises comitiales sont moins fréquentes. Les signes neurologiques débutent classiquement dans les jours précédant l'éruption mais cette chronologie n'influence pas le diagnostic. On peut retrouver des méningoencéphalites avec ou sans zona (57). Les méningoencéphalites à VZV sont plus fréquemment décrites chez les patients adultes immunodéprimés, mais peuvent également se voir chez les patients immunocompétents (37,55) et chez les enfants où le VZV est désormais considéré comme la principale cause d'encéphalite. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, l'atteinte de paires crâniennes, un zona cervical ou disséminé, deux antécédents de zona préalables ou plus, une diminution de l'immunité cellulaire (9,42,57). Un traitement par ACV par voie intraveineuse (IV), 10-15 mg/kg/8h, est recommandé en urgence. La prise en charge recommandée en France est la même que celle de l'encéphalite herpétique avec une durée conseillée de 21 jours. La mortalité reste élevée : chez les adultes traités, elle serait comprise entre 9 et 20% selon les études (56). Les patients survivants peuvent présenter des séquelles neurologiques légères à graves. Des études de suivi ont décrit des séquelles neurologiques variées : déficits neuropsychologiques, troubles cognitifs, altération de la mémoire, difficultés exécutives, changements émotionnels et comportementaux (56).

II.2.b. Atteinte vasculaire cérébrale

- Vasculopathie et AVC

La vasculopathie est une complication grave d'incidence inconnue de la réactivation du VZV. Elle entraîne une infection vasculaire des artères cérébrales pouvant provoquer un accident v

vasculaire cérébral (AVC) ischémique et hémorragique (58). Elle se manifeste cliniquement par des céphalées, des changements d'état mental et des déficits neurologiques focaux. Pour diagnostiquer la vasculopathie à VZV, la recherche du virus dans le LCR par PCR est peu sensible (30%), la méthode diagnostique de choix est l'index de synthèse intrathécale des anticorps anti-VZV (rapport LCR/sérum des IgG anti-VZV en tenant compte des IgG totales et de l'albumine dans les deux compartiments). Les vaisseaux de petit et gros calibre peuvent être impliqués. L'IRM cérébrale révèle fréquemment des lésions à la jonction entre la substance blanche et la substance grise. L'artériographie révèle chez plus des deux tiers des patients une sténose et une occlusion artérielle focale, un anévrisme ou une hémorragie (35,59).

Chez l'enfant, jusqu'à un tiers des accidents ischémiques cérébraux seraient associés à la varicelle (60,61). Chez l'adulte, le risque d'accident vasculaire cérébral serait augmenté de 30% dans l'année qui suit le zona (59). Une vaste analyse de population a montré que le risque serait encore plus élevé : un accident vasculaire cérébral était observé dans l'année chez 8,1% des personnes atteintes de zona ophtalmique, contre seulement 1,7% dans un groupe témoin apparié (62). Les accidents vasculaires cérébraux consécutifs à un zona ophtalmique ont une grande importance clinique. Le VZV qui est réactivé dans le nerf trijumeau peut atteindre la face (*via* les nerfs sensoriels ophtalmiques) ou l'artère carotide interne et ses branches intracrâniennes (*via* des fibres afférentes). Par la suite, le virus établit sa latence dans la paroi artérielle, ce qui entraîne un remodelage vasculaire : inflammation, altération de la paroi vasculaire, formation d'anévrisme. Ce remodelage peut se compliquer d'une occlusion et d'un AVC. 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'Herpèsviridae*, ainsi que des antigènes d'ADN du VZV (35). Le VZV serait le seul virus se répliquant dans la paroi vasculaire et pouvant entraîner une telle vasculopathie (58).

- ***VZV et artérite à cellules géantes***

Une des avancées les plus récentes concernant les complications neurologiques du VZV est la détection d'antigènes de VZV, d'ADN VZV et de particules virales dans les artères temporales de patients atteints d'artérite à cellules géantes (ACG, anciennement appelée maladie de Horton). Cette hypothèse a été évoquée après plusieurs cas rapportant des patients présentant des symptômes cliniques d'ACG, un syndrome inflammatoire biologique et une neuropathie optique ischémique associée à une atteinte vasculaire VZV sur la biopsie de

l'artère temporale homolatérale (48). Des études complémentaires ont été menées pour étayer l'hypothèse d'une relation entre réactivation VZV et ACG. Sur des biopsies d'artère temporale cadavériques, l'antigène VZV était retrouvé chez 61/82 (74%) patients atteints d'ACG contre seulement 1/13 (8%) des patients sains de plus de 50 ans, pris comme témoins (63). Selon l'hypothèse privilégiée, le VZV pourrait être un des facteurs déclenchant de cette vascularite des gros vaisseaux d'étiologie mal comprise dont le traitement se limite aujourd'hui à la corticothérapie sans traitement spécifique disponible. La réplication vasculaire locale du VZV entraînerait une vasculopathie multifocale qui pourrait se traduire par le spectre clinico-biologique complet de l'ACG. La présence du virus pourrait provoquer la réponse auto-immune liée à l'artérite géantocellulaire avec une inflammation concernant les trois tuniques artérielles et entraînant une abondance de cellules géantes multinucléées. 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 (35).

II.2.c. Atteinte neurodégénérative

La démence est un syndrome clinique causé par une lésion des cellules nerveuses cérébrales. Elle se caractérise par une diminution des capacités mentales suffisamment grave pour gêner la vie quotidienne. Des études épidémiologiques ont identifié de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires courants liés à la démence tels que l'âge, le diabète, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, la sédentarité, l'augmentation de l'apport en graisses, le syndrome métabolique et l'hypertension. Des études antérieures ont également rapporté des preuves d'une pathologie cérébrovasculaire dans la démence de type Alzheimer (DTA). Les effets toxiques des facteurs vasculaires sur la microvascularisation cérébrale peuvent provoquer une hypoperfusion cérébrale et une ischémie entraînant une angiogenèse, qui se combine avec le β -amyloïde pour produire la DTA. Le VZV est le seul virus humain capable de se répliquer dans les artères cérébrales et de provoquer une vasculopathie, principalement chez les patients âgés et immunodéprimés. L'hypothèse d'une corrélation entre les herpesvirus (HSV1 et VZV notamment) et la DTA a été récemment avancée (64). Deux équipes ont étudié le lien entre VZV et des modifications neurocognitives à long terme vers le développement d'une démence.

Tsai *et al.* (2017) ont étudié 846 patients (moyenne d'âge de 62,2 ans) atteints d'un zona ophtalmique (ZO) en 2005 qui avaient développé une démence au cours des 5 années suivantes. L'apparition d'une démence a été comparée à celle d'un groupe témoin de 2538

sujets du même âge au cours de la même période de 5 ans. Le pourcentage de patients atteints de ZO qui développaient une DTA était de 4,16%, alors que celui des témoins n'était que de 1,65% ($p < 0,001$). Le risque relatif de développer un trouble neurocognitif dans les 5 années suivant le diagnostic de ZO était de 2,97 après ajustement sur les caractéristiques des patients et comorbidités (65).

Dans l'étude de Chen *et al.* (2018), 39205 patients de 54 à 90 ans atteints de zona ont été suivis en moyenne plus de 6 ans. L'incidence de la démence a été comparée à celle de 39205 témoins (l'âge moyen des deux groupes était de 63,5 ans). Le risque relatif était faible, à savoir 1,11. Une explication possible de cette différence marquée par rapport aux résultats du ZO est que le virus dans sa localisation ophtalmique est plus susceptible de pénétrer dans le cerveau et de causer des lésions. Cependant, les patients atteints de zona traités par antiviraux avaient une incidence nettement plus faible de démence : environ la moitié de celle du groupe non traité (HR ajusté : 0,55 ; IC₉₅ [0,40-0,77] ; $p < 0,0001$) (66).

II.2.d. Atteinte médullaire

- *La myélopathie post infectieuse*

Elle se présente comme une paraparésie monophasique limitée avec ou sans trouble sensitif et sphinctérien. Elle touche principalement des patients immunocompétents et évolue favorablement.

- *La myélite transverse*

Il s'agit d'une complication rare, souvent invalidante et potentiellement fatale du VZV. Elle entraîne majoritairement des troubles sphinctériens et une parésie des extrémités pouvant évoluer jusqu'à la paraplégie et des déficits sensitifs.

Les patients immunodéprimés sont plus particulièrement touchés (surtout infectés par le VIH au stade SIDA ou sous traitement immunosuppresseur) et peuvent être atteints d'une forme mixte, avec une encéphalite ou d'autres complications neurologiques concomitantes (67). Ces patients sont considérés comme évoluant le plus souvent défavorablement contrairement aux patients immunocompétents mais ces données sont basées sur des séries de cas (au maximum 10 patients) et la prise en charge thérapeutique n'est pas consensuelle (68,69).

Le plus souvent, l'éruption survient dans les trois semaines précédant les symptômes neurologiques mais elle peut également se déclarer dans les premiers jours (48,56,69). Les déficits neurologiques débutent classiquement de façon homolatérale à la lésion cutanée puis

peuvent s'étendre de manière bilatérale. Les dermatomes cervicaux et thoraciques seraient plus fréquemment atteints. La présence d'un zona n'est cependant pas systématique (69,70).

L'IRM met en évidence un hypersignal médullaire longitudinal dans le territoire concerné. Le diagnostic est confirmé par la présence dans le LCR d'ADN VZV ou d'IgG anti-VZV (68). Des analyses histologiques et virologiques de la moelle épinière dans des cas fatals ont révélé une franche invasion de VZV dans le parenchyme, entraînant une nécrose médullaire prédominant sur les cordons postérieurs, une démyélinisation focale et parfois une dissémination du virus aux racines nerveuses adjacentes (42,57).

Un traitement par Aciclovir IV précoce et intensif est indiqué y compris chez des patients immunocompétents (*case reports* uniquement, pas d'étude contrôlée).

Dans une revue de 31 patients adultes, les patients immunocompétents évoluaient tous favorablement avec une reprise de la marche avec ou sans aide technique (14 patients immunocompétents sur 31) contrairement aux patients immunodéprimés (17 sur 31) pour lesquels la morbi-mortalité était plus élevée avec un taux de mortalité de 23% (71).

- ***Infarctus médullaires***

Des infarctus médullaires à VZV ont également été décrits avec des hypersignaux diffusion sur l'IRM médullaire et confirmation virologique dans le LCR (72). La vasculopathie à VZV peut provoquer des infarctus médullaires tout comme elle peut toucher le parenchyme cérébral.

II.3) Méningite simple à VZV

II.3.a. Définition de la méningite « aseptique »

Une méningite est définie par des signes cliniques d'irritation méningée se manifestant biologiquement par une pléiocytose dans le LCR (73). Dans la littérature, le terme méningite « aseptique » désigne un tableau associant des symptômes d'inflammation méningée aiguë (céphalées, vomissements, raideur de nuque, phonophobie), une pléiocytose dans le LCR et des cultures bactériologiques négatives du LCR chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiothérapie avant la ponction lombaire (73,74). Ainsi, les séries de cas incluent pour la plupart des méningites infectieuses (virales, tuberculeuses) et non infectieuses, comme dans cette revue de littérature de 2007 (74) décrivant les caractéristiques cliniques et biologiques des méningites « aseptiques ». Le tableau associait de la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (67-100%), des céphalées (81-100%), des vomissements (70-92%) et une raideur de nuque (39-70%). Biologiquement, il existait une pléiocytose d'au moins 5 éléments par mm^3 . Concernant la formule, la présence de PNN n'excluait pas le diagnostic. La protéinorachie était augmentée et la glycorachie normale sauf dans les méningites tuberculeuses mais aussi certaines méningites virales (oreillons, HSV, entérovirus, et d'autres causes non infectieuses).

Les méningites à VZV sont donc le plus souvent incluses dans le groupe des méningites « aseptiques ». Le terme « aseptique » désignant une absence de germe microbien susceptible de causer une infection, nous avons choisi de ne pas les désigner ainsi dans ce travail et nous utiliserons pour décrire les méningites à VZV sans autre complication neurologique le terme de méningite « simple ».

II.3.b. Etiologies des méningites aseptiques

Les étiologies des méningites aseptiques sont nombreuses, infectieuses ou non, mais les étiologies virales arrivent en première position. Les entérovirus, l'HSV-2 et les arbovirus sont les virus les plus fréquemment retrouvés (recherchés ?) mais d'autres virus peuvent être en cause (VIH, oreillons, virus respiratoires, rotavirus, parvovirus B19, herpès virus dont VZV, rougeole, etc.). Les PCR virales sur le LCR sont de plus en plus réalisées en pratique courante. La haute sensibilité des PCR permet ainsi de déterminer le virus en cause : le diagnostic rapide permet alors éventuellement un traitement antiviral adapté et efficace.

L'entérovirus est reconnu comme le principal agent viral pathogène (75). Le VZV est plus fréquemment recherché depuis que la PCR est réalisée en routine dans la plupart des centres. Plusieurs études rétrospectives récentes sur les méningites aseptiques ont tenté d'évaluer la prévalence des différentes atteintes virales, le VZV arrivant en 2^e ou 3^e position après entérovirus et HSV (75–81) (Tableau 1.1).

Tableau 1.1 : Principales études concernant les étiologies des méningites aseptiques

1 ^{er} auteur	Année	Nombre de patients	Méningites virales documentées	VZV	HSV	Entérovirus
Koskiniemi	2001	3231	68	26 (38%)	13 (19%)	29 (42%)
Hausfater	2004	45	21	5 (24%)	1 (5%)	8 (38%)
Kupila	2006	144	95	12 (12%)	24 (25%)	38 (40%)
Frantzidou	2008	81	36	2 (5%)	1 (3%)	8 (22%)
Ihekwa	2008	2045	38	8 (21%)	8 (21%)	22 (58%)
Jarrin	2016	180	73	12 (15%)	14 (17%)	36 (43%)
Kaminski	2017	191	148	18 (12%)	22 (15%)	53 (36%)

II.3.c. Particularités clinico-biologiques

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude portant spécifiquement sur les méningites à VZV qui se place parmi les trois premières étiologies des méningites virales. Cependant au sein d'études épidémiologiques sur les méningites virales, plus de détails sont parfois disponibles (75,78–80,82–84). L'âge médian se situe entre 38 et 58 ans, avec une prédominance décrite avant 30 ans ou après 70 ans. Les patients atteints de méningite sont plus jeunes que les patients atteints de méningoencéphalite à VZV. Les symptômes surviennent surtout l'été. Le syndrome méningé est le plus souvent franc et la fièvre n'est pas systématique. Le zona n'est pas toujours présent (11-88%), il peut apparaître avant ou après les symptômes de méningite et touche plus fréquemment les territoires ophtalmiques et thoraciques. La méningite à VZV peut également s'observer dans un contexte de primo-infection varicelleuse ; la réactivation de souches vaccinales pourrait également être en cause. Le syndrome inflammatoire biologique n'est pas systématique, la CRP variant de <1 à 6,2 mg/L (médiane). La ponction lombaire retrouve une pléiocytose à plus de 100 éléments/mm³ (128 à 226, médiane) avec une prédominance de lymphocytes. La protéinorachie est modérément augmentée (0,97 à 1,3

g/L, médiane) et décrite comme statistiquement plus élevée que dans les méningites à entérovirus. La glycorachie est le plus souvent normale. La charge virale est plus élevée dans les méningites que dans les atteintes des paires crâniennes. Peu de données sont disponibles quant à la positivité de l'interféron alpha dans le LCR qui serait positif dans 40% des cas dans une étude (81). Dans une autre étude plus ancienne concernant uniquement des patients infectés par le VIH, 34% des patients atteints d'une complication neurologique du VZV (toutes confondues, dont les méningites sans détail par sous-groupe) avaient un IFN alpha positif dans le LCR (55).

II.3.d. Données de suivi et pronostic

Dans l'ensemble, le pronostic des méningites simples à VZV est considéré comme favorable mais peu de données de suivi sont disponibles (55,77,82,83,85–87). Chez les enfants, le pronostic est considéré comme favorable sans séquelles (56,82,83). Les adultes évolueraient soit favorablement, soit avec des séquelles neurologiques (jusqu'à 50% des cas) classées de légères à modérées (céphalées résiduelles, troubles cognitifs notamment). Plusieurs études ont attiré notre attention sur les séquelles chez l'adulte.

En 2000, les complications neurologiques du VZV avaient été étudiées par De La Blanchardière *et al.* mais uniquement chez des patients infectés par le VIH (55). Le seul facteur de risque associé en analyse multivariée à la mortalité et aux séquelles neurologiques sévères était la sévérité du tableau initial (atteinte centrale à type de méningoencéphalite ou myélite par rapport à une atteinte méningée ou périphérique).

En 2009, dans une étude rétrospective suédoise sur 97 patients présentant une complication neurologique du VZV (dont 34 méningites) avec données de suivi, Perrson *et al.* retrouvaient une charge virale VZV plus élevée dans les sous-groupes méningite et méningoencéphalite par rapport aux autres atteintes (83). Un suivi des séquelles neurologiques était disponible pour 27 patients à 3 mois et 13 patients à 6 mois (dont 2 méningites), sans détail des complications. Le facteur de risque étudié était la charge virale VZV dans le LCR qui n'était pas statistiquement associée aux complications neurologiques à 3 mois contrairement à une étude de 2014 (88). Cette dernière, une étude rétrospective sur 45 patients dont 25 méningites, montrait que la charge virale était significativement plus haute lors des encéphalites que lors des méningites et qu'elle était associée à la mortalité.

En 2013, dans une étude prospective suédoise comparant 14 patients à trois ans d'une complication neurologique VZV et 28 témoins appariés sur l'âge et le sexe, Grahn *et al.* montraient que les cas avaient significativement plus de troubles cognitifs (87). Les séquelles décrites touchaient principalement le domaine de l'attention, de la vitesse psychomotrice, de la mémoire et des fonctions exécutives.

Ces données de suivi ont été reprises dans une revue en 2015 qui confirmait la nécessité de recherche de facteurs pronostiques de l'évolution notamment neurologique des patients atteints d'infection neuroméningée à VZV (56).

En 2016, Kaewpoowat *et al.* décrivaient les atteintes neuroméningées (méningites et méningoencéphalites) à VZV et HSV de 88 patients identifiés rétrospectivement, dont 13 méningites à VZV (89). Les facteurs pronostiques associés aux complications étaient étudiés dans la population globale (méningites et méningoencéphalites à HSV et VZV confondus) avec pour critère de jugement principal l'état neurologique à la sortie d'hospitalisation (données disponibles pour 9/13 méningites à VZV). L'âge supérieur à 65 ans était significativement associé aux complications ($p < 0,001$), contrairement à un effet protecteur de l'introduction de l'antiviral dans les 48 premières heures dans la population globale ($p = 0,02$).

Très peu de données de suivi à long terme sont disponibles et aucun de ces facteurs pronostiques n'était étudié pour un groupe homogène de méningites simples, mais toujours au sein d'une population hétérogène de complications neuroméningées.

II.3.e. Méningite et zona

Les patients atteints de zona ayant des comorbidités (diabète, cancer, connectivite, BPCO, MICI, VIH, transplantation, psoriasis) sont classiquement décrits comme plus à risque de complications, notamment neurologiques, dont font partie les méningites simples (32). En 2017, une étude sur 578 patients atteints de zona, montrait que 24 d'entre eux avaient présenté une méningite virale dans les deux ans suivant l'éruption. La topographie du zona (craniocervical par rapport aux autres dermatomes, OR 5.884, $p = 0.001$) et le sexe masculin

($p=0.03$ mais 0.05 en multivarié) étaient associés au risque de méningite, mais pas l'immunodépression. Il n'y avait pas de suivi permettant d'évaluer les séquelles (90).

On parlera de « méningite simple à VZV » devant un tableau clinique évocateur de méningite (**avec ou sans zona**) et une répllication virale VZV dans le LCR. Différentes études ont rapporté des cas de méningites à VZV **sans zona** en proportion variable : 11 sur 21 (84), 1 sur 8 (78), 1 sur 5 (81). Gilden *et al.* ont revu la littérature en 2010 sur les atteintes neurologiques à VZV sans zona constaté, ces entités existaient pour toutes les atteintes neurologiques du VZV, qu'elles soient centrales ou périphériques (49).

Cette distinction des méningites avec ou sans zona est importante car on retrouve dans la littérature une confusion nosologique, il existe à la fois :

- les méningites simples à VZV (un tableau de méningite avec une PCR VZV qui revient positive, avec ou sans zona) ;
- les méningites compliquant un zona (un patient avec un zona constaté qui développe ensuite une aggravation avec l'apparition d'un syndrome méningé ou d'autres signes évocateurs) ;
- les méningites dites « réactionnelles », c'est-à-dire, une pléiocytose retrouvée en présence d'un zona sans signe clinique d'atteinte méningée.

La terminologie de méningite réactionnelle est liée au fait que l'on décrit une pléiocytose quasi systématique en cas de réactivation du VZV. La réactivation au niveau du ganglion sensitif entraînerait, en effet, une réaction de contiguïté avec une inflammation du LCR constatée à la ponction lombaire. Dans 2 études anciennes, parmi les patients atteints de zona non compliqué, 40 à 50% avaient une pléiocytose réactionnelle y compris en l'absence de signe clinique d'irritation méningée (57,91). En 1998, Haanpää *et al.*, décrivaient 55 patients avec zona sans syndrome méningé (92). Quarante-six patients avaient eu une PL, qui revenait anormale dans 28/46 (61%) cas avec une pléiocytose chez 21 patients entre 5 et 1140/mm³, une hyperprotéinorachie chez 12 patients, une PCR VZV positive dans le LCR chez 10 patients et une synthèse d'IgG anti-VZV chez 10 patients. Il existe donc une proportion de zonas avec pléiocytose qui ne seront pas compliqués de méningite cliniquement. Cette entité nosologique correspond donc à une réaction méningée asymptomatique qui est mal décrite par

le terme « méningite réactionnelle ». Aucune étude ne permet d'évaluer si la présence d'un zona concomitant à la méningite est un facteur associé à des complications.

II.3.f. Recommandations de prise en charge

Cette distinction des différentes atteintes méningées à VZV entraîne une diversité des points de vue sur l'indication d'un traitement antiviral. Les recommandations varient donc selon les spécialités concernées :

- Les méningites virales sont réputées évoluer favorablement sans traitement en 1 à 2 semaines. Un traitement antiviral probabiliste par Aciclovir n'est recommandé par la société de pathologie infectieuse de langue française qu'en cas de méningoencéphalite (recommandation de prise en charge des méningites, 2019) (93).
- En revanche, pour les dermatologues, devant un zona, la survenue d'une méningite au titre des « complications neurologiques » est une indication à un traitement antiviral IV pour au moins 10 jours (ou PO selon la symptomatologie) et à une imagerie cérébrale (31,35,94,95).
- Les méningites réactionnelles, quant à elles, seront plutôt traitées selon les indications (ou non) de traitement du zona lui-même. Les objectifs du traitement du zona simple étant de diminuer la sévérité et la durée des douleurs aiguës, d'accélérer la guérison des lésions cutanées, de prévenir la formation de nouvelles lésions, de diminuer la charge virale et le risque de transmission, de prévenir les douleurs post-zostériennes. Il s'agirait d'introduire dans les 72 heures de l'apparition (ou plus tard en cas d'apparition de nouvelles lésions) un traitement antiviral par Valaciclovir (VCV) 1 g x 3/jour pendant 7 jours per os par exemple (31,39).

Pourtant il n'y a pas lieu de penser que la présence ou non d'un zona modifie le pronostic de la méningite à VZV qui justifierait à elle seule d'un traitement. A contrario, il paraît discutable de négliger la présence d'une répllication virale et d'une inflammation méningée compte tenu des conséquences potentielles (vasculopathie et atteinte neurodégénérative) qu'il existe un syndrome méningé ou pas, qu'il existe des lésions cutanées ou pas.

La méningite à VZV n'est pas toujours traitée en pratique. Lorsqu'elle l'est, le patient reçoit un antiviral (Aciclovir), parfois IV, parfois PO. Au vu des complications neurologiques

possibles à long terme, une forte dose et une durée longue de traitement antiviral pourraient être souhaitables en s'alignant sur les recommandations mieux codifiées des méningoencéphalites (ACV 10-15 mg/kg/8h pendant 21 jours). Cependant cette stratégie n'est pas consensuelle, puisque la guérison spontanée des méningites virales sans signe de gravité semble être la règle, et que la littérature actuelle n'a pas démontré formellement l'intérêt du traitement. Une étude prospective comparant l'évolution avec ou sans traitement antiviral serait difficilement imaginable étant donnée la tendance actuelle à traiter et souvent par voie IV à forte dose.

Cependant une étude évaluant le meilleur schéma de traitement semble envisageable. L'état des lieux des pratiques est toutefois nécessaire au préalable. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude rétrospective de grande ampleur évaluant les complications, les traitements reçus et le suivi des méningites à VZV. Ces réponses permettraient d'envisager une étude prospective selon les résultats obtenus, afin de pouvoir éditer des recommandations consensuelles de prise en charge thérapeutique.

Partie 2 : Etude rétrospective

Chapitre I : Mise en perspective

Compte-tenu de la potentielle gravité des atteintes neuroméningées du VZV, un traitement lourd est souvent discuté pour les méningites à VZV. Devant l'absence de recommandations codifiées concernant le traitement des méningites à VZV sans encéphalite, les pratiques sont hétérogènes, à quel prix pour les patients ?

I.1) Hypothèse

Les méningites « simples » auraient une évolution plus favorable que les autres complications neuroméningées du VZV, avec des facteurs pronostiques cliniques ou biologiques associés à une meilleure récupération permettant de guider le schéma du traitement antiviral en termes de voie, durée ou dose.

I.2) Objectifs

Les objectifs de notre étude sont :

- de décrire la présentation clinique et biologique des méningites à VZV et de les comparer aux autres complications neuroméningées du VZV ;
- d'évaluer les pratiques thérapeutiques actuelles (posologie, voie, durée, dose totale) ;
- d'évaluer le devenir des patients (restauration *ad integrum* ou persistance de séquelles, mortalité, morbidité) ;
- d'identifier des facteurs cliniques ou biologiques associés à la récupération ;
- de proposer des pistes de réflexion pour les études ultérieures et les protocoles thérapeutiques notamment.

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1) Type d'étude et centres

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française incluant tous les patients ayant une PCR VZV positive dans le LCR admis entre 2011 et 2018 dans les centres parisiens suivants :

- Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades – AP-HP
- Hôpitaux Universitaires Paris Centre (Cochin, Broca, Hôtel Dieu) – AP-HP
- Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (HEGP, Vaugirard, Coeuron) – AP-HP
- Groupe hospitalier Paris Saint Joseph

Toutes les PCR VZV dans le LCR de ces centres sont réalisées par le laboratoire de virologie de l'hôpital Cochin.

II.2) Ethique

Avec l'accord de tous les chefs de service des départements concernés, les dossiers ont pu être consultés dans chaque centre. Les données recueillies ont été anonymisées et conservées sur un serveur sécurisé.

Le protocole a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée le 12 septembre 2018 (référence SI 18.09.03.66527).

Les patients ont reçu une lettre d'information par courrier postal les informant du début de l'étude en janvier 2019 et leur permettant d'exprimer leur refus le cas échéant. Après la phase de recueil rétrospectif des données, les patients ont été contactés par téléphone, courrier postal ou électronique entre février et mai 2019 pour l'actualisation du dossier, le recueil des complications et des données de suivi. Ils pouvaient alors à nouveau exprimer leur refus ou confirmer leur consentement et recevoir, s'ils le désiraient, le protocole détaillé de l'étude.

II.3) Recueil des données

Les données cliniques étaient recherchées dans les dossiers médicaux et vérifiées ultérieurement si nécessaire lors du contact avec les patients. Après vérification de l'absence de critère d'exclusion (patient mineur ou sous protection juridique), les caractéristiques

générales ont été recueillies : âge, sexe, antécédents particuliers (BPCO, MICI, diabète, IRC, connectivite ou maladie inflammatoire), facteur de risque d'immunodépression (hémopathie maligne ou cancer solide actif, greffe d'organe solide, traitement par immunosuppresseurs, infection par le VIH, grossesse). L'autonomie antérieure à l'infection était évaluée par le score de Rankin modifié (Figure 2.1). La relecture du dossier permettait ensuite de décrire l'atteinte clinique (symptômes neurologiques centraux, périphériques, généraux), biologique (dans le sang, la CRP et le taux de leucocytes ; dans le LCR, le nombre d'éléments, la formule, la glycorachie, la protéinorachie, la charge virale VZV et le taux d'Intérféron alpha), radiologique (IRM cérébrales et médullaires) et neurophysiologique (EEG).

Figure 2.1 : Score de Rankin modifié

Valeur	Symptomes
0	Aucun symptome
1	Pas d'incapacité en dehors des symptomes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

Source : <https://urgences-serveur.fr/Score-de-Rankin-modifie,1116.html>

II.4) Définitions des cas

Ces données ont permis de classer les patients en sous-catégories d'infection à VZV. Par définition, tous les patients avaient une PCR VZV positive dans le LCR. Ils étaient répartis dans différents sous-groupes diagnostiques (83).

Méningite simple à VZV :

- Des symptômes et signes cliniques évocateurs de méningite
- SANS signe neurologique central (encéphalitique, médullaire) ni périphérique (atteinte des paires crâniennes ou d'une racine, en dehors du territoire sensitif concerné par un zona)
- AVEC une pléïocytose (définie ≥ 5 éléments dans le LCR)
- SANS culture positive du LCR en bactériologie

Méningoencéphalite à VZV :

- Des signes cliniques d'atteinte centrale encéphalitique avec ou sans crise comitiale
- Et/ou une atteinte radiologique évocatrice sur l'IRM cérébrale
- Et/ou un électroencéphalogramme (EEG) évocateur
- Et/ou une pléïocytose, une hyperprotéïnorachie

Myélite à VZV :

- Des signes cliniques déficitaires d'atteinte centrale médullaire
- ET une atteinte radiologique confirmée sur l'IRM médullaire

Atteinte périphérique à VZV :

- Une atteinte déficitaire d'une ou plusieurs paire(s) crânienne(s)
- Et/ou d'une ou plusieurs racine(s) périphérique(s)
- HORS atteinte uniquement sensitive correspondant au(x) métamère(s) du zona

VZV cutané isolé :

- Une atteinte cutanée vésiculeuse (zona ou varicelle)
- SANS signe clinique évocateur de méningite
- SANS signe central encéphalitique ou médullaire
- SANS atteinte de paires crâniennes ni de racine périphérique (en dehors éventuellement du déficit sensitif sur le territoire du zona)
- AVEC ou SANS pléïocytose du LCR

II.5) Données de prise en charge et de suivi

La prise en charge thérapeutique reçue en vie réelle était décrite en précisant si un traitement antiviral avait été reçu ou non. Si oui, la molécule, sa voie d'administration, sa posologie initiale, minimale et maximale étaient précisées. La dose cumulée était calculée en mg/kg pour le traitement par ACV IV. La durée totale de traitement était exprimée en jours en précisant la durée de traitement PO et IV. La mention de la surveillance de la fonction rénale était recherchée ainsi que la survenue d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant une adaptation posologique.

La durée d'hospitalisation, le passage en réanimation ou en soins intensifs, la mortalité intrahospitalière étaient recueillis dans les dossiers.

Les données ultérieures à l'épisode d'infection à VZV contenues dans le dossier ont ensuite été consultées, afin de mettre à jour les données de suivi et de potentiellement notifier un décès (en précisant le délai et si celui-ci était lié ou non à l'infection par VZV).

Les patients étaient également directement recontactés par courrier postal ou électronique et/ou téléphone pour évaluer à distance les complications et les séquelles. La durée de suivi était mise à jour avec la date des dernières nouvelles. Les séquelles étaient évaluées d'abord par les patients eux-mêmes : ils étaient ainsi invités à se prononcer sur une récupération complète ou non de leur état antérieur (donc aucune séquelle, reprise des activités et reprise de l'autonomie antérieure) et d'indiquer à partir de quand cette récupération avait été atteinte ou bien à partir de quand leur état avec séquelles s'était stabilisé sans montrer de nouvelle amélioration. Ce moment, défini par les patients, était appelé date de stabilisation. Le délai de stabilisation était exprimé en mois. Le handicap séquellaire était évalué par le score de Rankin après stabilisation (appelé Rankin stabilisé) permettant le calcul du Delta de Rankin (différence entre le Rankin stabilisé et le Rankin antérieur). On rappelle que le score de Rankin à 0 correspond à une absence complète de symptôme. Un seul symptôme résiduel fait passer le score à 1 même s'il n'engendre pas d'incapacité et que les activités et l'autonomie sont conservées. Les séquelles étaient ensuite précisées par des questions fermées : reprise de l'autonomie antérieure (après quel délai), reprise de l'activité professionnelle pour les patients exerçant une activité juste avant l'infection, reprise des activités de loisir, présence ou non de troubles de concentration, de céphalées résiduelles, de trouble du sommeil, de trouble phasique ou graphique, de trouble de l'humeur, d'épilepsie séquellaire ou de traitement anti-épileptique au long cours, de séquelles de paralysie faciale périphérique, de douleurs post-

zostériennes résiduelles. Un score HAD de dépistage des syndromes anxieux et dépressif était réalisé et considéré comme pathologique si supérieur ou égal à 8 (Annexe 1). La survenue ultérieure d'un accident vasculaire cérébral était recherchée avec précision du délai de survenue après l'infection à VZV. Les patients étaient ensuite invités à signaler de manière déclarative toute complication qu'ils jugeaient associée à l'infection par le VZV.

II.6) Analyse statistique

Une analyse statistique a été réalisée afin d'identifier les facteurs cliniques ou biologiques statistiquement associés à une récupération complète ou à une altération du score de Rankin, chez les patients de la population globale et plus précisément dans le sous-groupe méningite. L'analyse multivariée concernait uniquement le sous-groupe méningite. Une analyse univariée a été également réalisée afin de comparer les sous-groupes entre eux en fonction de caractéristiques cliniques (âge, sexe, Rankin, immunodépression) et biologiques (CRP, nombre d'éléments, IFN, protéinorachie, charge virale VZV).

Les données quantitatives étaient présentées en moyennes et écart-types. L'analyse statistique descriptive des données a été réalisée en utilisant le logiciel R (version 3.5.2). Les comparaisons ont été faites par le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les données qualitatives étaient comparées par des tests de Fischer ou chi 2 selon les effectifs. Les coefficients de corrélation de Spearman ont été mesurés avec un intervalle de confiance choisi à 95%. Pour les analyses multivariées, une régression logistique a été utilisée pour l'analyse de la récupération complète et une régression linéaire multiple pour l'analyse du Delta de Rankin. Pour toutes les analyses, une valeur $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

Chapitre III : Résultats

III.1) Patients et centres

Au total, 72 patients avec PCR VZV positive dans le LCR ont été admis entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2018 dans les centres choisis, après exclusion de 2 patients mineurs.

Les patients avaient consulté dans les centres suivants :

- 33 aux Hôpitaux Universitaires Paris Centre (29 patients ont été hospitalisés à Cochin : 25 en médecine interne, 13 aux urgences, 9 en réanimation médicale, 2 ont été transférés en soins de suite à Broca ; 4 patients ont été hospitalisés à l'Hôtel Dieu en médecine interne)
- 22 aux Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (21 patients ont été hospitalisés à l'HEGP : 12 en médecine interne, 5 en immunologie clinique, 2 en gériatrie, 2 en réanimation médicale, 2 aux urgences, 1 en pneumologie ; 1 patient a été hospitalisé à Vaugirard en gériatrie)
- 16 au Groupe hospitalier Paris Saint Joseph (11 patients ont été hospitalisés en neurologie, 3 aux urgences, 2 en réanimation médicale, 2 en médecine interne, 1 en gériatrie, 1 a été transféré des urgences à Curie et 1 autre en neurologie à l'hôpital Rothschild)
- 1 à l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades (en maladies infectieuses)

Les patients avaient donc été pris en charge par 20 services différents.

Dans ces centres, les PCR VZV dans le LCR sont envoyées en virologie à Cochin. Entre 2011 et juillet 2019, 2858 prélèvements de LCR correspondant à 2521 patients ont été adressés en virologie, dont 96 PCR VZV positives correspondant à 75 patients (72 sur la période concernée par l'étude). La proportion de patients avec au moins une PCR VZV positive dans le LCR parmi les patients testés variait de 1,8 à 4,3% selon les années (Tableau 2.1).

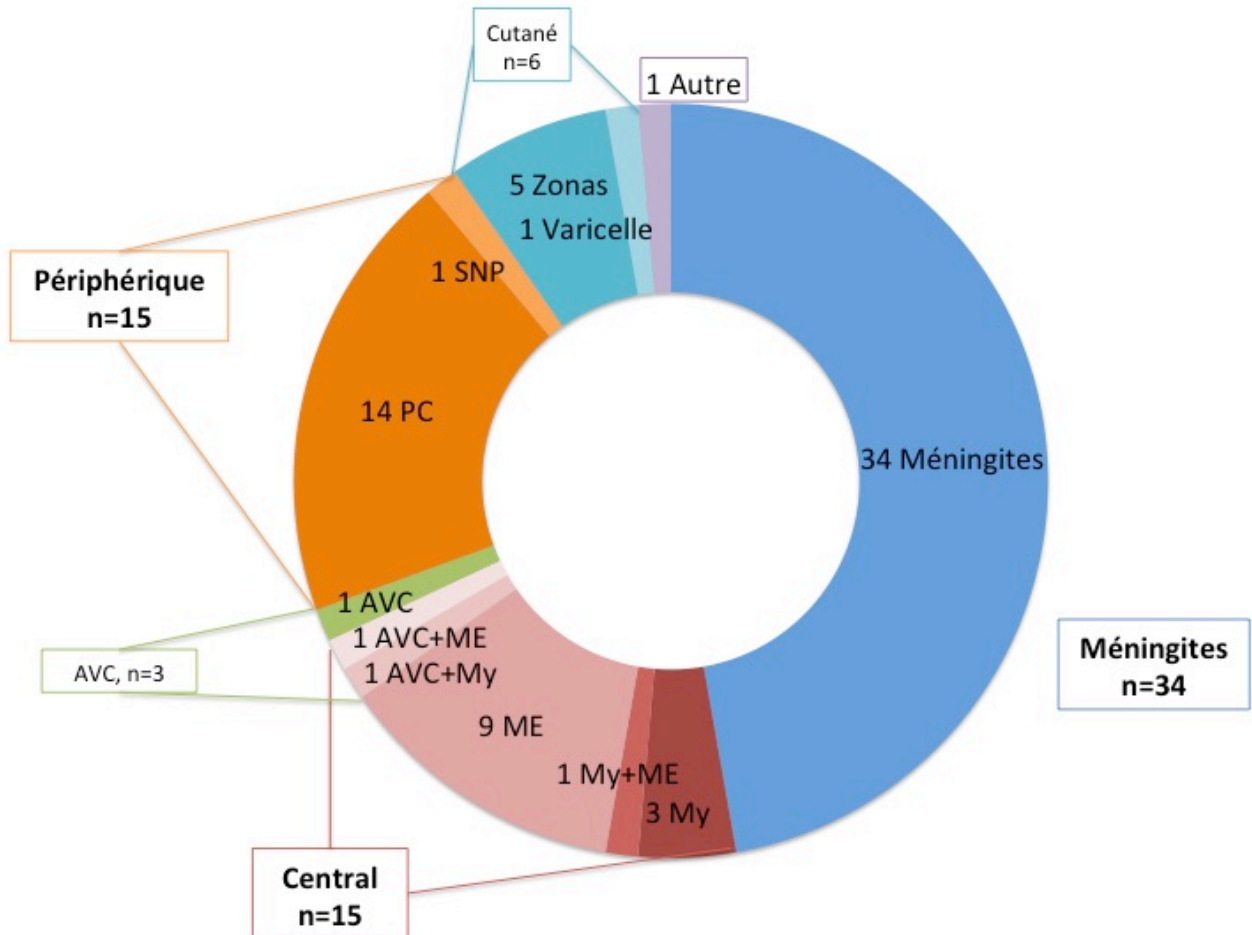
Tableau 2.1 : Evolution de la proportion de patients avec au moins une PCR VZV positive entre 2011 et 2019 dans les centres concernés par l'étude

Année	Prescription VZV sur LCR		PCR VZV positive sur LCR	
	Nombre total LCR	Nombre total patients	Nombre total LCR	Nombre total patients
2è semestre 2011	134	111	3	3 (2,7%)
2012	308	273	7	5 (1,8%)
2013	206	185	10	8 (4,3%)
2014	297	255	18	11 (4,3%)
2015	373	329	14	12 (3,7%)
2016	347	311	7	6 (1,9%)
2017	383	340	17	14 (4,1%)
2018	590	522	16	12 (2,3%)
<i>janvier-juillet 2019</i>	<i>220</i>	<i>195</i>	<i>4</i>	<i>4 (2,1%)</i>

III.2) Description de la population globale (n=72)

III.2.a. Classement des patients selon les critères prédéfinis

Figure 2.2 : Atteintes neuroméningées du VZV : détails et chevauchements des sous-groupes



Légende : My : myélite ; ME : méningoencéphalite ; AVC : accident vasculaire cérébral ; PC : paires crâniennes ; SNP : système nerveux périphérique.

Les 72 patients étaient répartis dans les sous-groupes (non exclusifs) comme suit :

- 34 méningites,
- 15 atteintes centrales (5 myélites et 11 méningoencéphalites (ME), dont 3 patients mixtes : Myélite + AVC, ME + Myélite, ME + AVC),
- 15 atteintes périphériques (14 atteintes des PC, 1 atteinte du SNP),
- 6 atteintes cutanées sans atteinte neurologique (5 zonas et 1 varicelle),
- Par ailleurs, deux patients ne correspondaient pas à nos critères prédéfinis :
 - 1 AVC sans autre atteinte neurologique (portant le nombre d'AVC à 3 avec les chevauchements ME et myélite),

- 1 autre : PL réalisée pour un autre motif (bilan systématique chez un patient immunodéprimé par le VIH avec 34 CD4/mm³, recherche de neurosyphilis) mais envoyée en virologie, sans zona, pléïocytose, ni déficit neurologique.

Trois patients ont présenté un AVC au cours de l'hospitalisation. Les deux premiers sont intégrés dans les sous-groupes méningoencéphalite et myélite qui étaient leurs motifs d'hospitalisation.

Le troisième a fait un AVC uniquement, sans rentrer dans aucun autre sous-groupe du classement préétabli. Il s'agissait d'un homme de 60 ans qui avait une confusion fébrile associée à un zona cervical C2 droit. Il ne présentait pas de raideur méningée ni de déficit focal. L'analyse du LCR était normale. La charge virale VZV dans le LCR était positive à 4,76 log et l'IFN alpha était négatif. L'IRM cérébrale révélait un AVC ischémique pariéto-occipital jonctionnel droit. Il n'avait pas été traité pour l'infection à VZV et avait été perdu de vue au bout d'un an sans information sur la récupération. Les données le concernant sont intégrées à celles de la population globale mais sans être intégrées à aucun des sous-groupes.

De même, les patients classés « VZV cutané » ne seront pas détaillés dans les résultats en raison de leur faible effectif et leur grande hétérogénéité. Il s'agissait de cinq zonas et d'une varicelle. Les patients avaient bénéficié d'une ponction lombaire pour les raisons suivantes : confusion dans un contexte de zona chez trois d'entre eux, syndrome méningé (sans pléïocytose sur la PL) pour l'un d'entre eux, céphalées fébriles chez le patient atteint de varicelle, zona ophtalmique avec baisse majeure de l'acuité visuelle. Deux patients présentaient une pléïocytose : 5 et 6 éléments/mm³ dans le LCR (sans symptôme neurologique associé). Ce sous-groupe était très hétérogène et donc difficilement interprétable.

III.2.b. Caractéristiques générales

Tableau 2.2 : Caractéristiques cliniques des patients atteints d'infection neuroméningée à VZV avec détail par sous-groupe d'atteinte

	Population totale n=72 (100%)	Méningite simple n=34 (47%)	SNC (n=15)		Périph n=15 (21%)
			ME n=11 (15%)	Myélite n=5 (7%)	
Age moyen, années	54 ±23 [18-94]	48 ±23 [18-94]	65 [40;93]	43 [28;61]	62 [18;91]
Sexe <i>H, n (%)</i>	38 (53)	13 (38)	7 (64)	4 (80)	10 (66)
Rankin antérieur moyen	0,9 (1,3) [0;4]	0,6 (1) [0;3]	1,9 [0;4]	1,8 [0;3]	0,86 [0;4]
<i>0, n (%)</i>	39 (54)	23 (68)	2 (18)	1 (20)	9 (60)
<i>1, n (%)</i>	12 (17)	4 (12)	3 (27)	1 (20)	3 (20)
<i>2, n (%)</i>	8 (11)	4 (12)	2 (18)	1 (20)	0 (0)
<i>3, n (%)</i>	9 (12)	3 (9)	2 (18)	2 (40)	2 (13)
<i>4, n (%)</i>	4 (5,6)	0 (0)	2 (18)	0 (0)	1 (7)
Antécédents					
BPCO, n (%)	3 (4)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
Diabète, n (%)	8 (11)	4 (12)	1 (9)	1 (20)	1 (7)
IRC connue, n (%)	7 (10)	2 (6)	2 (18)	0 (0)	0 (0)
Connectivite, maladie infl, n (%)	6 (8,3)	2 (6)	1 (9)	2 (40)	0 (0)
Immunodépression, n (%)	25 (35)	9 (26)	5 (45)	5 (100)	3 (20)
<i>Cancer, hémopathie, n (%)</i>	8 (11)	3 (9)	2 (18)	1 (20)	3 (20)
<i>Greffe d'organe, n (%)</i>	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Traitement IS, n (%)</i>	11 (15)	4 (12)	3 (27)	2 (40)	1 (7)
<i>Infection VIH, n (%)</i>	10 (14)	3 (9)	2 (18)	3 (60)	0 (0)
<i>Taux de CD4, /mm³</i>	281 [8;867] n=9	520 [209;867]	93 [8;178]	271 [61;480]	

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (\pm écart-type) [min ; max]. Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; H : homme ; F : femme ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; infl. : inflammatoire ; IS : immunosuppresseur ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; CV : charge virale.

Les caractéristiques générales et antécédents des patients sont présentés dans le tableau 2.2. Au diagnostic, les patients étaient âgés de 18 à 94 ans, l'âge moyen (\pm écart-type) était de 54 ans (\pm 23). Les patients étaient plus jeunes dans les sous-groupes myélite et méningite simple, avec 43 et 48 ans respectivement d'âge moyen. Le sous-groupe méningoencéphalite avait l'âge moyen le plus élevé, à 65 ans.

La répartition hommes/femmes était globalement équilibrée mais il y avait plus d'hommes dans les sous-groupes méningo-encéphalite, myélite et périphérique et plus de femmes dans le sous-groupe méningite simple.

Le score de Rankin antérieur moyen était de 0,98 dans la population globale, il était plus faible dans le sous-groupe méningite simple (0,61) et plus élevé dans le sous-groupe central (1,9 pour les méningo-encéphalites et 1,8 pour les myélites). Plus de la moitié des patients n'avait aucun symptôme et aucune limitation d'autonomie avant l'infection (correspondant à un score de Rankin à 0). Ces patients sans handicap étaient majoritaires dans les sous-groupes méningite simple (68%) et atteinte périphérique (60%) et minoritaires dans les sous-groupes méningoencéphalite et myélite (18 et 20% respectivement). Aucun patient n'avait un score de Rankin à 5 avant l'épisode neurologique.

III.2.c. Antécédents

- *Antécédents médicaux*

Dans notre cohorte, 4% des patients étaient atteints de BPCO, 11% de diabète de type II, 10% d'insuffisance rénale chronique. Six patients (8%) avaient une connectivite ou une maladie inflammatoire : 2 polyarthrites rhumatoïdes, 1 psoriasis, 1 sclérose en plaque, 1 syndrome d'infiltration tissulaire à CD8, 1 vascularite évocatrice de périartérite noueuse.

- *Facteurs de risque d'immunodépression*

Un tiers des 72 patients étudiés (n=25, 35%) était considéré immunodéprimé ou à risque. Cette proportion était plus faible dans les sous-groupes méningite et atteinte périphérique (26 et 20% respectivement) et plus élevée dans les sous-groupes méningo-encéphalite (45%), myélite (100%) et VZV cutané isolé (50%). Un cancer actif ou une hémopathie maligne étaient connus chez 11% des patients (2 lymphomes de Hodgkin, 1 leucémie aiguë myéloïde de type 5 en cours d'allogreffe, 1 syndrome myélodysplasique avancé, 2 tumeurs cutanées, 3 tumeurs métastatiques : ORL, digestive et mammaire). Les greffes d'organe solide concernaient 2 patients (2,7%), il s'agissait de greffes rénales. Le tableau 2.3 rapporte les traitements immunosuppresseurs pris au moment de l'infection, 15% des patients étaient concernés. Une infection par le VIH était retrouvée chez 14% des patients (n=10) avec une charge virale moyenne de 1,7 log ($\pm 2,1$), variant de 0 (cinq patients avaient une charge virale indétectable) à 6,07 log. Dans le sous-groupe méningite, la charge virale VIH était indétectable pour les 3 patients concernés. Le taux de CD4 moyen était de 281/mm³. Une patiente était enceinte de 6 semaines d'aménorrhée, dans le sous-groupe méningite simple.

Tableau 2.3 : Traitements immunosuppresseurs des patients avec détail de l'indication thérapeutique et du sous-groupe d'atteinte neuroméningée à VZV

Molécule(s)	Indication	Sous-Groupe VZV
Cortancyl, Cisplatine	Cancer du sein métastatique	Méningite simple
Cortancyl 5 mg/J, Acide Mycophénolique, Tacrolimus	Greffe rénale	Méningite simple
Cortancyl 7 Mg/J, Méthotrexate, Etanercept	Polyarthrite rhumatoïde	Méningite simple
Natalizumab	Sclérose en plaque	Méningite simple
Paclitaxel, Cetuximab	Cancer amygdalien métastatique	Méningoencéphalite
Diprosone, Tridésonit	Psoriasis	Méningoencéphalite
Tacrolimus, Rituximab	LAM 5 en cours d'allogreffe	Méningoencéphalite + Myélite
Cortancyl 50 mg/J, Azathioprine	Périartérite noueuse	Myélite
Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine	Lymphome de Hodgkin	Périphérique
Cortancyl, Tacrolimus, Evérolimus	Greffe rénale	VZV cutané
Cortancyl 8 mg/J, Méthotrexate	Polyarthrite rhumatoïde	VZV cutané

III.2.d. Présentation clinique

- *Symptômes et signes cliniques*

La présentation clinique est détaillée dans le tableau 2.4.

Des céphalées étaient décrites chez 64% des patients, elles étaient apparues dans les trois semaines précédant le diagnostic (en moyenne 4 jours avant). Dans les sous-groupes méningite simple et atteinte périphérique, la majorité des patients présentait des céphalées (88 et 80% respectivement) contrairement aux méningoencéphalites (9%) et aux myélites (40%). Environ un tiers des patients présentaient des nausées (36%) ou des vomissements (32%), surtout dans le sous-groupe méningite. A l'examen physique, une raideur méningée était constatée chez 28 patients (39%). Un tiers des patients avaient des troubles de la conscience (confusion, ralentissement psychomoteur), surtout parmi les méningoencéphalites (91%) mais aussi parmi les VZV cutanés isolés (50%).

La moitié des patients (n=36) étaient fébriles au diagnostic et la fièvre avait débuté en moyenne 2 jours avant la PL, au maximum 10 jours avant. Aucune fièvre n'est rapportée comme débutant à posteriori. La proportion de patients fébriles était plus haute dans le sous-groupe méningite (74%) par rapport aux autres sous-groupes où elle était à moins d'un tiers.

Tableau 2.4 : Présentation clinique des atteintes neuroméningées à VZV avec détail par sous-groupes

	Population totale n=72	Méningite simple n=34 (47%)	SNC		Périph n=15 (21%)
			ME n=11 (15%)	Myélite n=5 (7%)	
Point d'appel méningite, n (%)	65 (90)	34 (100)	10 (91)	3 (60)	13 (87)
<i>Céphalées</i>	46 (64)	30 (88)	1 (9)	2 (40)	12 (80)
<i>Délai céph/PL, j</i>	-4 (4) [-21;0]	-4 [-21;0]	0 [0;0]	-2 [-4;0]	-5 [-11;0]
<i>Délai céph / zona, j</i>	-2 [-10;7]	-2 [-21;7]	1 [1;1]	-1 [-3;1]	-4 [-11;4]
<i>Phonophotophobie</i>	21 (29)	17 (50)	0 (0)	0 (0)	3 (20)
<i>Nausées</i>	26 (36)	17 (50)	1 (9)	2 (40)	5 (33)
<i>Vomissements</i>	23 (32)	15 (44)	2 (18)	1 (20)	5 (33)
<i>Raideur méningée</i>	28 (39)	21 (62)	2 (18)	2 (40)	4 (27)
<i>Trouble de la conscience</i>	26 (36)	8 (24)	10 (91)	2 (40)	3 (20)
Zona, n (%)	46 (64)	24 (71)	4 (36)	2 (40)	11 (73)
<i>Ophthalmique</i>	5 (11)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Ramsay-Hunt</i>	9 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (82)
<i>Face</i>	7 (15)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Cervical</i>	2 (4)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
<i>Thoracique</i>	13 (28)	11 (46)	1 (25)	0 (0)	1 (9)
<i>Lombaire</i>	3 (6)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (9)
<i>Plusieurs territoires</i>	7 (15)	3 (13)	2 (50)	2 (100) n=2	0 (0)
<i>Délai zona/PL, j</i>	-4 (7) [-35;+5]	-3 [-10;5]	-5 [-14;-1]	-1 [-1;-1]	-3,3 [-12;1]
Fièvre > 38°C	36 (50)	25 (74)	3 (27)	1 (20)	4 (27)
<i>Délai fièvre/PL, j</i>	-2 (3) [-10;0]	-2 [-6;0]	0 [0;0] (n=2)	-2 [-2;-2]	-5 [-10;0]
Autre anomalie neurologique					
<i>Crise comitiale</i>	8 (11)	0 (0)	8 (73)	1 (20)	0 (0)
<i>Atteinte SNC</i>	14 (19)	0 (0)	8 (73)	5 (100)	0 (0)
<i>Atteinte PC</i>	14 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (93)
<i>Atteinte SNP</i>	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0	1 (7)
<i>Ramsay-Hunt</i>	6 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0	6 (40)
<i>AVC</i>	3 (4)	0 (0)	1 (9)	1 (20)	0 (0)
<i>Coma</i>	6 (8,3)	0 (0)	6 (55)	1 (20)	0 (0)

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (\pm écart-type) [min ; max]. Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; céph : céphalées ; PL : ponction lombaire ; PC : paires crâniennes ; SNP : système nerveux périphérique ; AVC : accident vasculaire cérébral.

- Zona

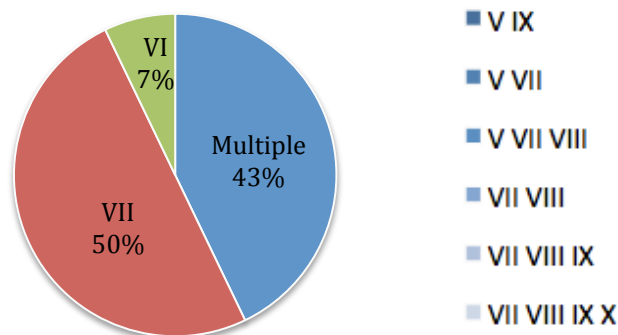
Un zona était observé chez 46 patients (64%), il existait des zones dans tous les sous-groupes. La proportion de patients atteints de zona était plus élevée dans les sous-groupes méningite simple (71%) et atteinte périphérique (73%) alors qu'elle était plus faible dans le sous-groupe central (36% des méningoencéphalites et 40% des myélites). Les territoires concernés étaient variables, mais on notera que les zones des méningites étaient surtout thoraciques (46%), des

méningoencéphalites et des myélites surtout multiterritoriels (50% et 100% respectivement), des atteintes périphériques surtout de la zone de Ramsay-Hunt (82%). Le zona était apparu en moyenne 4 jours avant le diagnostic.

- *Symptômes neurologiques*

Les atteintes des paires crâniennes (autres que la cinquième paire crânienne qui pouvait être un zona sans déficit et qui concernait 3 méningites et 1 atteinte cutanée isolée) concernaient 93% des patients périphériques. Il s'agissait majoritairement de paralysies faciales périphériques (7 patients) puis d'atteintes multiples pour 6 patients, une seule atteinte du VI était rapportée (7%) (Figure 2.3). La paire VII était impliquée dans 86% des cas (en tenant compte des multiples). Six patients (8,3%) présentaient un syndrome de Ramsay-Hunt. Un patient (7%) avait une atteinte radiculaire périphérique (L2, L3, L4 objectivée par ENMG sur la racine L4 ainsi qu'une polyneuropathie sensitive axonale des membres inférieurs).

Figure 2.3 : Paires crâniennes atteintes lors des atteintes périphériques du VZV



Dans le sous-groupe méningoencéphalite, plus de la moitié des patients avaient présenté un coma (55%). Une crise comitiale survenait chez 73% des patients et un déficit neurologique central chez 73% également. Les déficits centraux étaient les suivants : trouble du langage chez 3 patients (aphasie, dysarthrie), hallucinations visuelles et/ou auditives chez 2 patients, déficit moteur d'un membre chez 2 patients, syndrome cérébelleux chez 1 patient.

Dans le groupe myélite, 1 patient a fait une crise comitiale (il s'agit d'un patient ayant fait un AVC ischémique et une myélite concomitante), 1 avait présenté un coma (le patient commun aux myélites et ME). Tous les patients étaient déficitaires : deux paraplégies flasques (T6 et T10), une paraparésie, un tableau T6 avec dysesthésies des membres inférieurs et syndrome pyramidal droit, des paresthésies d'un membre inférieur pour le dernier patient.

III.2.e. Examens complémentaires

- *Biologie sanguine*

Les résultats biologiques sont détaillés dans le tableau 2.5. Les leucocytes variaient de 0,8 à 14,7 G/L (7,5 G/L en moyenne). La CRP, disponible chez 68 patients, était en moyenne de 17 mg/L, elle variait de 0 à 255 mg/L. Elle était plus élevée dans le sous-groupe méningoencéphalite (54,8 mg/L).

Tableau 2.5 : Résultats biologiques, radiologiques et électrophysiologiques des infections neuroméningées à VZV, avec détail par sous-groupe

	Population totale (n=72)	Méningite simple (n=34)	SNC (n=15)		Périph (n=15)
			ME (n=11)	Myélite (n=5)	
CRP, mg/L, moy	17 (38) [0;255]	8 (14) [0;55]	55 [3;255]	13 [2;36]	2,5 [0;11]
LCR					
Pléiocytose, n (%)	63 (88)	34 (100)	9 (82)	5 (100)	14 (93)
Eléments, /mm ³	285 (529) [0;3800]	335 (656) [10;3800]	151 [0;1155]	678 [89;1400]	277 [0;1100]
<i>Lymphos</i> , %	81 (21) [0;100]	81 (21) [20;100]	77 [55;96]	80,4 [33;100]	90 [62;100]
<i>PNN</i> , %	6 (11) [0;51]	8 (14) [0;51]	6 [0;25]	4 [0;24]	4 [0;24]
Hyperprotéinorachie, n (%)	66 (92)	33 (97)	9 (82)	5 (100)	15 (100)
Protéinorachie, g/L	1,4 (1,6) [0,3;11]	1,1 (0,6) [0,36;3,1]	2,6 [0,28;11]	3,7 [1,3;6,2]	0,8 [0,42;1,3]
<i>Protéinorachie ≥3</i> , n (%)	7 (9,7)	1 (3)	3 (27)	3 (60)	0 (0)
Hypoglycorachie, n (%)	13 (22) n=58	9 (32) n=28	3 (43) n=7	0 (0) n=2	1 (7) n=15
Glucose LCR/sg	0,6 [0,3;1,8]	0,5 [0,4;0,7]	0,7 [0,4;1,8]	0,6	0,6 [0,4;0,7]
IFN alpha positif, n (%)	14 (21) n=66	7 (24) n=29	4 (40) n=10	3 (60)	1 (7)
IFN, UI/mL	7,6 (34,5) [0;200]	9,2 (37,2) [0;200]	22 [0;200]	3,2 [0;6]	0,4 [0;6]
CV VZV >2,4 log, n (%)	70 (97)	34 (100)	10 (91)	5 (100)	15 (100)
CV VZV, log	4,9 (1,4) [2,4;8,7]	5,1 (1,1) [2,5;7,3]	5,1 [2,4;8,3]	5,9 [4,5;8]	4,5 [2,4;6,8]
EEG, n (%)	23 (32)	7 (20)	11 (100)	1 (20)	3 (20)
Ralentissement, n (%)	6 (26)	1 (14)	5 (45)	0 (0)	
Crise comitiale, n (%)	3 (13)	0 (0)	3 (27)	1 (20)	
IRM, n (%)	39 (54)	11 (32)	9 (82)	5 (100)	12 (80)
Anom. IRM en rapport, n (%)	19 (49)	3 (27)	4 (44)	5 (100)	7 (58)

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (±écart-type) [min ; max]. Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; LCR : liquide céphalorachidien ; lymphos : lymphocytes ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; sg : sang ; IFN : interféron ; CV : charge virale ; EEG : électroencéphalogramme ; Anom. : anomalies.

- *Analyse du LCR*

Une pléiocytose (définie par un nombre d'éléments dans le LCR $\geq 5 /\text{mm}^3$) existait chez 88% des patients. Cette proportion variait de 33% des VZV cutanés à plus de 80% des autres sous-groupes : 100% des méningites (par définition) et des myélites, 93% des atteintes périphériques et 82% des méningoencéphalites. Le nombre d'éléments était de $285/\text{mm}^3$ (± 529) en moyenne, plus élevé chez les myélites (678 en moyenne). La formule montrait 81% de lymphocytes en moyenne.

Il existait une hyperprotéinorachie dans 92% des cas. Dans la population globale, la protéinorachie moyenne était de 1,4 g/L. Dans le sous-groupe méningite simple, elle était le plus souvent modérée ou élevée, comprise entre 0,4 et 1 g/L dans 53% des cas et 1 à 3 g/L dans 41% des cas. Elle était plus élevée dans les sous-groupes centraux (3,7 g/L pour les myélites et 2,6 g/L pour les méningoencéphalites). Une protéinorachie >3 g/L était retrouvée chez 3 méningoencéphalites, 3 myélites et 1 méningite.

Le taux de glucose LCR/sang n'était disponible que pour 58 patients sur 72, il était en moyenne de 0,58 ($\pm 0,2$) variant de 0,3 à 1,8. Il existait une hypoglycorachie chez 13 patients sur 58 (22%), 43% des méningoencéphalites, 32% des méningites et 7% des atteintes périphériques.

L'IFN alpha était disponible pour 66 patients sur 72, positif dans 21% des cas (14 patients). Il était plus souvent positif dans le sous-groupe SNC (47%) que dans les méningites (24%) et les atteintes périphériques (7%). Le taux variait de 0 à 200 UI/mL, à 7,6 UI/mL en moyenne.

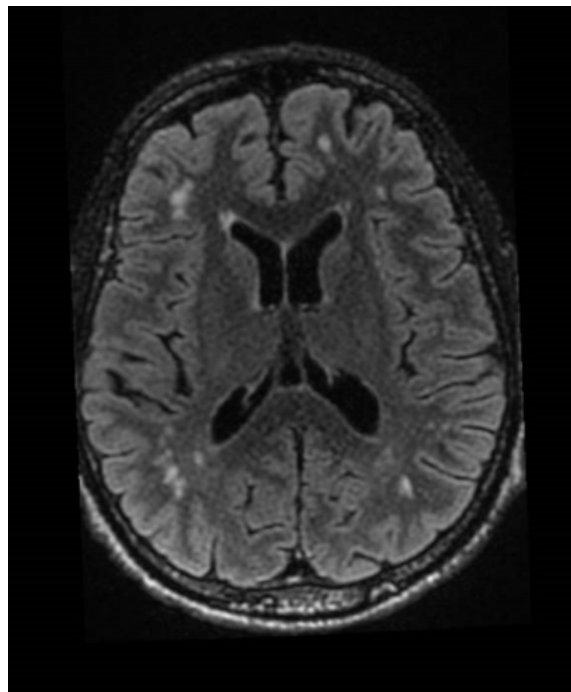
La charge virale VZV moyenne était > 5 log pour les méningites, méningoencéphalites et myélites. Elle était plus faible dans les deux autres sous-groupes.

- *Imagerie*

La moitié des imageries réalisées étaient considérées pathologiques en rapport avec le VZV (49%). Les résultats IRM étaient classés en trois catégories : IRM normales (n=15), IRM anormales non imputables au VZV (n=4), IRM anormales imputables au VZV (n=19).

Dans le sous-groupe méningite, les IRM cérébrales étaient le plus souvent normales (n=6) ou sans rapport avec le VZV (n=2) mais 3 patients avaient une IRM cérébrale anormale imputable au VZV. Il s'agissait d'une pachyméningite sans signe d'encéphalite, de signes de vascularite (qui par la suite avaient été considérés comme de caractère pathologique incertain sur les IRM de contrôle et s'étaient compliqués d'un PRES), d'hypersignaux évocateurs de vascularite finalement de régression complète sur le contrôle IRM ultérieur (Figure 2.4).

Figure 2.4 : Hypersignaux évocateurs de vascularite sur une IRM cérébrale au cours d'une méningite simple à VZV



Une IRM avait été réalisée à tous les patients du sous-groupe méningo-encéphalite sauf 2 (82%). Les 2 patients qui n'avaient pas eu d'IRM avaient été admis en réanimation médicale l'un pour coma et l'autre pour une crise tonico-clonique généralisée et sont décédés au cours de l'hospitalisation. Quatre IRM étaient pathologiques en rapport avec le VZV (3 patients immunodéprimés sur les 4). Trois IRM étaient normales sans signe encéphalitique chez des patients admis pour une crise comitiale dont deux fébriles et l'un avec un déficit moteur du membre inférieur gauche associé.

Dans le sous-groupe myélite, toutes les IRM étaient pathologiques (n=5). Les hypersignaux médullaires étaient étagés en cervicothoracique pour 1 patient (de C3 à T12) (Figure 2.5) et thoraciques (T5-T12, T2-T10, T2-T6) pour 3 autres. Pour le dernier patient, le niveau de l'hypersignal n'était pas précisé dans les compte-rendus disponibles.

Figure 2.5 : IRM médullaire montrant un hypersignal étagé thoracique évocateur d'une myélite transverse à VZV



Dans le sous-groupe périphérique (n=15), 12 IRM avaient été réalisées dont 5 normales. Parmi les 7 IRM pathologiques, 4 montraient des prises de contraste des paires crâniennes atteintes cliniquement (VII et VIII). Pour un patient, elle mettait en évidence un aspect irrégulier des artères intracrâniennes, pour un autre des prises de contraste méningées surtout basifrontales et pour le dernier un hypersignal diffusion punctiforme sous-cortical pariétal interne droit, sans qu'il n'ait été conclu à un AVC.

III.2.f. Comparaison des sous-groupes

Les patients atteints de méningite ont été comparés en analyse univariée aux patients ayant présenté une atteinte centrale (Tableau 2.6) ou une atteinte périphérique (Tableau 2.7). L'effectif du sous-groupe myélite était insuffisant pour permettre une analyse statistique : les atteintes centrales ont donc été regroupées (méningoencéphalite et myélite confondues, n=15).

- *Comparaison des sous-groupes méningite et atteinte centrale*

Il n'existait pas de différence significative en termes d'âge ($p=0,088$), de sexe ($p=0,13$), d'immunodépression ($p=0,055$), d'IFN alpha dans le LCR ($p=0,29$), de nombre d'éléments ($p=0,33$), de protéinorachie ($p=0,13$) ni de charge virale VZV dans le LCR ($p=0,69$) entre les méningites et les atteintes centrales. En revanche, les patients atteints de méningite simple avaient un score de Rankin significativement plus faible au diagnostic (0,6 versus 1,8 en moyenne, $p<0,01$) et une CRP significativement plus basse (8,4 versus 40,9 mg/L en moyenne, $p<0,01$).

Tableau 2.6 : Comparaison, en analyse univariée, des sous-groupes méningite et atteinte centrale (myélite + méningoencéphalite)

	Méningite (n=34)	Centrales (n=15)	n	p	Test
Age en années	47,6 ($\pm 23,4$)	59,2 ($\pm 20,9$)	49	0,088	MW
Sexe masculin, n (%)	13 (38%)	10 (67%)	49	0,13	Chi2
Score de Rankin	0,618 ($\pm 1,02$)	1,80 ($\pm 1,37$)	49	<0,01	MW
Immunodéprimés, n (%)	9 (26%)	9 (60%)	49	0,055	Chi2
CRP en mg/L	8,36 ($\pm 14,3$)	40,9 ($\pm 69,2$)	45	<0,01	MW
IFN alpha en UI/mL	9,17 ($\pm 37,2$)	16,3 ($\pm 53,0$)	43	0,29	MW
Eléments en /mm ³	335 (± 656)	331 (± 486)	49	0,33	MW
Protéinorachie en g/L	1,11 ($\pm 0,565$)	2,96 ($\pm 3,05$)	49	0,13	MW
Charge virale VZV en log	5,08 ($\pm 1,08$)	5,25 ($\pm 1,84$)	49	0,69	MW

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (\pm écart-type). Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). Centrales : atteintes centrales ; MW : Mann-Whitney.

- *Comparaison des sous-groupes méningite et atteinte périphérique*

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients des sous-groupes méningite et atteintes périphériques en termes d'âge ($p=0,056$), de sexe ($p=0,13$), de score de Rankin antérieur ($p=0,57$), d'immunodépression ($p=0,73$), de CRP ($p=0,24$), d'IFN alpha ($p=0,15$), de nombre d'éléments ($p=0,65$), de protéinorachie ($p=0,27$) ni de charge virale VZV dans le LCR ($p=0,2$).

Tableau 2.7 : Comparaison, en analyse univariée, des sous-groupes méningite et atteinte périphérique (PC + SNP)

	Méningite (n=34)	Périphérique (n=15)	n	p	Test
Age en années	47,6 (±23,4)	62,3 (±24,4)	49	0,056	MW
Sexe masculin, n (%)	13 (38%)	10 (67%)	49	0,13	Chi2
Score de Rankin	0,618 (±1,02)	0,867 (±1,36)	49	0,57	MW
Immunodéprimés, n (%)	9 (26%)	3 (20%)	49	0,73	Chi2
CRP en mg/L	8,36 (±14,3)	2,50 (±3,50)	48	0,24	MW
IFN alpha en UI/mL	9,17 (±37,2)	0,400 (±1,55)	44	0,15	MW
Eléments en /mm ³	335 (±656)	277 (±341)	49	0,65	MW
Protéïnorachie en g/L	1,11 (±0,565)	0,837 (±0,243)	49	0,27	MW
Charge virale VZV en log	5.08 (±1,08)	4,52 (±1,45)	49	0,2	MW

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (±écart-type). Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). Périphérique : atteintes périphériques ; MW : Mann-Whitney.

III.2.g. Prise en charge thérapeutique

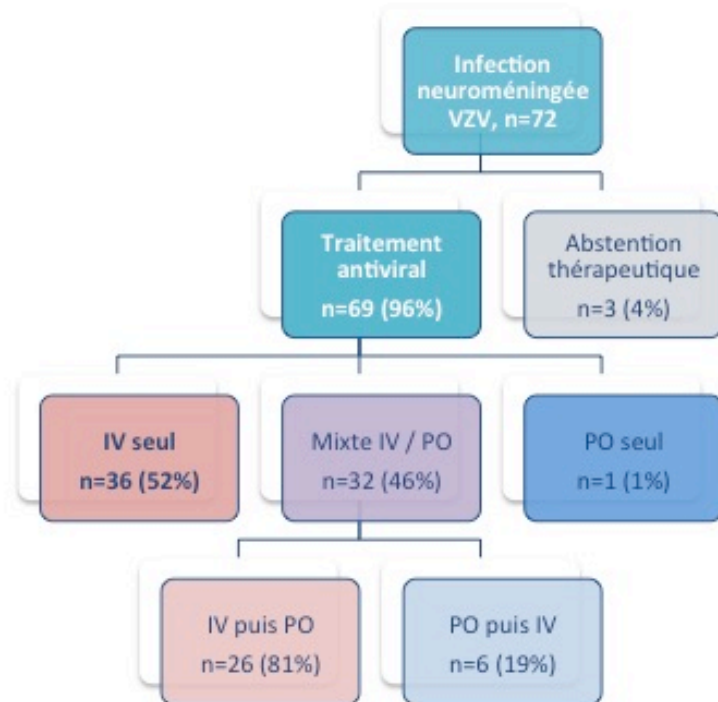
Tableau 2.8 : Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'infection neuroméningée à VZV avec détail en sous-groupe

	Population totale (n=72)	Méningite (n=34)	SNC (n=15)		Périph (n=15)
			ME (n=11)	Myélite (n=5)	
Traitement antiviral, n (%)	69 (96)	32 (94)	11 (100)	5 (100)	15 (100)
Durée totale, j	16 (13) [0;88]	12 (6) [0;21]	21 [10;31]	46 [21;88]	15 [4;28]
Durée IV, j	13 [1;57] n=68	9 [1;24] n=31	19 [10;31] n=11	34 [17;57] n=5	12 [3;21] n=15
Durée PO, j	10 [1;41] n=33	8 [1;16] n=18	7 [3;11] n=2	36 [41;41] n=2	1 [5;21] n=6
Traitement par ACV IV, n (%)	68 (94)	31 (91)	11 (100)	5 (100)	15 (100)
Délai IV/PL, j	0,2 (2,3) [-15;6]	0,2 (1,1) [-3;4]	1,1 [0,4]	0,4 [-3;4]	0,7 [0;6]
Posologie, mg/kg/j	34 (12) [5;45]	37 (10) [10;45]	31 [5;45]	36 [15;45]	33 [20;45]
IRA, n (%)	11 (16)	3 (10)	4 (36)	1 (20)	3 (20)
Traitement par VCV PO, n (%)	31 (43)	17 (50)	2 (18)	2 (40)	6 (40)
Traitement par ACV PO, n (%)	3 (4)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

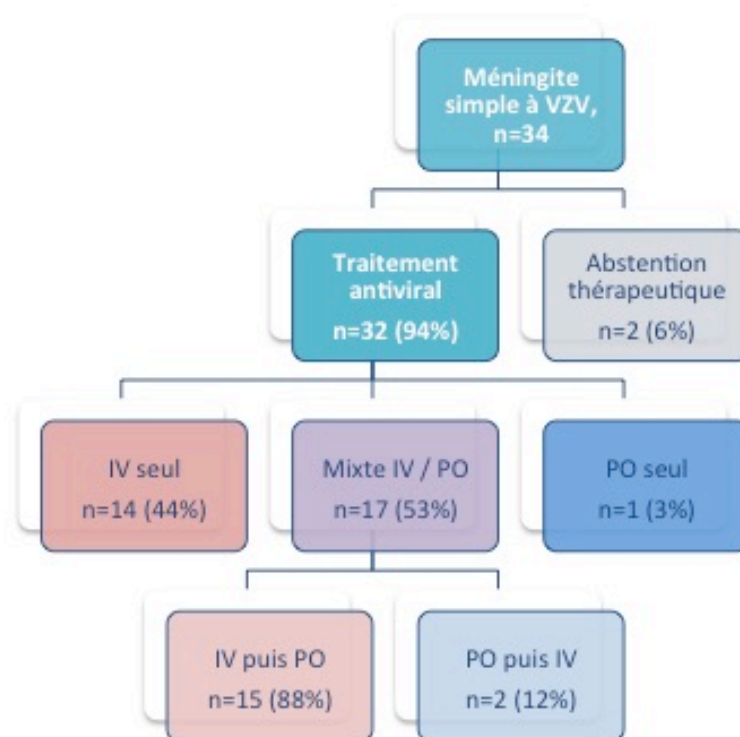
Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (±écart-type) [min ; max]. Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; j : jours ; PO : per os ; IRA : insuffisance rénale aiguë nécessitant une adaptation de dose ; VCV : Valaciclovir ; ACV : Aciclovir.

Le traitement reçu était connu pour tous les patients. Il est décrit dans le tableau 2.8 et la figure 2.6, et détaillé dans l'annexe 2. La durée moyenne de traitement antiviral était de 16 jours, elle variait de 0 à 88 jours selon les patients. Trois d'entre eux (4%), en effet, n'avaient pas reçu de traitement antiviral : 2 méningites et 1 AVC seul. Soixante-neuf patients (96%) ont reçu un traitement antiviral par voie orale (PO) et/ou intraveineuse (IV).

Figure 2.6 : Prises en charge thérapeutiques des infections neuroméningées à VZV (A), avec détail de la prise en charge dans le sous-groupe méningite simple (B)



A.



B.

- *Aciclovir IV*

Le traitement IV était administré pendant 13 jours en moyenne (variant de 1 à 57 jours parmi les 68 patients ayant reçu un traitement IV). Il était débuté, le plus souvent, le jour de la PL.

La posologie initiale moyenne d'ACV IV était de 34 mg/kg/j (± 12), administrée en 1 à 3 fois par jour (2,8 en moyenne). La surveillance de l'insuffisance rénale était mentionnée dans 69% des dossiers. Une insuffisance rénale aiguë nécessitant une adaptation des doses était survenue chez 11 patients (16%).

- *Aciclovir PO*

Parmi les 33 patients traités par voie orale, de l'ACV PO était prescrit chez 3 d'entre eux tandis que 31 recevaient du Valaciclovir (VCV) PO. Un patient avait successivement reçu ACV et VCV PO. Tous les patients traités par VCV recevaient 3000 mg/jour. On notera qu'un traitement préventif par VCV a été prescrit au décours chez 5 patients (7%).

- *Hospitalisation*

La durée d'hospitalisation était de 34 jours en moyenne, 15 jours en médiane, variant de 0 à 523 jours (Tableau 2.9). Le sous-groupe méningite avait la durée d'hospitalisation la plus courte (12 jours en moyenne, 9 en médiane). Un passage en réanimation était nécessaire dans 19% des cas (91% des méningoencéphalites, 20% des myélites, 6% des méningites et 17% des VZV isolés).

Tableau 2.9 : Prise en charge des infections neuroméningées à VZV : durée d'hospitalisation et passage en réanimation ou soins intensifs.

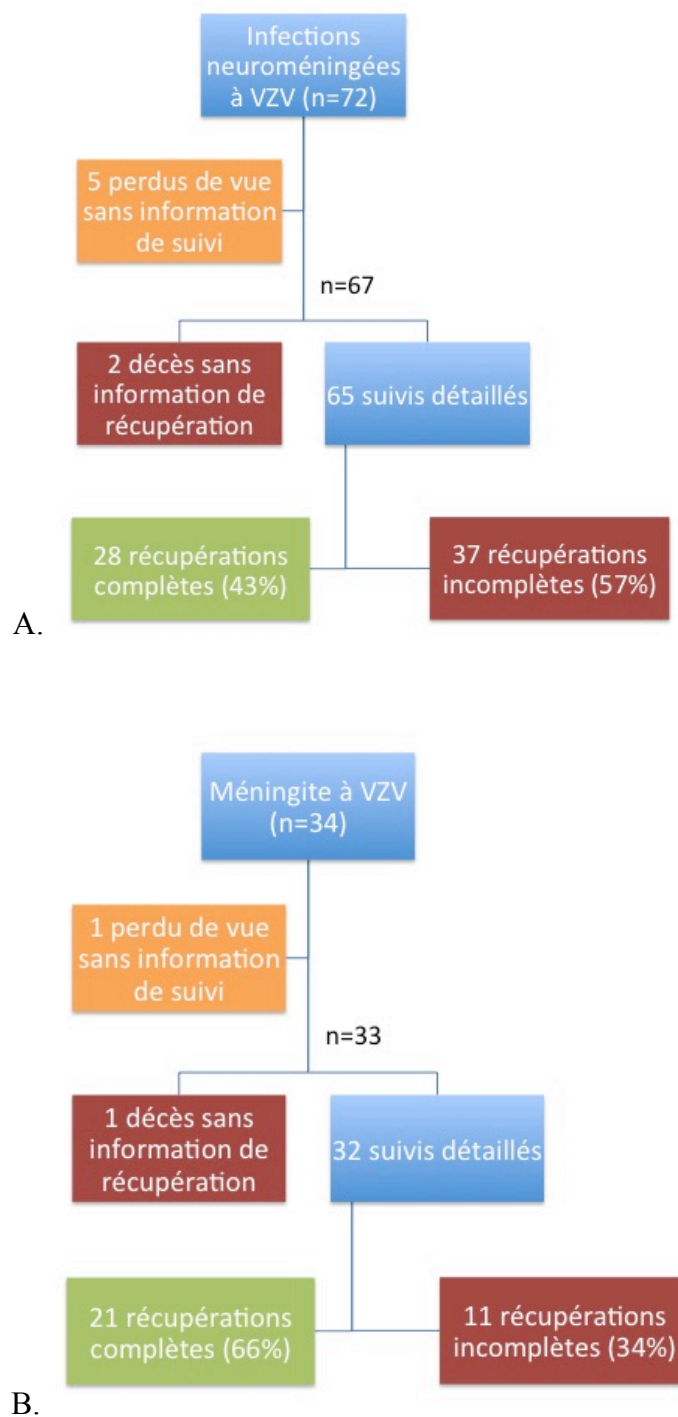
	Population totale (n=72)	Méningite (n=34)	SNC		Périph (n=15)
			ME (n=11)	Myélite (n=5)	
Durée d'hospitalisation, j, moy	34 (72) [0;523]	12 [0;45]	60 [11;274]	53 [22;103]	52 [7;523]
Durée d'hospitalisation, j, méd	15	9	22	35	18
Passage en réanimation, n (%)	14 (19)	2 (6)	10 (91)	1 (20)	0 (0)
Durée de la réanimation, j, moy	24,6 [1;187]	9,5 [1;18]	29 [1;187]	35 [35;35]	
Passage en SI, n (%)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
Durée des SI en j, moy	2 [2;2]				2 [2;2]

Légende : SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; j : jours ; moy : moyenne présentées \pm SD (\pm écart-type) avec [min ;max] ; méd : médiane ; SI : soins intensifs.

III.3) Données de suivi

Tous les patients ont été recontactés à posteriori. Cinq patients n'ont pas répondu et n'avaient aucune information disponible dans leur dossier depuis leur sortie d'hospitalisation. Des informations de suivi étaient donc disponibles pour 67 patients (93%). Les patients étaient suivis entre 2 semaines et 7,8 ans après le diagnostic (en moyenne 2,5 ans) (Figure 2.7).

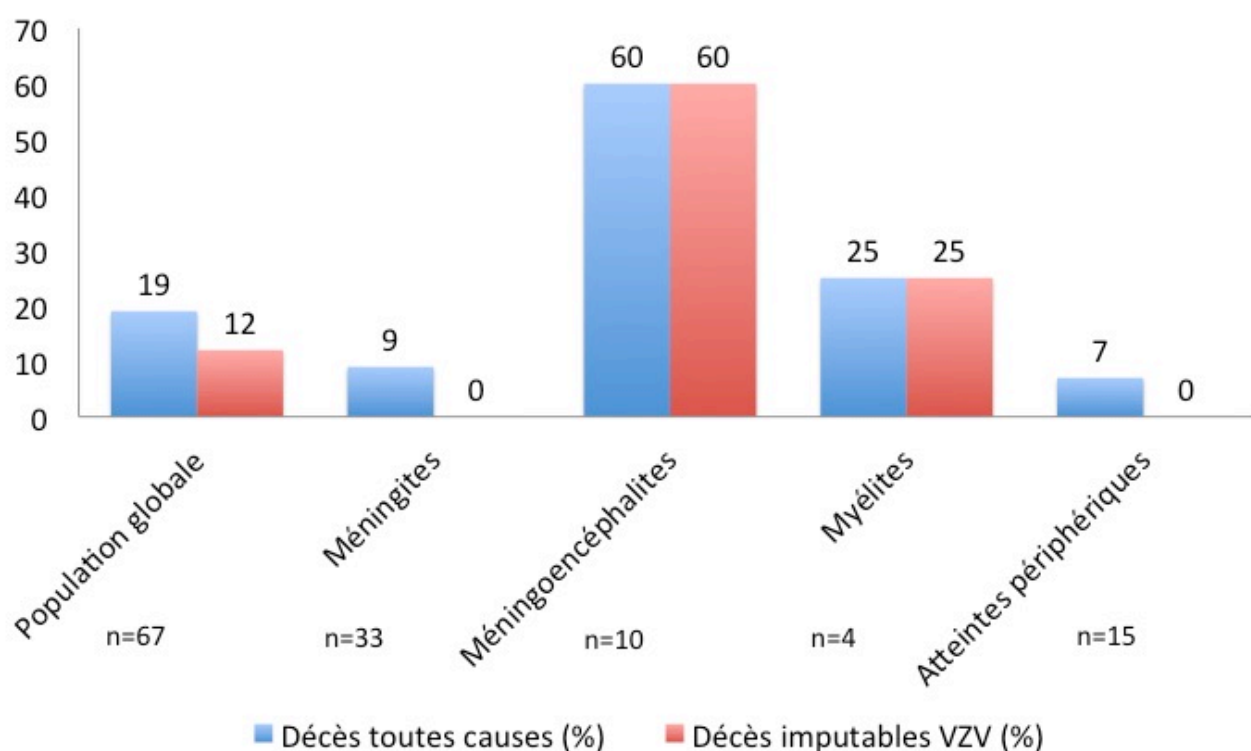
Figure 2.7 : Diagramme de suivi des patients atteints d'infections neuroméningées à VZV (A), avec détail du sous-groupe méningite simple (B)



III.3.a. Mortalité

Parmi ces 67 patients, 13 sont décédés dont 8 d'une cause en rapport avec l'infection VZV. Le sous-groupe méningoencéphalite avait le taux de mortalité le plus important (60%), tous étant imputables au VZV (Figure 2.8). La mortalité intra-hospitalière était de 10% (n=7/72). Le décès survenait entre 12 jours et 7,4 ans (10 mois en moyenne) après le diagnostic.

Figure 2.8 : Mortalité des infections neuroméningées à VZV avec détail en sous-groupe et proportion de décès imputables au VZV



Dans le sous-groupe méningite, 9% (n=3/33) sont décédés pendant le suivi. Aucun décès n'était jugé imputable au VZV (perforation digestive, AVC hémorragique sur poussée hypertensive plus de 7 ans après la méningite, chute avec fracture du col fémoral et complications post-opératoires). Aucun décès n'était survenu pendant l'hospitalisation.

III.3.b. Récupération et handicap séquellaire (Tableau 2.10)

Parmi les 67 patients pour lesquels les données de suivi étaient disponibles, les séquelles en terme de handicap ont pu être évaluées chez 65 (90%). Les patients atteignaient la stabilisation 4 mois en moyenne après le diagnostic (3 ans après au maximum).

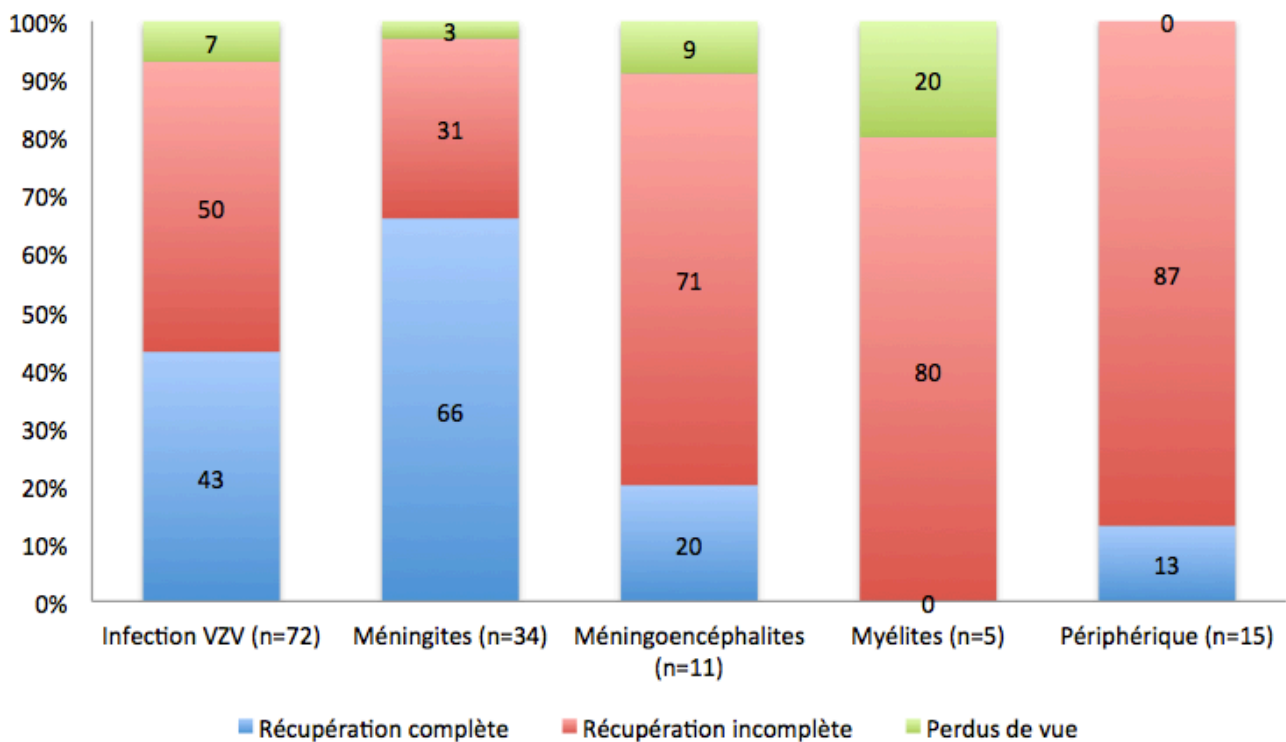
Tableau 2.10 : Données de suivi des patients atteints d'infections neuroméningées à VZV avec détails concernant la mortalité, la récupération complète et le delta de Rankin

	Population totale (n=72)	Méningite (n=34)	SNC		Périph (n=15)
			ME (n=11)	Myélite (n=5)	
Durée de suivi, années	2,5 [0;7,8]	3 [0,1;7,8]	1,4 [0;7,3]	2,3 [0;6,1]	2,6 [0;7,4]
Perdus de vue, n (%)	5 (7)	1 (3)	1 (9)	1 (20)	0 (0)
Décès toute cause, n (%)	13 (19) n=67	3 (9) n=33	6 (60) n=10	1 (25) n=4	1 (7)
Décès imputables VZV, n (%)	8 (12) n=67	0 (0) n=33	6 (60) n=10	1 (25) n=4	0 (0)
Délai décès / PL, mois	10 [0;89]	31 [2;89]	4 [0;13]	1	7
Mortalité intra hospitalière, n (%)	7 (10) n=72	0 (0) n=34	5 (45) n=11	1 (20)	0 (0)
Récupération complète, n (%)	28 (43) n=65	21 (66) n=32	2 (20) n=10	0 (0) n=4	2 (13) n=15
Stabilisation, mois après PL	3,9 [0;36]	1,4 [0;6]	4,4 [0;12] n=5	24 [12;36] n=2	6,6 [0;24]
Rankin stabilisé	1,43 [0;5]	0,78 [0;4] n=32	2,8 [0;5] n=5	3 [2,4] n=3	2,3 [0;5]
Delta de Rankin	0,7 [0;4]	0,3 [0;1]	1,4 [0;4]	1,3 [1;2]	1,4 [0;4]
Reprise de l'autonomie, n (%)	47 (81) n=58	29 (91) n=32	3 (60) n=5	0 (0)	12 (80) n=15
Délai autonomie, mois	2,34 [0;24]	0,9 [0;6]	2 [0;5]	NA	6,7 [0;24]
Reprise des loisirs, n (%)	51 (88) n=58	32 (100)	3 (60)	1 (33)	12 (80)
Reprise professionnelle, n (%)	31 (89) n=35	22 (100) n=22	1	1	5 (83) n=9
Délai professionnel, mois	2,9 [0;48]	0,6 [0;4]	2 [2;2]	48 [48;48]	5,4 [0;24]
Détails symptômes persistants	n=58	n=32	n=5	n=3	n=15
<i>Trouble de concentration, n (%)</i>	16 (28)	7 (22)	1 (20)	2 (66)	6 (40)
<i>Trouble de l'humeur, n (%)</i>	16 (28)	5 (16)	2 (40)	2 (66)	7 (47)
<i>Céphalées, n (%)</i>	9 (16)	3 (9)	0 (0)	1 (33)	5 (33)
<i>Trouble du sommeil, n (%)</i>	11 (19)	1 (3)	1 (20)	1 (33)	8 (53)
<i>Trouble phasique, n (%)</i>	2 (3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (7)
<i>Trouble graphique, n (%)</i>	3 (5)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
<i>Epilepsie séquellaire, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Séquelles de PFP, n (%)</i>	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (20)
<i>Douleurs post-zostériennes, n (%)</i>	7 (12)	3 (9)	2 (40)	0 (0)	2 (13)
Score HAD disponible, n (%)	47 (65)	29 (85)	2 (18)	3 (60)	11 (73)
Score HAD, A pathologique, n (%)	8 (17)	5 (17)	0 (0)	1 (33)	2 (18)
Score HAD, D pathologique, n (%)	4 (9)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (18)
AVC ultérieur, n (%)	2 (4) n=57	1 (3) n=32	0 (0)	0 (0)	1 (7)
Délai AVC / PL, années,	3,7 [0,1;7,3]	7,3			0,1
Autre complication	21 (36) n=58	8 (25) n=32	3 (60) n=5	3 (75) n=4	7 (47)

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (\pm écart-type) [min ; max]. Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; j : jours ; PL : ponction lombaire ; AVC : accident vasculaire cérébral.

La récupération était complète chez 43% des patients (n=28/65), le sous-groupe méningite avait le plus fort taux de récupération complète (66%) contrastant avec les atteintes centrales (20% des méningoencéphalites, 0% des myélites) et périphériques (13%) (Figure 2.9).

Figure 2.9 : Récupération des patients atteints d'infection neuroméningée à VZV, avec détail en sous-groupes.



Le Rankin stabilisé moyen était de 1,43 et le delta de Rankin (entre le score à la stabilisation et le score antérieur) était de 0,7 : les patients s'aggravaient de 0 à 4 points de Rankin. Le sous-groupe méningite avait le delta de Rankin le plus faible (0,3).

L'autonomie antérieure était retrouvée en moyenne 2 mois après la sortie d'hospitalisation (entre immédiatement et 2 ans après) par 81% des 58 patients pouvant donner cette information (5 perdus de vue et 9 décédés sans notion de reprise de l'autonomie ou non avant le décès). Les activités de loisir étaient reprises par 88% de patients. L'activité professionnelle était retrouvée, en 3 mois en moyenne, par 89% des patients concernés.

L'évolution était généralement favorable dans le sous-groupe méningite simple : 91% des patients déclaraient avoir retrouvé leur autonomie antérieure, en moyenne 1 mois après la sortie d'hospitalisation. Tous retrouvaient leurs activités de loisirs. Enfin, parmi les 22

patients exerçant une activité professionnelle au préalable, tous avaient repris, en moyenne 15 jours après leur hospitalisation (et ce jusqu'à 4 mois après).

III.3.c. Symptômes persistant à la stabilisation

Chez 58 patients, une description plus précise des symptômes a été possible. En comparant à leur état avant l'infection VZV, les patients rapportaient les séquelles citées ici par ordre de fréquence : troubles de la concentration (28%), trouble de l'humeur (28%), troubles du sommeil (19%), céphalées (16%), douleurs post-zostériennes (12%), séquelles de paralysie faciale périphérique (5%), trouble graphique (5%), trouble de la parole (3%). Aucun ne rapportait d'épilepsie séquellaire.

Le score HAD (disponible en Annexe) a pu être réalisé chez 47 patients (65% de la population totale), les valeurs d'anxiété et de dépression étaient pathologiques chez 17 et 9% des patients respectivement.

Deux patients ont été atteints d'un AVC après la sortie d'hospitalisation. Il s'agissait d'un AVC ischémique au décours d'une atteinte périphérique (36 jours après le diagnostic de syndrome de Ramsay-Hunt) et d'un AVC hémorragique 7,3 ans après une méningite simple au cours d'une poussée hypertensive.

Vingt-et-un patients déclaraient une ou plusieurs autres complications non citées auparavant (36% des 58 patients détaillés, tableau 2.11). On notera que 5 patients déclaraient des troubles cognitifs, 1 un PRES et 9 des troubles de la marche ou de l'équilibre.

Tableau 2.11 : Autres complications rapportées par les patients atteints d'infections neuroméningées à VZV, avec détail du sous-groupe concerné

Age	Complication rapportées	Sous-groupe
19	Douleurs initiales au point de ponction de la PL	Méningite
40	Troubles de la mémoire non étiquetés et asthénie majeure	Méningite
48	Trouble de l'équilibre, trouble de la marche et syndrome dépressif	Méningite
71	PRES et syndrome dépressif initial, puis récupération complète	Méningite
73	Vertiges ayant fait découvrir une leucopathie vasculodégénérative IRM	Méningite
77	Syndrome post-PL et dialyse temporaire due à l'IRA	Méningite
90	Maladie d'Alzheimer	Méningite
46	Vertiges et vascularite cérébrale attribuée au VZV	Méningoencéphalite
66	Douleurs post-zostériennes très invalidantes	Méningoencéphalite
81	Surdité séquellaire et rétractions post-réanimation	Méningoencéphalite
93	Maladie d'Alzheimer sévère et grabataire	Méningoencéphalite
32	Séquelles motrices et sensitives	Myélite
54	Incontinence fécale et déficit moteur des membres inférieurs	Myélite
28	Paraparésie, trouble de la marche (talonnante)	Myélite + AVC
34	Troubles mnésiques et de concentration empêchant les activités	Périphérique
76	Troubles de l'équilibre, rhinorrhée à la mastication	Périphérique
83	Séquelles cornéennes, troubles cognitifs, mnésiques, dépression	Périphérique
90	Rhinorrhée et sinusite bloquée	Périphérique
91	Douleurs post-zostériennes invalidantes nécessitant une sédation	Périphérique
81	Trouble de la marche	Périphérique (SNP)
67	Troubles de l'équilibre et surdité, syndrome dépressif	Périphérique + AVC

III.4) Analyse des facteurs pronostiques

Afin d'étudier les facteurs pronostiques influençant la récupération complète et le handicap (par le Delta du score de Rankin), nous avons réalisé une étude statistique univariée dans la population globale et dans le sous-groupe méningite (Tableaux 2.12 à 2.15) puis une étude multivariée ajustée sur l'âge dans le sous-groupe méningite (Tableaux 2.16 et 2.17).

III.8.a. Population globale

- Récupération complète de la population globale (Tableau 2.12)

Dans la population globale des infections neuroméningées à VZV (n=72), les données de récupération étaient disponibles pour 65 patients (91%) : 43% des patients déclaraient une récupération complète de leur état antérieur (groupe RC, n=28), contre 57% dans le groupe récupération incomplète (groupe RI, n=37).

Concernant le terrain, seuls l'âge (38 ans vs 65 ans, $p<0,001$) et le score de Rankin antérieur (0,3 vs 1,5, $p<0,001$) étaient significativement associés à la récupération complète. Les patients plus jeunes et avec moins d'antécédents récupéraient plus favorablement.

Concernant la présentation clinique, les patients du groupe RC présentaient significativement plus de céphalées (86% vs 57%, $p=0,026$), de phonophobie (54% vs 16%, $p<0,01$), de nausées (57% vs 27%, $p=0,028$), de vomissements (50% vs 22%, $p=0,033$), de raideur méningée (57% vs 30%, $P=0,049$), de fièvre (68% vs 38%, $p=0,032$) mais moins de troubles de la conscience (14% vs 49%, $p<0,01$) et autant de zona (57% vs 68%, $p=0,55$) que dans le groupe RI.

Biologiquement, la CRP était plus faible dans le groupe RC (6 vs 22 mg/l, $p=0,056$) avec une tendance significative. Il n'y avait pas de différence pour les leucocytes entre les deux groupes ($p=0,79$).

Dans le LCR, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes RC et RI sur les paramètres usuels. Les valeurs moyennes d'IFN alpha en quantitatif étaient significativement plus faibles (1,8 vs 12 UI/mL, $p=0,048$) et plus souvent inférieures au seuil

dans le groupe RC (8% vs 32%, $p=0,061$) que dans le groupe RI sans que cela soit statistiquement significatif. Le délai moyen entre la PL et le début du traitement IV n'était pas significativement différent entre les deux groupes (0,4 vs 0,6 jours, $p=0,9$).

Tableau 2.12 : Facteurs pronostiques associés à la récupération complète chez les patients atteints d'infection neuroméningée à VZV et dans le sous-groupe méningite

	Population globale n=65/72				Méningites n=32/34			
	RI n=37	RC n=28	p	n	RI n=11	RC n=21	p	n
Caractéristiques patients								
Age moyen, années	64,9 (±21)	38,1 (±18)	<0.001	65	62,4 (±21)	37,9 (±20)	<0,01	32
Sexe masculin, n (%)	19 (51)	14 (50)	1	65	3 (27)	9 (43)	0,46	32
Rankin antérieur, moy	1,5 (±1,5)	0,3 (±0,5)	<0.001	65	1,1 (±1,2)	0,2 (±0,5)	0,012	32
Diabète, n (%)	4 (11)	2 (7)	0,69	65	1 (9)	2 (10)	1	32
IRC connue, n (%)	3 (8)	2 (8)	1	62	1 (9)	0 (0)	0,38	32
Connectivite/Maladie infl, n (%)	5 (14)	0 (0)	0,065	65	2 (18)	0 (0)	0,11	32
Immunodépression, n (%)	14 (38)	6 (21)	0,25	65	4 (36)	3 (14)	0,2	32
Présentation clinique								
Céphalées, n (%)	21 (57)	24 (86)	0,026	65	8 (73)	21 (100)	0,033	32
Phonophotophobie, n (%)	6 (16)	15 (54)	<0.01	65	3 (27)	14 (67)	0,08	32
Nausées, n (%)	10 (27)	16 (57)	0,028	65	3 (27)	14 (67)	0,08	32
Vomissements, n (%)	8 (22)	14 (50)	0,033	65	2 (18)	13 (62)	0,048	32
Raideur méningée, n (%)	11 (30)	16 (57)	0,049	65	5 (45)	16 (76)	0,12	32
Tb de la conscience, n (%)	18 (49)	4 (14)	<0,01	65	5 (45)	2 (10)	0,032	32
Zona, n (%)	25 (68)	16 (57)	0,55	65	8 (73)	14 (67)	1	32
Fièvre > 38°C, n (%)	14 (38)	19 (68)	0,032	65	8 (73)	16 (76)	1	32
Caractéristiques biologiques								
CRP, mg/L, moy	21,9 (±48)	5,6 (±10)	0,056	62	18 (±21)	2,8 (±4)	<0,01	32
LCR								
Pléiocytose, n (%)	34 (92)	24 (86)	0,45	65	11 (100)	21 (100)	1	32
Eléments, /mm ³ , moy	349 (±682)	251 (±314)	0,92	65	523 (±1098)	256 (±279)	0,67	32
<i>Lymphocytes, %, moy</i>	79 (±22)	84 (±22)	0,24	58	77 (±19)	83 (±23)	0,23	32
Hyperprotéïnorachie, n (%)	35 (95)	26 (93)	1	65	11 (100)	20 (95)	1	32
Protéïnorachie, g/L, moy	1,7 (±2)	1,1 (±1)	0,25	65	1,4 (±0,7)	1 (±0,5)	0,26	32
<i>Protéïnorachie ≥3, n (%)</i>	6 (16)	1 (4)	0,13	65	1 (9)	0 (0)	0,34	32
Hypoglycorachie, n (%)	5 (16)	7 (32)	0,19	64	3 (30)	6 (35)	1	27
Interféron alpha positif, n (%)	12 (32)	2 (8)	0,061	61	5 (45)	2 (12)	0,076	28
IFN alpha, UI/mL, moy	12 (±46)	1,8 (±6)	0,048	61	20,3 (±60)	2,5 (±7)	0,083	28
CV VZV, log, moy	5,1 (±1,5)	4,9 (±1,2)	0,77	65	5,3 (±1)	5,1 (±1)	0,39	32

Légende : Les données quantitatives sont présentées en moyenne (±écart-type) [min ; max]. Les données qualitatives en proportion avec pourcentage (%). RC : récupération complète ; RI : récupération incomplète ; moy : moyenne présentées ±SD (± écart-type) avec [min ;max] ; IRC : insuffisance rénale chronique ; infl : inflammatoire ; Tb : trouble ; IFN : interféron ; CV : charge virale.

Les sous-groupes les plus représentés dans le groupe RC, par rapport aux RI, étaient les méningites (78% vs 30%, $p < 0,001$), contrairement aux atteintes périphériques qui étaient représentées surtout dans les RI (7% vs 35%, $p = 0,022$) (Tableau 2.13). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les méningoencéphalites ($p = 0,17$), les myélites ($p = 0,13$), les VZV cutanés ($p = 1$) et les AVC initiaux ($p = 0,5$).

Tableau 2.13 : Analyse univariée de la représentation des sous-groupes d'infections neuroméningées à VZV selon la récupération

	Population globale n=65/72			
	RI n=37	RC n=28	p	n
Sous-groupe				
Méningite, n (%)	11 (30)	21 (78)	<0,001	64
Méningoencéphalite, n (%)	8 (22)	2 (7)	0,17	64
Myélite, n (%)	4 (11)	0 (0)	0,13	64
Périphérique, n (%)	13 (35)	2 (7)	0,022	64

Légende : RC : récupération complète ; RI : récupération incomplète.

- **Delta de Rankin de la population globale (Tableaux 2.14 et 2.15)**

La valeur du Delta de Rankin était disponible chez 58 patients sur 72 (81%). Une corrélation linéaire était statistiquement significative entre le Delta de Rankin et l'âge (0,52, IC₉₅[0,3 ; 0,7], $p < 0,001$).

Tableau 2.14 : Analyse univariée des facteurs pronostiques (variables quantitatives) associés au Delta de Rankin chez les patients atteints d'infection neuroméningée à VZV avec détail du sous-groupe méningite

	Population globale n=58/72			Méningites n=32/34		
	Coeff de corrélation [IC95]	p	n	Coeff de corrélation [IC95]	p	n
Age, années	0,52 [0,3;0,7]	<0,001	58	0,57 [0,3;0,8]	<0,001	32
Rankin antérieur	0,17 [-0,1;0,4]	0,22	58	0,27 [-0,1;0,6]	0,14	32
CRP, mg/L	0,15 [-0,12;0,39]	0,28	57	0,48 [0,15;0,7]	<0,01	32
Éléments LCR, /mm ³	0,05 [-0,2;0,3]	0,69	58	0,22 [-0,1;0,5]	0,22	32
Protéinorachie, g/L	0,21 [-0,1;0,4]	0,12	58	0,4 [0,06;0,7]	0,024	32
IFN alpha, UI/mL	0,04 [-0,2;0,3]	0,78	54	0,28 [-0,1;0,6]	0,14	28
CV VZV, log	0,14 [-0,1;0,4]	0,29	58	0,16 [-0,2;0,5]	0,39	32

Légende : Coeff : coefficient ; [IC95] : intervalle de confiance à 95% ; LCR : liquide céphalorachidien ; IFN : interféron ; CV : charge virale

Il n'y avait pas d'association significative entre le Delta de Rankin et le sexe ($p=0,51$), le diabète ($p=0,88$), l'IRC ($p=0,51$), la connectivite ou maladie inflammatoire sous-jacente ($p=0,21$), ni l'immunodépression ($p=0,21$).

Le Delta de Rankin moyen était significativement plus faible chez les patients présentant des céphalées (0,5 vs 1,2, $p=0,042$) et une phonophotophobie (0,2 vs 1, $p<0,01$). Il n'était pas influencé par la présence d'un zona ($p=0,77$) ou de fièvre ($p=0,26$) mais était associé à la présence de trouble de la conscience (1,3 vs 0,5, $p=0,011$). Biologiquement, il n'y avait pas de lien significatif entre le Delta de Rankin et les anomalies de la biologie plasmatique et du LCR à l'exception de la protéinorachie ≥ 3 g/L (1,5 vs 0,6, $p=0,047$).

Tableau 2.15: Analyse univariée des facteurs pronostiques (variables qualitatives) associés au Delta de Rankin chez les patients atteints d'infection neuroméningée à VZV et dans le sous-groupe méningite

		Population globale n=58/72			Méningites n=32/34		
		Moyenne Delta de Rankin (\pm SD)	p	n	Moyenne Delta de Rankin (\pm SD)	p	n
Immunodépression	0	0,6 (\pm 0,8)	0,21	58	0,2 (\pm 0,4)	0,35	32
	1	1,1 (\pm 1,3)			0,4 (\pm 0,5)		
Céphalées	0	1,2 (\pm 1,3)	0,042	58	1 (\pm 0)	<0,01	32
	1	0,5 (\pm 0,8)			0,2 (\pm 0,4)		
Phonophotophobie	0	1 (\pm 1,1)	<0,01	58	0,5 (\pm 0,5)	<0,01	32
	1	0,2 (\pm 0,5)			0,06 (\pm 0,2)		
Nausées	0	0,9 (\pm 1,1)	0,087	58	0,5 (\pm 0,5)	0,033	32
	1	0,4 (\pm 0,7)			0,1 (\pm 0,2)		
Vomissements	0	0,8 (\pm 1,1)	0,091	58	0,47 (\pm 0,5)	0,013	32
	1	0,4 (\pm 0,7)			0,07 (\pm 0,3)		
Raideur méningée	0	0,9 (\pm 1,2)	0,087	58	0,5 (\pm 0,5)	0,13	32
	1	0,4 (\pm 0,6)			0,2 (\pm 0,4)		
Trouble de la conscience	0	0,5 (\pm 0,7)	0,011	58	0,2 (\pm 0,4)	<0,01	32
	1	1,3 (\pm 1,4)			0,7 (\pm 0,5)		
Zona	0	0,7 (\pm 1)	0,77	58	0,3 (\pm 0,5)	1	32
	1	0,7 (\pm 1)			0,3 (\pm 0,5)		
Fièvre > 38°C	0	0,9 (\pm 1)	0,26	58	0,3 (\pm 0,5)	0,85	32
	1	0,6 (\pm 0,9)			0,3 (\pm 0,5)		
Hyperprotéinorachie	0	0 (\pm 0)	0,23	58	0 (\pm)	0,58	32
	1	0,7 (\pm 1)			0,3 (\pm 0,5)		
Protéinorachie ≥ 3	0	0,6 (\pm 0,9)	0,047	58	0,3 (\pm 0,4)	0,13	32
	1	1,5 (\pm 1,4)			1 (\pm)		
IFN alpha positif	0	0,7 (\pm 1)	0,11	54	0,2 (\pm 0,4)	0,013	28
	1	1,1 (\pm 1)			0,7 (\pm 0,5)		

Légende : moyenne présentées \pm SD (\pm écart-type) avec [min ; max] ; IFN : interféron.

Au regard des groupes de classement des atteintes neurologiques du VZV, le Delta de Rankin moyen était significativement plus faible chez les méningites (0,3 vs 1,3, $p < 0,001$) et plus élevé dans les atteintes périphériques (1,4 vs 0,48, $p < 0,001$), il n'y avait pas de différence pour les groupes méningoencéphalites ($p = 0,66$), myélites ($p = 0,09$), VZV cutané ($p = 0,22$), AVC ($p = 0,15$).

Au total, les facteurs significativement associés à une récupération complète et un Delta de Rankin plus faible dans l'ensemble de notre cohorte étaient l'âge plus faible, le Rankin initial plus faible, un tableau méningé fébrile, l'absence de trouble de la conscience et un diagnostic de méningite « simple » par rapport aux autres diagnostics. Un IFN alpha dans le LCR plus faible était associé à une récupération complète et une protéinorachie $\geq 3\text{g/l}$ à un Delta de Rankin plus élevé.

III.8.b. Sous-groupe méningite simple

- Récupération complète des méningites

Parmi les 32 patients suivis du sous-groupe méningite, la récupération était déclarée complète par 65% des patients (groupe RC, $n = 21$) et incomplète par 35% (groupe RI, $n = 11$). Cette donnée était disponible pour 94% des patients (Tableau 2.12).

En analyse univariée, les patients du groupe RC étaient significativement plus jeunes (38 ans vs 62 ans, $p < 0,01$) et plus autonome selon le score de Rankin (0,2 vs 1,1, $p = 0,012$).

Concernant la présentation clinique, tous les patients du groupe RC présentaient des céphalées contre 73% du groupe RI ($p = 0,033$), ils présentaient également significativement plus de vomissements (62% vs 18%, $p = 0,048$) et moins de troubles de la conscience (10% vs 45%, $p = 0,032$) par rapport au patient du groupe RI. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la phonophobie ($p = 0,08$), les nausées ($p = 0,08$), la raideur méningée ($p = 0,12$), le zona ($p = 1$) ou la fièvre ($p = 1$).

Biologiquement, la CRP était significativement plus faible dans le groupe RC (2,8 vs 18 mg/L, $p < 0,01$), il n'y avait pas de différence entre les taux de leucocytes ($p = 0,66$). L'analyse du LCR ne différait pas significativement entre les groupes RC et RI pour le nombre d'éléments, la formule, l'hyperprotéinorachie, l'hypoglycorachie, ni pour la charge virale

VZV. En revanche, il existait une tendance statistique pour la positivité de l'IFN alpha dans le LCR (12% pour RC, 45% pour RI, $p=0,076$) et le taux d'IFN alpha dans le LCR (2,5 vs 20,3 UI/mL en moyenne, $p=0,083$).

Le délai de traitement IV n'était pas significativement différent (0 vs 0,4 jours, $p=0,35$).

- *Delta de Rankin des méningites*

Dans le sous-groupe méningite ($n=34$), le Delta de Rankin était disponible chez 32 patients (94%). Une corrélation linéaire était statistiquement significative entre le Delta de Rankin et l'âge (0,57, IC₉₅[0,3 ; 0,8], $p<0,001$).

Le Delta de Rankin moyen était plus faible chez les patients présentant des céphalées (0,2 vs 1, $p<0,01$), une phonophobie (0,06 vs 0,5 ; $p<0,01$), des nausées (0,1 vs 0,5 ; $p=0,03$), des vomissements (0,1 vs 0,5 ; $p=0,013$). La présence d'un zona ($p=1$) ou de fièvre ($p=0,85$) n'étaient pas corrélées au Delta de Rankin, qui était en revanche statistiquement plus élevé chez les patients présentant des troubles de la conscience (0,7 vs 0,2 ; $p<0,01$).

Biologiquement, il existait une corrélation linéaire statistiquement significative entre Delta de Rankin et la CRP (0,48 IC₉₅[0,2 ; 0,7], $p<0,01$) et la protéinorachie (0,4 IC₉₅[0,06;0,7], $p=0,024$) sans qu'il n'y ait d'association avec le nombre d'éléments ($p=0,22$), la glycorachie ($p=1$), ni la charge virale VZV dans le LCR ($p=0,39$). Le Delta de Rankin moyen était significativement plus élevé dans le groupe IFN alpha positif (0,7 vs 0,2 ; $p=0,013$)

Au total, dans le sous-groupe méningite en univarié, les facteurs associés de manière significative à un meilleur pronostic (récupération complète ou un delta de Rankin plus faible) étaient l'âge plus faible, le score de Rankin antérieur plus bas, la présentation clinique plus franche avec céphalées et vomissements mais avec moins de troubles de la conscience, la CRP plus basse, un IFN alpha négatif ou plus faible et une protéinorachie plus basse.

III.8.c. Analyse multivariée (Tableaux 2.16 et 2.17)

Les résultats des analyses univariées dans le sous-groupe méningite ont été complétés par une analyse multivariée ajustée sur l'âge qui était le facteur le plus associé et potentiellement confondant. Il n'était pas possible d'introduire plus de 2 variables dans les analyses multivariées en raison du nombre de patients.

- *Récupération complète des méningites*

Après ajustement sur l'âge, la CRP ($p=0,09$), l'IFN alpha ($p=0,23$) et le score de Rankin antérieur ($p=0,15$) n'étaient plus significativement associés à une récupération complète dans le sous-groupe méningite. En revanche, l'âge restait indépendamment associé de façon statistiquement significative à la récupération complète quelle que soit la deuxième variable introduite dans le modèle statistique.

Tableau 2.16 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques associés à la récupération complète après ajustement sur l'âge dans le sous-groupe méningite

	Méningites n=32/34		
	OR [IC _{95%}]	<i>p</i>	n
Score de Rankin antérieur	2,25 [0,73-6,92]	0,155	32
CRP, mg/L	1,14 [0,98-1,32]	0,088	32
Protéïnorrhée, g/L	3,54 [0,55-22,7]	0,182	32
IFN alpha, UI/mL	3,61 [0,44-29,6]	0,231	28

Légende : OR : Odds-ratio ; IFN : Interféron.

- *Delta de Rankin des méningites*

Après ajustement sur l'âge, la CRP ($p=0,2$) et l'IFN alpha ($p=0,08$) n'étaient plus significativement associés à l'augmentation du score de Rankin dans le sous-groupe méningite. En revanche, la protéïnorrhée restait associée, qu'elle soit considérée en valeur quantitative ($p=0,015$) ou en valeur binaire avec un seuil à 0,8 g/L ($p=0,0011$). L'âge restait également significativement associé à l'augmentation du score de Rankin après ajustement sur la CRP, l'IFN alpha ou la protéïnorrhée.

Tableau 2.17 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques associés au Delta de Rankin après ajustement sur l'âge dans le sous-groupe méningite.

	Méningites n=32/34		
	Coefficient Beta	<i>p</i>	n
CRP, mg/L	0,008	0,2	32
Protéinorachie, g/L	0,29	0,015	32
<i>Protéinorachie >0,8 g/L</i>	<i>0,44</i>	0,001	32
IFN alpha, UI/mL	0,002	0,08	28

Légende : IFN : Interféron.

Partie 3 : Discussion

Les recommandations actuelles de prise en charge des complications neuroméningées du VZV, et notamment des méningites, ne sont pas codifiées. A ce jour, peu d'études rétrospectives rapportent des données de traitement et suivi permettant de guider une étude prospective thérapeutique. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective ayant permis l'analyse des facteurs pronostiques associés à la récupération des méningites simples à VZV.

Chapitre I : Forces et faiblesses de l'étude

I.1) Forces

A notre connaissance, notre étude présente **la plus grosse série de méningites simples à VZV avec données de suivi** : 72 patients dont 34 atteints de méningite avec des données de suivi pour 32 d'entre eux, soit seulement 2 perdus de vue (5,8%) à 3 ans de suivi en moyenne. Les études de même design décrivaient entre 11 et 85 patients atteints de complications neurologiques à VZV dont 6 à 34 méningites (55,78,82,83,89,92,96–98). Persson *et al.* rapportaient eux aussi 34 méningites (83), seuls 2 patients cependant étaient toujours suivis à 6 mois. Une étude plus récente portait sur 85 patients à LCR positif à VZV dont 15 méningites, sans données de suivi cependant, ni données spécifiques en sous-groupe (les méningites, méningoencéphalites et myélites étaient confondues) (96). D'autres études ont décrit entre 17 et 24 méningites à VZV mais sans distinguer les atteintes des paires crâniennes des méningites simples (84,90,98). La séparation méningite/PC pour laquelle nous avons opté pourrait paraître artificielle et des chevauchements existent sans doute entre ces deux sous-groupes. Nos données de comparaison des sous-groupes périphérique / méningite ne montrent en effet pas de différence significative clinico-biologique entre ces sous-groupes et effectivement plus de 80% des patients avec atteinte périphérique présentaient des points d'appel de méningite. Cependant, à la lecture des résultats en terme de récupération complète (qui est significativement meilleure dans le sous-groupe méningite et moins bonne dans le sous-groupe périphérique par rapport aux autres sous-groupes) cette séparation paraît pertinente.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'autre étude portant sur les **facteurs pronostiques des méningites simples spécifiquement**, au sein des complications neurologiques du VZV.

Les principales études pronostiques des complications neurologiques à VZV ont choisi des critères comme la mortalité ou le handicap neurologique sévère comme critères de jugement. Devant une maladie d'évolution potentiellement favorable, nous avons fait le choix d'un critère de jugement basé sur la récupération complète de l'état antérieur. Ce critère ne cherchait pas à refléter la gravité ni la morbidité, mais bien au contraire à évaluer si effectivement les méningites simples pouvaient être d'évolution complètement favorable. Ce choix, sans à priori sur le traitement reçu, se basait sur l'hypothèse d'une récupération possible *ad integrum*. Les séquelles, mêmes mineures, engendraient immédiatement un classement dans le groupe récupération incomplète. Ce critère de jugement principal était donc strict et augmentait la puissance de nos conclusions. En cas de récupération incomplète, nous avons choisi de caractériser le degré de retentissement des séquelles par le Delta de Rankin, c'est-à-dire la différence entre l'autonomie séquellaire et antérieure. Ce critère permettait donc de quantifier la sévérité du retentissement d'une atteinte neurologique potentiellement invalidante. **Ces deux critères de jugement nous ont donc permis une description qualitative stricte et quantitative fine des complications des méningites.**

Notre étude était multicentrique, puisqu'elle concernait 4 groupes hospitaliers avec 20 services différents, ce qui permettait de décrire des prises en charge différentes selon les équipes. Grâce à l'informatisation des données et l'extraction des données de virologie qui étaient centralisées à Cochin, tous les patients sur la période concernée ont pu être inclus dans l'étude sans risque de biais de sélection.

I.2) Limites

La principale limite de notre étude était son caractère rétrospectif. De plus les données de suivi étaient déclaratives par les patients, ce qui engendrait un risque de biais de mémoire important. Cependant, le critère de jugement principal de récupération complète venait justement équilibrer ce biais puisque l'essentiel d'une guérison est effectivement de retrouver l'état antérieur, ce qui est une donnée subjective mais essentielle pour le patient

Le *design* de l'étude (partir des PCR VZV positives dans le LCR pour retrouver les complications neurologiques à VZV) engendrait en lui-même un biais de recrutement et dans l'analyse des données (notamment thérapeutiques) un biais d'indication. Les patients les plus graves étaient en effet traités significativement plus longtemps sans que ces statistiques soient pertinentes cliniquement. C'est pourquoi nous n'avons pas réalisé d'analyse statistique sur la thérapeutique, en dehors du délai de traitement.

Bien que notre étude présente l'effectif le plus important de méningites simples à VZV avec données de suivi, l'effectif reste faible (32 patients suivis dans le sous-groupe méningite qui a l'effectif le plus important). Concernant les autres sous-groupes, les analyses étaient de trop faible puissance pour que nous présentions des résultats statistiques interprétables.

Chapitre II : Méningites simples et évolution

II.1) Une place pour l'abstention thérapeutique ?

Un homme de 32 ans, une femme de 34 ans, en parfait état général avec un score de Rankin à 0, sans antécédent ni facteur de risque d'immunodépression, ont consulté pour un syndrome méningé fébrile sans zona ni signe de localisation neurologique. La CRP était négative. Une ponction lombaire retrouvait une pléiocytose à prédominance de lymphocytes, la protéinorachie était à 0,9 et 1,01 g/L respectivement et l'IFN alpha dans le LCR négatif.

Un traitement symptomatique était débuté avant le résultat de la PCR positive à VZV. Devant l'amélioration spontanée des symptômes avant la réception des résultats, ces deux patients n'avaient pas reçu d'antiviral et déclaraient une récupération complète de leur état antérieur 15 jours après l'épisode ainsi qu'une reprise immédiate de l'autonomie et de l'activité professionnelle. A 3,7 et 1,2 ans de suivi, aucune complication n'était à déclarer.

Ces patients qui n'avaient pas été traités par antiviral font figure d'exceptions dans notre cohorte. Il s'agissait de méningites virales à VZV sans autre complication neurologique. L'évolution avait été rapidement favorable, la guérison rapide sans séquelle. Devant des tableaux cliniques similaires en pratique, la décision thérapeutique est difficile étant données les connaissances actuelles de certaines complications neurologiques à plus ou moins long terme du VZV. Ces exemples, loin de devoir guider une pratique empirique basée sur 2 cas, permettent de réfléchir à la règle. On peut également faire le rapprochement avec les atteintes neurologiques d'HSV : d'après les recommandations actuelles françaises, il n'est pas recommandé de traiter par Aciclovir une méningite à HSV si elle n'est pas compliquée d'encéphalite (93). Notre étude a cherché à donner des réponses sur l'évolution et les facteurs associés à la récupération de ces patients.

II.3) Devenir des méningites simples

Notre étude cherchait à décrire la prise en charge et l'évolution des patients atteints de méningite simple à VZV plus spécifiquement, devant l'absence de données de suivi à long terme dans la littérature.

Les données cliniques étaient concordantes avec la littérature existante. On retiendra que les patients avaient peu d'antécédent ce qui était reflété par une majorité de scores de Rankin à 0, avec un Rankin moyen significativement plus faible chez les méningites par rapport aux atteintes centrales notamment. Ils étaient également plus jeunes que ceux avec atteinte périphérique et moins immunodéprimés que ceux avec atteinte centrale sans que cela soit significatif (vraisemblablement par manque de puissance au vu des résultats proches de la significativité). Biologiquement la CRP était faible, significativement plus basse chez les méningites par rapport aux atteintes centrales.

Concernant les traitements reçus, tous les patients sauf 2 avaient été traités par Aciclovir et la majorité par voie IV pendant 12 jours en moyenne, cette durée pouvant se prolonger jusqu'à 3 semaines. Le délai de traitement était court, dans les 24 heures suivant la PL pour la plupart des patients. Notre étude reflète l'hétérogénéité des pratiques, l'absence de recommandations codifiées de prise en charge et la tendance qui est au traitement antiviral (avec une préférence pour la voie IV).

Parmi les complications neuroméningées du VZV, les méningites étaient le sous-groupe d'évolution la plus favorable avec aucun décès attribué au VZV et 66% de récupération complète de l'état antérieur en 1,4 mois en moyenne. La récupération était significativement meilleure par rapport aux autres sous-groupes. Nos données de suivi, avec seulement 2 perdus de vue, ont permis d'étudier pour la première fois les facteurs pronostiques associés à la récupération complète et au Delta de Rankin.

Cliniquement, les céphalées étaient associées à une meilleure récupération dans la population globale. L'évolution des méningites étant significativement meilleure par rapport aux autres sous-groupes, cette association aurait pu être due à un facteur de confusion étant donnée la proportion plus importante de céphalées dans ce sous-groupe (88%). Or cette association des céphalées avec la récupération est également retrouvée en analyse univariée au sein du sous-groupe méningite, ce qui conforte l'idée d'une association dans le sens protecteur. A contrario, les troubles de la conscience sont associés à une évolution défavorable, ce qui est confirmé dans le sous-groupe méningite. Contrairement aux nausées, vomissements et à la phonophobie où l'association retrouvée dans la population globale disparaît dans l'analyse en sous-groupe méningite simple. **Cliniquement, on peut donc retenir l'association favorable des céphalées et défavorable de la confusion avec la récupération**

complète des méningites simples. On note que les 4 patients (dont 1 perdu de vue) qui n'avaient pas de céphalées présentaient tous en revanche des troubles de la conscience (confusion) avec un IFN alpha positif dans le LCR. Ils avaient reçu au moins 10 jours d'ACV par voie IV (ce jusqu'à 24 jours). Ils déclaraient tous une absence de récupération complète.

L'âge était fortement associé, à la fois à une moins bonne récupération, et à une augmentation du Delta de Rankin dans la population globale, dans le sous-groupe méningite et en ajustant sur les facteurs confondants (Rankin antérieur, CRP, IFN, protéinorachie). L'âge > 65 ans était déjà décrit comme un facteur significativement associé à plus de complications dans les atteintes neuroméningées d'HSV et VZV mais ce n'était pas retrouvé dans une autre étude sur des patients infectés par le VIH (55,89). On retiendra que **les patients plus jeunes récupèrent significativement mieux de leur méningite à VZV.** Parmi les 32 méningites suivies, 14 patients sur les 15 de moins de 40 ans déclaraient une récupération complète. Compte-tenu des données précédentes, on peut formuler l'hypothèse que la présentation clinique des méningites simples varie avec l'âge avec plus de céphalées chez les patients plus jeunes qui évolueront davantage favorablement et au contraire plus de confusion chez les patients âgés à évolution plus souvent défavorable.

Chez les patients atteints de méningite, une augmentation de la protéinorachie était significativement associée au Delta de Rankin, et donc à une aggravation en terme d'autonomie, y compris après ajustement sur l'âge. Cela pourrait témoigner d'une agression plus forte de la barrière hémato méningée entraînant des séquelles plus invalidantes. **L'hyperprotéinorachie** n'avait, à notre connaissance, jamais été décrite comme un facteur **associé à un pronostic défavorable en terme d'autonomie.** Il s'agit d'un critère objectif, facilement obtenu dans des délais très courts, y compris depuis les urgences, peu coûteux, et qui pourrait donc être un allié de choix pour guider la décision thérapeutique.

En analyse univariée, la CRP, l'IFN alpha et le Rankin antérieur étaient significativement associés à la récupération complète et au Delta de Rankin, cependant ces associations disparaissaient après ajustement sur l'âge. Concernant **l'interféron alpha, il semble cependant exister une tendance significative d'aggravation du Delta de Rankin** ($P=0,08$ en analyse multivariée ajusté sur l'âge) qui pourrait être confirmée par une étude de plus forte puissance grâce à un meilleur effectif. Ces données seront à confirmer dans des études ultérieures, la seule étude ayant recherché une association (qui n'était pas retrouvée)

concernait des patients tous infectés par le VIH et dans la population globale seulement (55). Cette association pourrait refléter l'agressivité du processus neuroméningé localement. Concernant le score de Rankin antérieur, des données similaires avaient été retrouvées dans une étude où les comorbidités étaient évaluées par le score de Charlson qui était fortement associé à une évolution défavorable basée sur les données cliniques à la sortie du patient dans une population hétérogène HSV et VZV toutes complications neurologiques confondues (89).

Le délai de traitement et la charge virale VZV dans le LCR n'étaient associés ni à la récupération complète ni au Delta de Rankin contrairement à des études antérieures qui suggéraient une association mais dans des populations non superposables à la nôtre et sur des données de suivi concernant moins de patients évalués à 3 mois maximum (83,88,89).

II.4) Perspectives

Devant la sévérité potentielle à long terme des méningites à VZV, l'identification de facteurs objectifs associés à une meilleure récupération souligne la nécessité d'une étude prospective thérapeutique, pour répondre à l'hétérogénéité des pratiques et permettre des recommandations codifiées.

Parmi les 32 patients suivis du sous-groupe méningite, une population de 11 patients (34%) a pu être identifiée comprenant tous les patients répondant aux critères suivants :

- Age < 60 ans (et < 40 ans)
- Score de Rankin à 0
- Protéïnorachie < 1.1 g/L
- CRP < 10 mg/L

Ces 11 patients déclaraient tous une récupération complète sans séquelle ni complication ultérieure à plus de 3 ans de suivi. Aucun n'était immunodéprimé et tous avaient un interféron alpha dans le LCR négatif. Ils avaient tous été traités sauf 2, entre 0 et 18 jours au total, dont 0 à 7 jours d'IV. La durée maximale de traitement IV était de 7 jours pour 3 patients qui n'avaient d'ailleurs reçu que 7 jours IV sans relais PO.

Ces patients, jeunes et sans antécédent, qui se présentent aux urgences pour un syndrome méningé fébrile avec une pléiocytose lymphocytaire sur la PL et une protéinorachie modérément augmentée sont typiquement les cas qui ont conduit à cette étude : les patients pour lesquels un traitement long et à forte dose IV paraît sans doute excessif mais pour qui une abstention thérapeutique est difficilement justifiable au vu des complications potentielles à long terme.

Une étude prospective thérapeutique pourrait être envisagée, pour des patients répondant aux mêmes critères. Deux bras randomisés contrôlés de traitement IV pourraient être comparés avec une durée IV longue (bras 1) ou courte (bras 2) avant un relais PO pour une durée totale de 3 semaines de traitement pour tous les patients.

Le traitement IV pourrait être débuté dès la ponction lombaire (avec résultats de protéinorachie et de formule dans le LCR) et relayé par voie orale dès J3 pour le bras court (après réception des résultats définitifs de la PCR VZV et de l'IFN alpha).

En poussant l'hypothèse plus loin, on pourrait aussi imaginer un traitement oral d'emblée (bras 1) à comparer avec un traitement IV initial relayé PO (bras 2) pour la même durée totale de traitement.

Si l'hypothèse d'une possibilité de traitement moins lourd était confirmée par les données de suivi et la comparaison des bras, des recommandations thérapeutiques permettraient de réduire les durées de traitement, d'hospitalisation (et donc d'arrêt de travail chez ces patients en âge d'activité professionnelle) ainsi que la iatrogénie potentielle liée à l'Aciclovir IV et au maintien d'une voie veineuse périphérique.

Chapitre III : Points d'intérêts des autres sous-groupes

III.1) Atteintes centrales

III.2.a. Myélites

Seuls 2 patients sur les 5 avaient présenté un zona clinique qui était apparu de manière disséminée sur plusieurs territoires la veille des symptômes neurologiques. On ne retrouvait pas de prédominance cervicothoracique comme précédemment décrit ni de précision sur le caractère homolatéral à la lésion.

La protéinorachie était élevée, avec une moyenne de 3,7 g/L ce qui pourrait refléter l'agression majeure de la barrière méningée. Il n'existait cependant pas de différence significative entre la protéinorachie des atteintes centrales et des méningites, avec la nuance d'avoir confondu les méningoencéphalites et les myélites pour cette analyse.

Tous les patients du sous-groupe étaient immunodéprimés, on notera qu'il s'agissait de patients infectés par le VIH (dont 2/3 avec une charge virale détectable) mais aussi de patients sous immunosuppresseurs et/ou atteints d'une hémopathie maligne. Il s'agit donc d'une série de 5 myélites chez des patients tous considérés comme immunodéprimés ou à risque. Les séries de myélites à VZV déjà publiées sont également de faible effectif (1 à 4 patients immunodéprimés, 1 à 2 patients immunocompétents) en dehors d'une récente étude de 2018 décrivant 10 patients immunocompétents d'évolution lentement favorable avec données thérapeutiques et de suivi (96).

Dans notre sous-groupe de myélites, l'évolution était défavorable avec 1 décès (20%) imputable au VZV et aucune récupération complète à 2,3 ans de suivi en moyenne. Les patients rapportaient un handicap ne permettant pas une reprise de l'autonomie antérieure. La série de cas de 10 patients immunocompétents décrit une évolution lentement favorable mais sans retour à l'état antérieur et avec persistance d'un handicap (69). Les auteurs formulent l'hypothèse d'une évolution aggravée par le statut d'immunodépression, nos résultats vont également dans ce sens.

III.2.b. Méningoencéphalites

On retiendra que parmi nos 11 patients atteints de méningoencéphalite (dont un associé à une myélite) seuls 5 étaient immunodéprimés ou à risque. Cependant parmi les 6 autres, 1 patient était dialysé chronique et diabétique insulino-requérant avec un Rankin à 3, 3 avaient ≥ 90 ans ou plus et un score de Rankin ≥ 3 . Même si nos critères d'immunodépression ne les prenaient pas en compte, ces patients pourraient être eux aussi considérés comme immunodéprimés ou à risque ramenant l'effectif à 9/11. Les deux patients restants étaient plus jeunes et en bon état général (Rankin ≤ 1). Le premier était un patient Coréen de 57 ans et n'avait pas d'antécédent notable (on peut formuler l'hypothèse d'une absence d'information liée au coma initial puis de la barrière de la langue lors de la récupération), il a été perdu de vue à sa sortie donc les informations de suivi sont manquantes. La deuxième était une femme de 48 ans suivie au long cours pour une leucémie aiguë lymphoïde (LAL-Ph+) dont elle était en rémission depuis une allogreffe en 2010 et pour laquelle elle était substituée en immunoglobulines (IgIV) depuis 2013, traitement toujours en cours en 2015 lors de la méningoencéphalite. A posteriori, elle pourrait être classée dans le groupe des patients immunodéprimés ou à risque devant l'hypogammaglobulinémie qui ne rentrait pas dans nos critères de classement préétablis. Cette patiente rapporte une récupération complète de son état antérieur et aucune complication associée à l'épisode après plus de 4 ans de suivi. Dans la littérature, l'immunodépression est souvent mentionnée comme facteur de risque de méningoencéphalite à VZV, nos résultats vont en ce sens mais des atteintes de patients immunocompétents sont également rapportées dans la littérature (99–104).

La mortalité est nettement plus élevée dans notre étude (60% de décès tous imputables à VZV chez des patients immunodéprimés ou de plus de 90 ans) que dans la littérature reprise notamment dans une revue de 2017 qui décrivait entre 9 et 20% de mortalité chez l'adulte traité (56). Cette différence peut être due au faible effectif du sous-groupe ou à une meilleure estimation du risque depuis la réalisation systématique de la PCR VZV lors de l'envoi en virologie d'un prélèvement de LCR. Avec une mortalité élevée (n=6/10) et une récupération complète rare (n=2/10), notre étude décrit une atteinte grave de l'adulte, le plus souvent immunodéprimé. Les seuls patients ayant déclaré une récupération complète étaient la patiente citée ci-dessus avec une hypogammaglobulinémie et un patient de 46 ans considéré comme à risque car infecté par le VIH (mais charge virale indétectable, 178 CD4/mm³).

III.2) Atteinte périphérique

Notre étude décrit donc 15 atteintes périphériques dont 14 des paires crâniennes. Une étude de 1997 sur le devenir de 80 patients atteints de syndrome de Ramsay-Hunt décrivait une évolution favorable avec récupération complète chez 75% des patients qui avaient été traités dans les 3 jours du début des symptômes contre seulement 30% chez les patients traités plus tardivement (51). Dans notre étude, ce sous-groupe était celui dont la récupération était la moins bonne, elle était d'ailleurs significativement moins favorable par rapport aux autres sous-groupes. La restauration *ad integrum* de l'état antérieur était rare avec seulement 15% de patients déclarant une récupération complète (RC) : ces deux patients étaient atteints d'un syndrome de Ramsay-Hunt (seule RC parmi les 6 Ramsay-Hunt) pour le premier et d'une atteinte du VI pour le deuxième. Tous les patients avaient été traités moins de 3 jours après le début des symptômes sauf ce-dernier traité au 6^e jour d'évolution. Malgré la faible proportion de RC, l'autonomie antérieure était retrouvée dans 80% des ca. On retiendra cependant que les patients déclaraient des séquelles invalidantes qui n'étaient pas uniquement des algies post-zostériennes ni des séquelles de PFP puisque les symptômes les plus fréquemment décrits étaient les troubles du sommeil, de l'humeur et de la concentration. On notera également que 2 patients, dont un de 34 ans, rapportaient des troubles mnésiques sévères empêchant la reprise des activités. Ce jeune patient sans antécédent avait présenté des céphalées violentes associées à une PFP, sans zona ni fièvre. La PL rapportait une pléiocytose à 84 éléments, une hyperprotéïnorachie modérée à 0,42 g/L, une CV VZV à 3,7 log et un IFN alpha négatif dans le LCR. L'IRM cérébrale ne retrouvait pas d'AVC constitué mais un aspect irrégulier des artères intracrâniennes évocateur de vascularite à VZV, sans prise de contraste du nerf VII.

Partie 4 : Conclusion

Depuis la généralisation des techniques de PCR VZV dans le LCR, le VZV arrive en première ligne des étiologies virales des méningites et méningoencéphalites. Devant l'absence de recommandations codifiées de prise en charge des méningites simples, des études étaient nécessaires pour décrire l'évolution de cette pathologie et les complications en termes de séquelles et de handicap. Cette étude rétrospective avec données de suivi estime à 43% seulement la récupération complète des infections neuroméningées à VZV. La méningite simple est cependant de meilleur pronostic au sein des diverses complications neuroméningées. Les facteurs associés à la récupération des méningites simples sont l'âge et la protéinorachie. Nos résultats permettront d'envisager des études afin de guider les pratiques thérapeutiques puisque aucune étude prospective n'a été menée à ce jour.

Références

1. Davison AJ, Scott JE. The Complete DNA Sequence of Varicella-Zoster Virus. *Journal of General Virology*. 1986;67(9):1759–816.
2. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Mar;12(3):197–210.
3. Ku C-C, Besser J, Abendroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-Zoster Virus Pathogenesis and Immunobiology: New Concepts Emerging from Investigations with the SCIDhu Mouse Model. *Journal of Virology*. 2005 Mar 1;79(5):2651–8.
4. Abendroth A, Kinchington PR, Slobedman B. Varicella zoster virus immune evasion strategies. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;342:155–71.
5. Ku C-C, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM. Varicella-zoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha. *J Exp Med*. 2004 Oct 4;200(7):917–25.
6. Levin MJ. Varicella-zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol*. 2014 Dec;61(4):487–95.
7. Kennedy PG, Grinfeld E, Gow JW. Latent varicella-zoster virus is located predominantly in neurons in human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 Apr 14;95(8):4658–62.
8. Levin MJ, Cai G-Y, Manchak MD, Pizer LI. Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia. *J Virol*. 2003 Jun;77(12):6979–87.
9. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella-Zoster Virus. *New England Journal of Medicine*. 2000 Mar 2;342(9):635–45.
10. Gelb LD, Dohner DE, Gershon AA, Steinberg SP, Waner JL, Takahashi M, et al. Molecular epidemiology of live, attenuated varicella virus vaccine in children with leukemia and in normal adults. *J Infect Dis*. 1987 Apr;155(4):633–40.
11. Cohrs RJ, Gilden DH. Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia. *J Virol*. 2007 Mar;81(6):2950–6.
12. Watson CP, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*. 1991 Feb;44(2):105–17.
13. Bonmarin I, Santa-Olalla P, Lévy-Bruhl D. [Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Oct;56(5):323–31.
14. Gindler J. Recommended Childhood Immunization Schedule--United States, January-June 1996. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996 Apr;35(4):223–5.
15. Heininger U, Seward JF. Varicella. *The Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1365–76.
16. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun 10;4(6):e004833.
17. Mick G, Gallais J-L, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. [Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia: Incidence, proportion, and associated costs in the French population aged 50 or over]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010 Dec;58(6):393–401.

18. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1341–9.
19. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008 Jun 6;57(RR-5):1–30; quiz CE2-4.
20. Belchior E, Lévy-Bruhl D, Le Strat Y, Herida M. Cost-effectiveness of a herpes zoster vaccination program among the French elderly people. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2378–82.
21. Bastidas A, Serna J de la, Idrissi ME, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul 9;322(2):123–33.
22. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population-Based Studies of Varicella Complications. *Pediatrics.* 1986 Oct 1;78(4):723–7.
23. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001 May 15;32(10):1481–6.
24. Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L, et al. Does monastic life predispose to the risk of Saint Anthony’s fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis.* 2011 Sep;53(5):405–10.
25. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1996 Sep;10(3):571–81.
26. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med.* 1988 Feb;108(2):221–37.
27. Viner K, Perella D, Lopez A, Bialek S, Newbern C, Pierre R, et al. Transmission of varicella zoster virus from individuals with herpes zoster or varicella in school and day care settings. *J Infect Dis.* 2012 May 1;205(9):1336–41.
28. Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, et al. Varicella Disease among Vaccinated Persons: Clinical and Epidemiological Characteristics, 1997–2005. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197(Supplement_2):S127–31.
29. Weinmann S, Chun C, Mullooly JP, Riedlinger K, Houston H, Loparev VN, et al. Laboratory Diagnosis and Characteristics of Breakthrough Varicella in Children. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197(Supplement_2):S132–8.
30. Hall S, Maupin T, Seward J, Jumaan AO, Peterson C, Goldman G, et al. Second Varicella Infections: Are They More Common Than Previously Thought? *Pediatrics.* 2002 Jun 1;109(6):1068–73.
31. 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.
32. Galil K, Choo PW, Donahue JG, Platt R. The Sequelae of Herpes Zoster. *Arch Intern Med.* 1997 Jun 9;157(11):1209–13.
33. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of Herpes Zoster, Before and After Varicella-Vaccination-Associated Decreases in the Incidence of Varicella, 1992–2002. *J Infect Dis.* 2005 Jun 15;191(12):2002–7.
34. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1341–9.

35. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 02;1:15016.
36. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis*. 1995 Sep;172(3):706–12.
37. Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, Watson BM, Zhang JX, et al. Varicella among Adults: Data from an Active Surveillance Project, 1995–2005. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197(Supplement_2):S94–100.
38. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, Group the OGASS, et al. Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association With Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics*. 2000 May 1;105(5):e60–e60.
39. Gnann JW. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Dis*. 2002 Oct 15;186(Supplement_1):S91–8.
40. Schlossberg D, Littman M. Varicella pneumonia. *Arch Intern Med*. 1988 Jul;148(7):1630–2.
41. Johnson R, Milbourn PE. Central Nervous System Manifestations of Chickenpox. *Can Med Assoc J*. 1970 Apr 25;102(8):831–4.
42. Kleinschmidt-Demasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH. The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Human Pathology*. 1996 Sep 1;27(9):927–38.
43. Preblud SR. Age-Specific Risks of Varicella Complications. *Pediatrics*. 1981 Jul 1;68(1):14–7.
44. Fleisher G, Henry W, McSorley M, Arbeter A, Plotkin S. Life-threatening complications of varicella. *Am J Dis Child*. 1981 Oct;135(10):896–9.
45. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology--a changing scene? *J Infect Dis*. 1996 Nov;174 Suppl 3:S314-319.
46. Zacks SI, Elliott FA, Langfitt TW. HERPETIC NEURITIS: A LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY. *Neurology*. 1964 Aug;14:744–50.
47. Bowsher D. Postherpetic neuralgia and its treatment: A retrospective survey of 191 patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1996 Nov 1;12(5):290–9.
48. Nagel M, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Current Opinion in Neurology*. 2014 Jun 1;27(3):356–60.
49. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Neurological Disease Produced by Varicella Zoster Virus Reactivation Without Rash. In: Abendroth A, Arvin AM, Moffat JF, editors. *Varicella-zoster Virus* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2019 May 24]. p. 243–53. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Available from: https://doi.org/10.1007/82_2009_3
50. Adour KK. Otological complications of herpes zoster. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl:S62-64.
51. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay-Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: Significance of early diagnosis and treatment. *Annals of Neurology*. 1997;41(3):353–7.
52. Uscategui T, Doree C, Chamberlain IJ, Burton MJ. Antiviral therapy for Ramsay-Hunt syndrome (herpes zoster oticus with facial palsy) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2008 [cited 2019 Jun 17];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006851.pub2/full>
53. Liesegang TJ. Herpes Zoster Ophthalmicus: Natural History, Risk Factors, Clinical Presentation, and Morbidity. *Ophthalmology*. 2008 Feb 1;115(2, Supplement):S3–12.

54. Kang J-H, Sheu J-J, Lin H-C. Increased Risk of Guillain-Barré Syndrome following Recent Herpes Zoster: A Population-Based Study across Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):525–30.
55. De La Blanchardiere A, Rozenberg F, Caumes E, Picard O, Lionnet F, Livartowski J, et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(3):263–9.
56. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *Journal of Infection*. 2015 Sep 1;71(3):281–93.
57. Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Annals of Neurology*. 1994;35(S1):S57–61.
58. Amlie-Lefond C, Gilden D. Varicella Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016 Jul 1;25(7):1561–9.
59. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008 Mar 11;70(11):853–60.
60. Ciccone S, Faggioli R, Calzolari F, Sartori S, Calderone M, Borgna-Pignatti C. Stroke After varicella-zoster infection: report of a case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Sep;29(9):864–7.
61. Science M, MacGregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central Nervous System Complications of Varicella-Zoster Virus. *The Journal of Pediatrics*. 2014 Oct 1;165(4):779–85.
62. Lin H-C, Chien C-W, Ho J-D. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2010 Mar 9;74(10):792–7.
63. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman A, Choe A, Boyer PJ, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015 May 12;84(19):1948–55.
64. Itzhaki RF. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 18];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00324/full#B10>
65. Tsai M-C, Cheng W-L, Sheu J-J, Huang C-C, Shia B-C, Kao L-T, et al. Increased risk of dementia following herpes zoster ophthalmicus. *PLOS ONE*. 2017 Nov 22;12(11):e0188490.
66. Chen VC-H, Wu S-I, Huang K-Y, Yang Y-H, Kuo T-Y, Liang H-Y, et al. Herpes Zoster and Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2018 Feb;79(1).
67. Yeung J, Cauquil C, Saliou G, Nasser G, Rostomashvili S, Adams D, et al. Varicella-zoster virus acute myelitis in a patient with MS treated with natalizumab. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1812–3.
68. Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, et al. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*. 1994 Oct;44(10):1818–23.
69. Wang X, Zhang X, Yu Z, Zhang Q, Huang D, Yu S. Long-term outcomes of varicella zoster virus infection-related myelitis in 10 immunocompetent patients. *J Neuroimmunol*. 2018 Aug 15;321:36–40.
70. Manian FA, Kindred M, Fulling KH. Chronic Varicella-Zoster Virus Myelitis Without Cutaneous Eruption in a Patient with AIDS: Report of a Fatal Case. *Clin Infect Dis*. 1995 Oct 1;21(4):986–8.

71. Hung C-H, Chang K-H, Kuo H-C, Huang C-C, Liao M-F, Tsai Y-T, et al. Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012 Jul 15;318(1):19–24.
72. Orme HT, Smith AG, Nagel MA, Bert RJ, Mickelson TS, Gilden DH. VZV spinal cord infarction identified by diffusion-weighted MRI (DWI). *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4):398–400.
73. Rotbart HA. Viral Meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20(03):277–92.
74. Tapiainen T, Prevots R, Izurieta HS, Abramson J, Bilynsky R, Bonhoeffer J, et al. Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5793–802.
75. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):75–80.
76. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff C-H, Färkkilä M, Järvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. *Journal of NeuroVirology*. 2001 Sep 1;7(5):400–8.
77. Frantidou F, Kamaria F, Dumaidi K, Skoura L, Antoniadis A, Papa A. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *European Journal of Neurology*. 2008;15(9):995–7.
78. Ihekweba UK, Kudesia G, McKendrick MW. Clinical Features of Viral Meningitis in Adults: Significant Differences in Cerebrospinal Fluid Findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and Enterovirus Infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):783–9.
79. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, Morgand M, Makovec T, Delcey V, et al. Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an Internal Medicine Department. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2372.
80. Kaminski M, Grummel V, Hoffmann D, Berthele A, Hemmer B. The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany – demographic, clinical and laboratory findings. *Eur J Neurol*. 2017 Aug 1;24(8):1062–70.
81. Hausfater P, Fillet A-M, Rozenberg F, Arthaud M, Trystram D, Huraux J-M, et al. Prevalence of viral infection markers by polymerase chain reaction amplification and interferon-alpha measurements among patients undergoing lumbar puncture in an emergency department. *Journal of Medical Virology*. 2004;73(1):137–46.
82. Becerra JCL, Sieber R, Martinetti G, Costa ST, Meylan P, Bernasconi E. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013 Jul 1;17(7):e529–34.
83. Persson A, Bergström T, Lindh M, Namvar L, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease—Viral load, clinical manifestations and sequels. *Journal of Clinical Virology*. 2009 Nov 1;46(3):249–53.
84. Echevarría JM, Casas I, Tenorio A, de Ory F, Martínez-Martín P. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. *J Med Virol*. 1994 Aug;43(4):331–5.
85. Nowak DA, Boehmer R, Fuchs H-H. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol*. 2003 May;10(3):271–80.
86. Pollak L, Dovrat S, Book M, Mendelson E, Weinberger M. Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study. *J Neurol Sci*. 2012 Mar 15;314(1–2):29–36.

87. Grahn A, Nilsson S, Nordlund A, Lindén T, Studahl M. Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella-zoster virus infection: a long-term case control study. *J Neurol*. 2013 Nov 1;260(11):2761–9.
88. Rottenstreich A, Oz ZK, Oren I. Association between viral load of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid and the clinical course of central nervous system infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014 Jun 1;79(2):174–7.
89. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*. 2016 Jun 1;44(3):337–45.
90. Kim S-H, Choi S-M, Kim BC, Choi K-H, Nam T-S, Kim J-T, et al. Risk Factors for Aseptic Meningitis in Herpes Zoster Patients. *Ann Dermatol*. 2017 Jun;29(3):283–7.
91. Gold E. Serologic and Virus-Isolation Studies of Patients with Varicella or Herpes-Zoster Infection. *New England Journal of Medicine*. 1966 Jan 27;274(4):181–5.
92. Haanpää ML. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology*. 1998;
93. Hoen B, Varon E, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019 Sep 1;49(6):405–41.
94. Werner R n., Nikkels A f., Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius A m., et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan 1;31(1):9–19.
95. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(1):20–9.
96. Skripuletz T, Pars K, Schulte A, Schwenkenbecher P, Yildiz Ö, Ganzenmueller T, et al. Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study. *BMC Infectious Diseases*. 2018 May 25;18:238.
97. Pahud BA, Glaser CA, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella Zoster Disease of the Central Nervous System: Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features 10 Years after the Introduction of the Varicella Vaccine. *J Infect Dis*. 2011 Feb 1;203(3):316–23.
98. Aberle SW, Aberle JH, Steininger C, Puchhammer-Stöckl E. Quantitative real time PCR detection of Varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in patients with neurological disease. *Med Microbiol Immunol*. 2005 Jan 1;194(1):7–12.
99. Abe M, Araoka H, Kimura M, Yoneyama A. Varicella Zoster Virus Meningoencephalitis Presenting with Elsberg Syndrome without a Rash in an Immunocompetent Patient. *Intern Med*. 2015;54(16):2065–7.
100. Jordan CD, Korley F, Hamade B. Varicella-zoster virus encephalitis in an immunocompetent patient without a rash. *Am J Emerg Med*. 2016 Nov;34(11):2257.e1-2257.e2.
101. Pirounaki M, Liatsos G, Elefsiniotis I, Skounakis M, Moulakakis A. Unusual onset of varicella zoster reactivation with meningoencephalitis, followed by rhabdomyolysis and renal failure in a young, immunocompetent patient. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(1):90–3.
102. Sugisaki K, Yoshida H. Varicella zoster virus meningoencephalitis accompanied by sporadic skin lesions in an older immunocompetent adult. *J Infect Chemother*. 2007 Aug;13(4):270–2.

103. Tavazzi E, Minoli L, Ferrante P, Scagnelli P, Del Bue S, Romani A, et al. Varicella zoster virus meningo-encephalo-myelitis in an immunocompetent patient. *Neurol Sci.* 2008 Sep;29(4):279–83.
104. Klein NC, McDermott B, Cunha BA. Varicella-zoster virus meningoencephalitis in an immunocompetent patient without a rash. *Scand J Infect Dis.* 2010 Aug;42(8):631–3.

Annexes

Annexe 1

Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Annexe 2

Traitements reçus dans les infections neuroméningées à VZV avec détails par sous-groupe

	Population totale n=72	Méningite simple n=34	SNC (n=15)		Périphérique n=15
			ME	Myélite	
Traitement antiviral, n (%)	69 (96)	32 (94)	11 (100)	5 (100)	15 (100)
PO uniquement, n (%)	1 (1) n=69	1 (3) n=32	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IV uniquement, n (%)	36 (52) n=69	14 (44) n=32	9 (82)	3 (60)	9 (60)
PO et IV, n (%)	32 (46) n=69	17 (53) n=32	2 (18)	2 (20)	6 (40)
PO puis IV, n (%)	6 (19) n=32	2 (12) n=17	2 (100) n=2	0 (0)	1 (17) n=6
IV puis PO, n (%)	26 (81) n=32	15 (88) n=17	0 (0)	2 (100) n=2	5 (83) n=6
Durée du traitement total, j, moy (±SD) [min;max]	6,3 (12,8) [0;88] n=71	1,5 (5,9) [0;21] n=34	21 [10;31] n=11	45,8 [21;88] n=5	15,3 [4;28] n=15
Durée du traitement IV, j, moy [min;max]	12,6 [1;57] n=68	8,7 [1;24] n=31	19,3 [10;31] n=11	33,6 [17;57] n=5	11,6 [3;21] n=15
Durée du traitement PO, j, moy (±SD) [min;max]	10,4 [1;41] n=33	7,6 [1;16] n=18	7 [3;11] n=2	36 [41;41] n=2	0,5 [5;21] n=6
Traitement par ACICLOVIR IV, n (%)	68 (94)	31 (91)	11 (100)	5 (100)	15 (100)
Délai traitement IV / PL, j, moy (±SD) [min;max]	0,2 (2,3) [-15;6]	0,2 (1,1) [-3;4]	1,1 [0;4]	0,4 [-3;4]	0,7 [0;6]
Posologie ACV IV initiale en mg/kg/j, moy (±SD) [min;max]	33,7 (11,8) [5;45]	36,6 (9,8) [10;45]	31 [5;45]	36 [15;45]	33,3 [20;45]
Nombre d'administration quotidien initial, moy (±SD) [min;max]	2,8 [1;3]	2,9 [1;3]	2,5 [1;3]	3 [3;3]	3 [2;3]
Posologie minimale en mg/kg/j, moy (±SD) [min;max]	31,7 (11,6) [2,5;45]	34,9 (10,5) [10;45]	27,7 [2,5;45]	33 [15;45]	31,3 [20;45]
Posologie maximale en mg/kg/j, moy (±SD) [min;max]	35,4 (11,4) [5;45]	37,7 (8,6) [15;45]	32,3 [5;45]	45 [45;45]	35,3 [20;45]
Dose cumulée d'ACV IV en mg, moy (±SD) [min;max]	401 (305) [5;1515]	304 (188) [45;810]	558 [60;1350]	1126 [765;1515]	378 [90;780]
Mention surveillance IR, n (%)	47 (69)	20 (65)	10 (91)	4 (80)	10 (67)
Survenue d'une IRA nécessitant adaptation dose, n (%)	11 (16)	3 (10)	4 (36)	1 (20)	3 (20)
Traitement par VALACICLOVIR PO, n (%)	31 (43)	17 (50)	2 (18)	2 (40)	6 (40)
Posologie de VACV PO en g/j, moy [min;max]	3 [3;3]	3 [3;3]	3 [3;3]	3 [3;3]	3 [3;3]
Dose cumulée de VACV PO curatif, g, moy (±SD) [min;max]	31,4 (26,9) [6;123]	21,4 (11,7) [6;42]	21 [9;33]	108 [93;123]	28,5 [15;63]
Patients mis sous VACV préventif au long cours, n (%)	5 (7) n=72	1 (3) n=34	0 (0)	3 (60)	1 (7)
Traitement par ACICLOVIR PO, n (%)	3 (4)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Posologie d'ACV PO en mg/j, moy [min;max]	1,9 [1;2,4]	1,7 [1;2,4]			
Dose cumulée d'ACV PO curatif, g, moy (±SD) [min;max]	13,9 [1;33,6]	17,3 [1;33,6]			

Légende : SNC : système nerveux central ; ME : méningoencéphalite ; Périph : atteintes périphériques ; j : jours ; moy : moyenne ; ±SD : ± écart-type ; IV : intraveineux ; PO : per os ; IRA : insuffisance rénale aiguë nécessitant une adaptation de dose ; VCV : Valaciclovir ; ACV : Aciclovir.

Complications neuroméningées du VZV : caractéristiques et facteurs pronostiques chez 72 patients avec PCR positive dans le LCR

Résumé :

Contexte : Le VZV fait partie des trois premières étiologies des méningites et méningoencéphalites virales avec des séquelles décrites de légères à sévères. Les facteurs pronostiques de son évolution ne sont pas connus et sa prise en charge n'est pas codifiée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique à partir de toutes les PCR VZV positives dans le LCR entre 2011 et 2018 dans 20 services parisiens. Tous les patients ont été contactés pour actualiser les données de suivi concernant notamment la récupération et le handicap évalué par le delta des scores de Rankin.

Résultats : 72 patients ont été inclus (dont 34 méningites simples, 15 atteintes centrales et 15 atteintes périphériques). La récupération était complète dans 43% des cas (et 66% des méningites), le delta de Rankin moyen était de 0,7 (0,3 pour les méningites), la mortalité imputable au VZV était de 12% (0% des méningites). En analyse multivariée, l'âge et la protéinorachie étaient significativement associés au handicap séquellaire des méningites simples ($p < 0,001$ et $p = 0,015$ respectivement). Il existait une tendance significative pour l'IFN alpha dans le LCR et la CRP comme facteurs pronostiques d'une moins bonne récupération.

Conclusion : Les complications neuroméningées du VZV sont potentiellement sévères. Les méningites simples évoluent majoritairement favorablement. L'âge et la protéinorachie sont associés à une moins bonne récupération des méningites simples. Une étude prospective est nécessaire pour codifier les recommandations de traitement.

Mots-clés : VZV, complications neurologiques, méningite, pronostic, thérapeutique, suivi, protéinorachie

Meningitis and neurological complications of VZV : description and prognosis of 72 patients with positive PCR in the CSF

Abstract :

Background: VZV is one of the first three etiologies of viral meningitis and meningoencephalitis with mild to severe sequelae. The prognostic factors of its evolution are not known and its management is not codified.

Methods: This is a multicenter retrospective study of all VZV PCRs positive by lumbar puncture, between 2011 and 2018 in 20 french departments (Paris). All patients were contacted to update follow-up data including recovery and disability assessed by the difference between Rankin scores before and after the complication.

Results: 72 patients were included (34 aseptic meningitis, 15 central and 15 peripheral disorders). Recovery was complete in 43% of cases (66% of meningitis), the average Rankin delta was 0.7 (0.3 for meningitis), VZV-related mortality was 12% (0% of meningitis). In multivariate analysis, age and CSF protein were significantly associated with disability in aseptic meningitis ($P < 0.001$ and $P = 0.015$ respectively). There was a trend for IFN alpha in CSF and CRP as prognostic factors for poorer recovery.

Conclusion: The neurological complications of VZV are potentially severe. Aseptic meningitis evolves mainly favorably. Age and elevated CSF protein are associated with poorer recovery of simple meningitis. A prospective study is needed to codify the treatment recommendations.

Keywords : VZV, neurological complications, aseptic meningitis, prognosis, management, follow-up, CSF protein

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06