

Infectiologie

**Varicelle et zona:  
virus VZV, étiologie, complications et traitement**

Prof. B. Rentier

Dr J. Piette

Virologie fondamentale  
Institut de Pathologie  
Sart Tilman, Liège

Dr A. Nikkels

Dermatopathologie  
Institut de Pathologie  
Sart Tilman, Liège

Coordination rédactionnelle:

Catherine Barvaux

La varicelle est une affection très fréquente et très contagieuse. Presque toujours bénigne chez l'enfant, elle peut être plus grave chez l'adulte. Quant au zona, il frappe essentiellement les adultes. C'est le seul et même virus de la varicelle et du zona (*Varicella-Zoster Virus, VZV*) qui constitue le lien commun entre les 2 maladies. Sa particularité est de fonctionner par disparition-réactivation.

Le VZV appartient à la famille des *Herpesviridae*. Proche des autres Herpès-virus comme les virus de l'*Herpes simplex* (HSV-1 et HSV-2), le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les Herpèsvirus humains 6 et 7 (HHV-6, HHV-7) nouvellement décrits, il possède néanmoins certaines caractéristiques propres (voir l'encadré «Le VZV: quelques caractéristiques»).

LECTURE RAPIDE

**Varicelle: Maladie virale très contagieuse, la varicelle est caractérisée par une éruption cutanée avec coexistence de croûtes et de vésicules. Presque toujours bénigne chez l'enfant, elle est plus grave chez l'adulte et souvent mortelle chez le sujet immunodéprimé.**

**Etiologie**

La primo-infection varicelleuse chez l'enfant est relativement bénigne et ne constitue pas en soi un sujet de préoccupation majeur. Elle peut parfois même passer complètement inaperçue: 10% seulement des individus n'ayant soi-disant pas contracté la varicelle durant leur vie sont effectivement séronégatifs.<sup>1</sup> Il n'en va pas de même chez le sujet adulte ou immunocompromis, pour lequel l'infection est généralement grave, souvent même mortelle.

Le virus pénètre dans l'organisme par l'inhalation de gouttelettes nasales et buccales des sujets infectés et s'implante dans la muqueuse du tractus respiratoire supérieur où il se multiplie. Après 4 à 6 jours, il est disséminé dans le système circulatoire. Cette virémie primaire permet au virus d'infecter les cellules réticulo-endothé-

liales. Plusieurs cycles de multiplication s'y déroulent durant le reste de la période d'incubation. Une seconde virémie plus étendue survient une semaine après la première. Elle s'accompagne de symptômes prodromaux, suivis de lésions cutanées et muqueuses apparaissant le 14e jour. Le virus infecte aussi d'autres organes dont les tractus gastro-intestinal et génito-urinaire, les membranes pleurales et péritonéale, ainsi que le parenchyme de presque tous les organes. Cette virémie secondaire s'achève au bout de 3 jours grâce à l'intervention du système immunitaire.<sup>2</sup> L'éruption s'accompagne généralement de fièvre, myalgies et arthralgies qui peuvent parfois la précéder. Elle consiste en lésions maculo-papuleuses se transformant en vésicules entourées d'un halo érythémateux. Ces vésicules contiennent un liquide extrêmement riche en virus infectieux.

L'éruption apparaît d'abord au niveau de l'extrémité céphalique et s'étend ensuite au tronc, aux membres et souvent aux muqueuses buccale et pharyngienne. Les régions cutanées atteintes de dermatite atopique, d'eczéma ou de lésions photo-induites (brûlure solaire, même légère) peuvent constituer des sites de prédilection.

## Le VZV: quelques caractéristiques

Le VZV a été isolé en culture de fibroblastes embryonnaires humains et identifié pour la première fois par T.H. Weller<sup>1,2</sup>, qui démontra de manière incontestable l'identité entre l'agent responsable de la varicelle et celui du zona.<sup>3</sup>

### Morphologie

La morphologie du VZV, telle que la révèle la microscopie électronique, ne permet pas de distinguer ce virus des autres Herpèsvirus. Il s'agit d'un virus enveloppé (figure 1) de 180 à 200 nm de diamètre qui ne bourgeonne pas à la membrane cytoplasmique, mais à la membrane interne de l'enveloppe nucléaire, donc dans sa lumière, et dans des vésicules intracytoplasmiques. Sous cette enveloppe, on trouve une capsidie protéique de symétrie icosaédrique qui renferme l'ADN linéaire bicaténaire enroulé autour d'une structure protéique.

### Structure moléculaire

L'ADN viral est maintenant connu dans ses détails depuis qu'il a été cloné et que la séquence complète de 124.884 paires de nucléotides a été déterminée par Davison et Scott.<sup>4</sup>

### Cycle de réplication

Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, le génome viral est retranscrit par étapes: les gènes viraux précoces immédiats, puis les gènes précoces, puis les gènes tardifs (codant pour les protéines de structure du virus). Tous ces gènes jouent un rôle particulier en cours d'infection.

### Latence et réactivation

La latence et la réactivation sont des caractéristiques communes aux Herpèsvirus en général. Toutefois, les mécanismes moléculaires du contrôle de ces phénomènes semblent curieusement différents dans chaque cas. *In vitro*, le HSV peut être facilement réactivé à partir de ganglions sensoriels infectés de manière latente après explantation et mise en culture, alors qu'une telle réactivation du VZV n'a été décrite qu'une

seule fois.<sup>5</sup> Toutefois, dans les ganglions sensoriels de patients ayant développé la varicelle et non le zona, on a pu démontrer la présence d'un génome viral<sup>6</sup>, de transcrits viraux<sup>7</sup>, ainsi que d'antigènes viraux<sup>8</sup>. De nombreuses études ont montré récemment que lors de la latence du VZV, certains gènes viraux étaient transcrits. Il s'agit de gènes précoces immédiats ou précoces, mais jamais de gènes tardifs. Il semble en effet que, dans les cellules nerveuses, la régulation des gènes viraux soit anormale et que, dès lors, le déroulement de l'infection en soit modifié. Ces observations ont pu être reproduites dans un modèle animal d'infection latente.<sup>9</sup> Les mécanismes déclenchant la réactivation sont encore inconnus. On sait que, chez l'homme, la réactivation va de pair avec un état d'immunosuppression.<sup>10</sup> Toutefois, le lien entre ces phénomènes est encore largement hypothétique.

### Références:

1. Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol* 1952; 68: 311-9.
2. Weller TH. Serial propagation in vitro of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83: 340-6.
3. Weller TH, Wilton HM, Boll EJ. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: isolation, propagation and cultural characteristics in vitro. *J Exp Med* 1958; 108: 843-68.
4. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of Varicella-zoster virus. *J Gen Virol* 1986; 67: 1759-816.
5. Bastian Fo, Rabson AS, Yee CL, Trajka TS. Herpesvirus varicellae: isolation from human dorsal root ganglia. *Arch Pathol* 1974; 97: 331-3.
6. Gildea DH, Vafai A, Shtram Y, Becker Y, Devlin M, Wellish M. Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. *Nature* 1983; 303: 478-80.
7. Hyman RW, Ecker JR, Tenser RB. Varicella-zoster virus RNA in human trigeminal ganglia. *Lancet* 1983; 2: 814-6.
8. Eisiri MM, Tomlinson AH. Herpes zoster: demonstration of virus in trigeminal nerve and ganglion by immunofluorescence and electron microscopy. *J Neurol Sci* 1972; 15: 35-48.
9. Sadzot-Delvaux C, Merville-Louis MP, Delrée P, Marc P, Piette J, Moonen G, Rentier B. In vivo model for Varicella-Zoster virus persistent infection of dorsal root ganglia. *J Neurosci Res* 1990; 26: 83-9.
10. Hata S. Skin test with varicella-zoster virus antigen on herpes zoster patients. *Arch Dermatol Res* 1980; 268: 65-70.

Les vésicules se forment pendant environ 4 jours et s'assèchent en croûtes après 2 à 3 jours. On voit donc coexister des croûtes et des vésicules fraîches.

La varicelle est hautement contagieuse, et ceci durant la période qui s'étend de 2 jours avant l'éruption jusqu'à l'assèchement de toutes les vésicules, soit environ 6 jours après le début de l'éruption. Dans nos régions, 90% des enfants contractent la varicelle avant l'âge de 14 ans<sup>3,4</sup>, tandis que 2% des cas ont dépassé l'âge de 20 ans. A partir de 25 à 35 ans, le pourcentage de séropositivité atteint pratiquement 100%.<sup>5</sup> Le virus constitue un danger plus important dans cette population: 24% des décès survenant dans le décours d'une varicelle sont rencontrés chez les adultes.<sup>3</sup> Chez le nouveau-né, la varicelle est plus fréquente que les autres maladies virales infantiles (rougeole, oreillons, rubéole) lors des premiers mois de la vie, lorsque l'enfant est censé être sous la protection des anticorps maternels. Elle est toutefois moins grave que par la suite, sauf chez les enfants dont le taux d'anticorps maternels spécifiques est faible.<sup>6</sup>

Les statistiques énoncées ici ne s'appliquent qu'aux Etats-Unis et à l'Europe. Dans les autres régions du monde, l'incidence de la varicelle est plus élevée chez les adultes et la prévalence de la séropositivité est moins rapidement complète avec l'âge. Dans les climats tempérés, l'incidence annuelle maximale est au printemps.

### Formes graves et complications

L'infection *in utero* peut provoquer la mort ou le développement de malformations congénitales.<sup>3</sup> Aux Etats-

Unis, on estime à 10.000 par an le nombre de femmes contractant la varicelle pendant une grossesse, soit approximativement un cas pour 100.<sup>7,8</sup> Il n'existe cependant pas de preuve formelle de l'idée généralement admise selon laquelle les effets de l'infection varicelleuse seraient plus sérieux pendant la grossesse qu'à d'autres moments de la vie. Toutefois, la varicelle chez le nouveau-né pose des problèmes non seulement pour l'enfant lui-même, mais également pour les autres enfants de la maternité et ces cas doivent être détectés et isolés de manière adéquate.

Chez l'enfant, la varicelle peut conduire à des complications cutanées (surinfections bactériennes, cicatrices, fasciites) et, très rarement, à des atteintes extra-cutanées, nerveuses en général.

Chez l'adulte, la pneumopathie interstitielle varicelleuse est la complication la plus fréquente et atteint 16 à 50% des cas de primo-infection.<sup>9</sup>

La forme la plus grave d'infection aiguë par le VZV est la varicelle chez le patient immunocompromis, qui représente seulement 0,1% des cas de varicelle, mais est responsable de 25% de mortalité. On assiste, dans ce cas, à une dissémination cutanée et viscérale rapide du virus et des lésions qu'il provoque.

Figure 1 - Schéma de l'organisation du virus de la varicelle et du zona

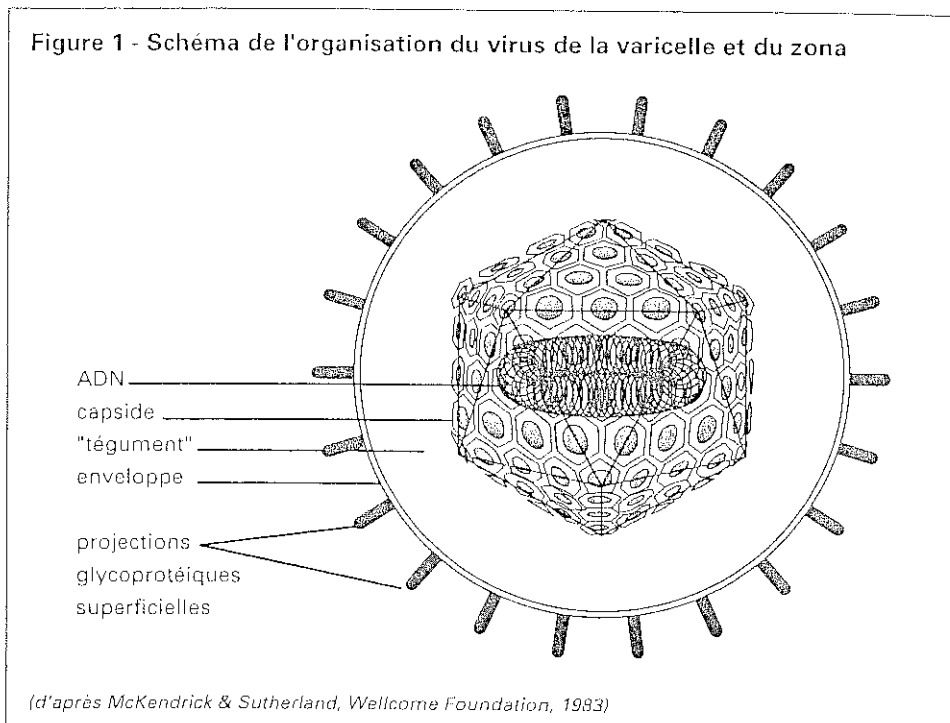
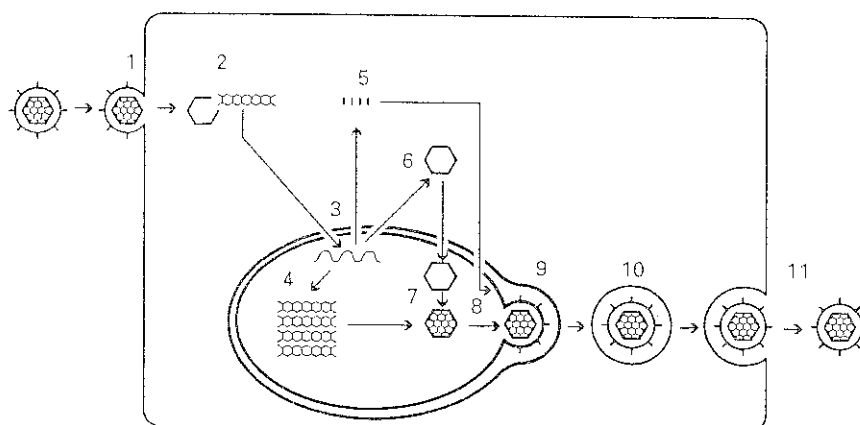


Figure 2 - Représentation schématique du cycle infectieux des Herpèsvirus



1. adsorption, pénétration par fusion de l'enveloppe avec la membrane cytoplasmique et libération immédiate de la nucléocapside dans le cytoplasme
2. décapsidation de l'ADN viral
3. pénétration de l'ADN dans le noyau
4. réplication de l'ADN viral dans le noyau
5. traduction des protéines de l'enveloppe
6. traduction des protéines de la capside
7. assemblage de la capside
8. insertion membranaire des glycoprotéines d'enveloppe
9. bourgeoisement du virus
10. transport du virus dans une vésicule cytoplasmique
11. libération de la particule virale infectieuse

LECTURE RAPIDE

**Zona:** Réactivation du VZV, le zona est caractérisé par des douleurs névralgiques suivies d'une éruption de vésicules groupées sur le territoire d'un nerf périphérique. Cette réactivation est actuellement attribuée à une dépression temporaire du système immunitaire.

©  
VIBRIBALB



• PFIZER S.A. • RUE LEON THEODOR 102 • 1090 BRUXELLES • TEL. 02/4230511 •

**patient**

Des complications cutanées (surinfection), ophtalmiques et otalgiques peuvent survenir. Des névralgies post-zona-teuses persistent parfois pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, surtout chez le patient âgé.

#### Etiologie

La varicelle est généralement à l'origine d'une infection latente et une réactivation peut se produire de nombreuses années plus tard chez l'adulte sous la forme du zona.<sup>2</sup> Sous sa forme clinique complète, le zona est une maladie éruptive extrêmement douloureuse; elle est particulièrement grave dans sa localisation ophtalmique ou chez les individus immunodéprimés.

Le virus persiste dans des ganglions sensoriels du système nerveux périphérique. Dans sa forme éruptive, la réactivation est en effet localisée dans une zone correspondant très précisément à l'innervation d'un ganglion particulier. Le virus a pu être détecté dans les ganglions par microscopie électronique et par immunofluorescence.<sup>10,11</sup> Plus récemment, son génome a été trouvé par hybridation génomique dans des ganglions de personnes qui n'avaient pas été exposées au virus depuis longtemps.<sup>9,12,13,14</sup> L'état du génome latent et le mécanisme de sa réactivation sont toutefois loin d'être connus.

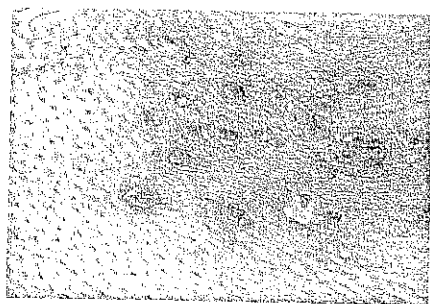
Durant l'épisode varicelleux, le virus pénétrerait dans un ganglion sensoriel correspondant à la muqueuse infectée par l'extrémité distale des fibres sensibles et développerait une infection latente dans les corps neuronaux. Lors de la réactivation, le virus quitterait son état quiescent et se multiplierait avant d'effectuer une migra-

tion le long du nerf jusqu'à la peau. C'est la raison pour laquelle les éruptions cutanées apparaissent dans le territoire d'innervation d'un nerf rachidien, parfois de 2 ou 3 nerfs contigus ou d'un nerf crânien. La douleur et les vésicules cutanées apparaissent donc au niveau d'un dermatome précis, unilatéral, plus rarement de deux ou trois dermatomes. Plus rarement encore, le zona est disséminé, s'étendant de manière diffuse à d'autres régions de la peau, aux organes internes, poumons, foie, système nerveux central via une dissémination hémato-gène.

Le zona est une maladie suffisamment pénible et fréquente pour justifier une étude détaillée du processus de persistance et de réactivation du VZV. Cette réactivation étant en effet vraisemblablement due à une dépression temporaire du système immunitaire, à un affaiblissement de celui-ci avec l'âge ou à l'éloignement des sources d'infection comme les petits enfants, par exemple - ainsi qu'en témoignent les premiers résultats d'une étude à grande échelle réalisée actuellement aux États-Unis<sup>15</sup> -, il est important de savoir dans quelle mesure la restimulation spécifique de l'immunité cellulaire anti-varicelleuse pourrait empêcher la réactivation, même chez un individu séropositif. Les indications pour une vaccination des personnes à risque (susceptibles d'immunodépression ou tout simplement âgées) pourraient être confirmées ou infirmées par une meilleure connaissance des mécanismes de latence et de réactivation.

### Complications

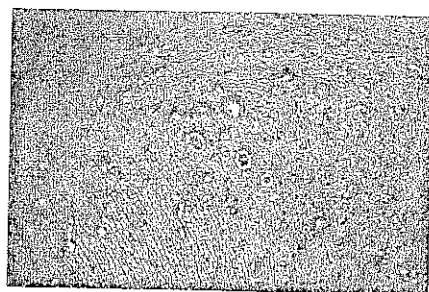
Le zona fait partie des complications



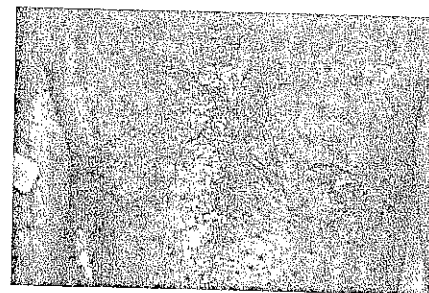
**Illustration 1** – Stade croûteux du zona.



**Illustration 2** – Stade vésiculo-pustuleux du zona. Tous les éléments sont synchronisés.



**Illustration 3** – Zona chez le sujet atteint de SIDA. Les différents stades sont reconnaissables, comme dans la varicelle.



**Illustration 4** – Varicelle chez le sujet adulte.



**Illustration 5** – Zona se manifestant sur une cicatrice chirurgicale.



**Illustration 6** – Lésions buccales du zona trigéminal.

# DOULEUR

L'EFFICACITÉ...

- Puissance antalgique
- Sécurité d'emploi



...SUR MESURE

**DAFALGAN® CODEINE**  
**PRO-DAFALGAN®**  
**DAFALGAN®**

**DAFALGAN®**   
Toutes les compétences

KPR

**DAFALGAN® CODEINE** - COMPOSITION: Paracétamol (DCI) 500 mg - Phosphate de codéine 30 mg. Excipients: Acétate éthylique - Hématite carbonée - Nivea hydrogénécarbonée - Synthétolène - Hatan diéthylsuccinate - Polysorbate - Huile benzène - Aspartame - Odor naturels sans nicotine.  
**INDICATIONS:** Traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères, généralement contrôlées par le paracétamol seul.  
**POSOLOGIE:** Adultes - Enfants de plus de 15 ans: 1 à 2 comprimés par prise, selon la sévérité de la douleur et la réponse du patient, jusqu'à 6 comprimés par 24 heures. Respecter un intervalle de 4 heures entre chaque prise. Comme pour tout antalgique, le traitement sera aussi brief que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Dissoudre le comprimé dans un verre d'eau.  
**CONTRE-INDICATIONS:** - Allergie au paracétamol et/ou à la phénacétine et/ou à la codéine. - Insuffisance hépato-cellulaire grave. - Insuffisance respiratoire aigüe.  
**EFFETS INDÉSIRABLES:** Le paracétamol peut induire de rares éruptions cutanées bénignes à type d'urticaire. Il n'existe pas d'allergie croisée avec les autres salicylés. Toute réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement. Des signes biologiques d'hépatotoxicité ont été signalés après un traitement prolongé à forte dose. - Des cas isolés, rares, de thrombopénie, de leucopénie et d'anémie hémolytique (1 cas), ont été décrits dans la littérature. - La codéine possède des effets indésirables comparables à ceux des autres opiacés, mais plus rares et plus modérés aux doses thérapeutiques: possibilité de constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions allergiques cutanées, dépression respiratoire.

**DAFALGAN®** - COMPOSITION: DAFALGAN COMPRIMÉS - DAFALGAN EFFERVESCENT - Paracétamol (DCI) 500 mg. **INDICATIONS:** Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, affections douloureuses telles que céphalées, douleurs dentaires, douleurs de l'appareil locomoteur, grippe, etc.  
**POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI: ADULTES - ENFANTS DE PLUS DE 12 ANS:** Dose usuelle: 1 comprimé par prise à répéter toutes les 6 à 8 heures. Dose maximale à ne pas dépasser: 2 comprimés par prise, 6 comprimés par 24 heures. Respecter un intervalle de 4 heures entre chaque prise. Comme pour tout antalgique, le traitement sera aussi brief que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie.  
**DAFALGAN EFFERVESCENT:** Faire dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS:** Allergie au paracétamol et/ou à la phénacétine. Insuffisance hépato-cellulaire grave. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Le paracétamol peut induire de rares éruptions cutanées bénignes à type d'urticaire. Il n'existe pas d'allergie croisée avec les autres salicylés. Toute réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement. Des signes biologiques d'hépatotoxicité ont été signalés après un traitement prolongé à forte dose. - Des cas isolés, rares, de thrombopénie, de leucopénie et d'anémie hémolytique (1 cas) ont été décrits dans la littérature.

**PRO-DAFALGAN®** - COMPOSITION: Propacétamol chlorhydrate (DCI): 1000 mg. Solvant: Hématite carbonée 100 mg - Aqua ad injectabilia ad 5 ml; 1000 mg de propacétamol libéré 500 mg de paracétamol. **FORME, VOIE D'ADMINISTRATION, CONDITIONNEMENT:** Flacon de poudre de 1000 mg et ampoule de solvant de 5 ml pour préparation injectable. Injection IV ou IM. **INDICATIONS:** Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas possible. **POSOLOGIE - MODE D'EMPLOI:** Adultes et enfants de plus de 12 ans: dose usuelle: 1 mg par injection IV, 1 g par injection IM. Dose journalière maximale: 4 x 1 g par jour. La dose maximale de 2 g par injection IV ne peut être administrée que s'il s'agit d'une injection unique ou s'il s'agit de la première prise d'une série de perfusions. Le contenu du flacon doit être dissout extemporanément au moyen de l'aiguille de solvant. La solution doit être utilisée dans les 30 minutes. L'administration peut se faire par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente en 1 à 2 minutes, soit par injection dans la tubulure de perfusion possible et de la fièvre lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas possible. **CONTRE-INDICATIONS:** - Allergie au paracétamol et/ou à la phénacétine. Insuffisance hépato-cellulaire grave. **EFFETS INDÉSIRABLES:** - Rares éruptions cutanées bénignes à type d'urticaire. Il n'existe pas d'allergie croisée avec les autres salicylés. Toute réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement. Des signes biologiques d'hépatotoxicité ont été signalés après un traitement prolongé à forte dose. - Des cas isolés, rares, de thrombopénie, de leucopénie et d'anémie hémolytique (1 cas) ont été décrits dans la littérature. - Des venaises et des maux de tête peuvent survenir dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'injection. L'injection par voie IM peut provoquer une douleur locale le plus souvent légère à modérée, rarement prononcée, pouvant durer quelques heures. La prière perfusion est généralement bien tolérée. - Après observation de tout cas d'origine de Dapsac. L'existence d'une réaction anaphylactique ne peut être totalement exclue.  
**TITULAIRE D'ENREGISTREMENT:** UPSAMEDICA Rue Général Thiers, 127-129 - 1340 Bauxilles - FADINICANT: Laboratoires UPSA, 47000 AGEN, France

patient

observées chez les patients ayant subi une transplantation (greffe de moelle, cardiaque, rénale). Il est intéressant de noter que sous certains régimes d'immunosuppression iatrogène, le zona se déclare souvent une centaine de jours après l'instauration du traitement. Le zona constitue une réactivation opportuniste fréquente chez les patients atteints de SIDA.

Les complications cutanées aiguës du zona consistent en la surinfection staphylococcique ou streptococcique des lésions cutanées. Dans les complications cutanées tardives, on peut retrouver des granulomes annulaires, des lymphocytomes, ainsi que des lésions psoriasiques. Les complications ophtalmiques sont la conjonctivite, la kératite interstitielle ou ulcéreuse et, plus rarement, une iridocyclite pouvant conduire au glaucome. Le syndrome de Ramsay-Hunt est dû à la réactivation du virus au niveau du ganglion géniculé et produit une otalgie importante, une adénopathie pré-tragienne, des troubles cochléo-vestibulaires, une anesthésie des deux tiers antérieurs de l'hémilangue, ainsi que, dans certains cas, une paralysie faciale périphérique.

## La névralgie post-zonateuse

Après l'épisode de zona et pendant une durée variable pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années, des douleurs extrêmement violentes peuvent persister. Leur incidence est d'autant plus importante que le patient est âgé lors de l'épisode zonateux et elle est légèrement plus fréquente chez les femmes. Ces névralgies post-zonateuses (NPZ) constituent la caractéristique la plus pénible des effets du virus. Il semble que les douleurs soient

dues à des dommages provoqués par le virus au niveau des voies nerveuses lors de la phase aiguë du zona (et non de la varicelle), mais que le virus ne soit plus actif. Ceci expliquerait l'inefficacité des agents antiviraux dans le traitement de la NPZ, s'ils sont utilisés lors des douleurs et non, très tôt, lors de l'apparition du zona. Le risque de développer une NPZ chez les patients atteints de zona à plus de 50 ans est de 43 à 47,5%.<sup>9</sup>

**Les formes inhabituelles du zona**

Chez les personnes âgées ou très affaiblies, le virus peut se disséminer par voie sanguine et provoquer alors un zona généralisé.

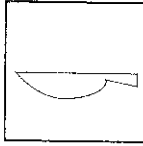
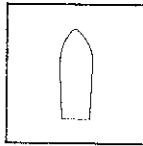
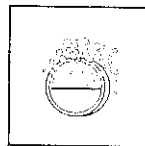
Par ailleurs, il arrive que le système immunitaire empêche l'apparition de lésions cutanées, mais pas la nécrose ni la réponse inflammatoire du ganglion. Ce type de zona appelé *zona sine herpète* est caractérisé par des douleurs radiculaires localisées au niveau d'un dermatome, sans éruption simultanée. Celle-ci peut ne pas survenir du tout ou survenir plus tard au niveau d'un dermatome éloigné de celui où la douleur se manifeste. Il n'existe cependant pas de rapport fiable démontrant que des douleurs *sine herpète* de durée prolongée ont pu, sans conteste, être attribuées au VZV. Il est vraisemblable, néanmoins, que de nombreuses douleurs non diagnostiquées soient ainsi des formes cliniques incomplètes du zona.

Le VZV peut, en outre, provoquer des troubles neurologiques sans éruption. On a décrit des polyneuropathies, des méningites aseptiques, des myélites et des encéphalites, accompagnées d'une augmentation du taux sérique d'anticorps anti-VZV (et non


LA MAÎTRISE...

- ✓ Efficacité antipyrétique
- ✓ Marge de sécurité élevée

...PERSONNALISÉE

EFFERALGAN®  
Toutes les compétences

  
UPSA  
MEDICAL

**EFFERALGAN® - COMPOSITION :** EFFERALGAN: Paracétamol 330 mg - Acide acétylsalicylique 200 mg. EFFERALGAN PEDIATRIQUE: Paracétamol 300 mg. EFFERALGAN NOURRISSON: Paracétamol 80 mg. EFFERALGAN JEUNE ENFANT: Paracétamol 150 mg. EFFERALGAN GRAND ENFANT: Paracétamol 300 mg. EFFERALGAN ADULTE: 600 mg. **INDICATIONS :** Traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur. Etats fébriles consécutifs à une infection bactérienne ou virale, des voies respiratoires, de la sphère ORL, états grippaux. Affections douloureuses telles que céphalées, douleurs dentaires, douleurs de l'appareil locomoteur, douleurs musculaires, neuralgies. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI :** EFFERALGAN: Adultes et enfants de plus de 12 ans: *dose usuelle*: 1 à 2 comprimés effervescents par prise, à répéter toutes les 6 à 8 heures, jusqu'à 6 comprimés par 24 heures; *dose maximale* à ne pas dépasser: 3 comprimés par prise, 10 comprimés par 24 heures. Enfants de 7 à 12 ans: *dose usuelle*: 1/2 à 1 comprimé effervescent par prise toutes les 6 à 8 heures; *dose maximale* à ne pas dépasser: 1/2 comprimé par prise, 6 comprimés par 24 heures. Enfants de 3 à 6 mois: 1/2 comprimé par prise, 3 ou 4 prises. Enfants de moins d'un an: une demi-cuillère-mesure par prise. Enfants de 1 à 3 ans: une cuillère-mesure par prise. Enfants de 3 à 10 ans: deux cuillères-mesures par prise. *Doses maximales*: 20 mg/kg en une prise, 80 mg/kg/24 heures. EFFERALGAN Pédiaforme est aromatisée au goût caramél-vanille. Il peut se prendre tel quel ou mélangé aux boissons ou aux aliments, même choisis. EFFERALGAN NOURRISSON, EFFERALGAN JEUNE ENFANT, EFFERALGAN GRAND ENFANT, EFFERALGAN ADULTE. Enfants jusqu'à 12 ans: La posologie usuelle chez l'enfant est de l'ordre de 30 à 40 mg par kg et par 24 heures. EFFERALGAN Nourrisson: Enfants de 3 à 6 mois: 1 suppositoire par prise jusqu'à 2 supp./24 heures. Enfants de 7 à 12 mois: 1 suppositoire par prise jusqu'à 3 supp./24 heures. Enfants de 13 mois à 2 ans: 1 suppositoire par prise jusqu'à 4 supp./24 heures. EFFERALGAN Jeune enfant: Enfants de 3 à 6 ans: 1 suppositoire par prise jusqu'à 6 supp./24 heures. EFFERALGAN Grand enfant: Enfants de 7 à 12 ans: 1 suppositoire par prise jusqu'à 8 supp./24 heures. Respecter un intervalle de 4 heures entre chaque prise. Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. **CONTRE-INDICATIONS :** Allergie au paracétamol et/ou à la phénacétine. Insuffisance hépatorenales grave. **EFFETS INDESIRABLES :** Rares: éruptions cutanées bénignes à type d'urticaire. Il n'existe pas d'allergie croisée avec les dérivés salicylés. Toute réaction allergique commande l'arrêt du traitement. Des signes hémolytiques et hépatocytaires ont été signalés après traitement prolongé à forte dose. Des cas isolés, rares, de hémorragie, de leucopénie, et d'anémie hémolytique (3 cas) ont été décrits dans la littérature. **PRECAUTIONS PARTICULIÈRES :** La prudence est recommandée dans l'insuffisance hépatique aigüe et dans l'insuffisance chronique. Comme pour toute analgésique, la durée du traitement sera aussi brève que possible et limitée à la période symptomatique étant donné que le rôle du paracétamol dans le développement de certaines néphropathies aux analgésiques n'a pas été formellement exclu. En cas de régime hyposodé, il faut noter que chaque comprimé effervescent EFFERALGAN contient 310 mg de sodium et en une seule prise.

**Tableau 1**  
**Comparaison entre les caractéristiques du HSV**  
**et du VZV**

Caractéristiques	VZV	HSV
Nombre de récurrences	une seule (en général)	jusqu'à plusieurs centaines
Probabilité de réactivation	augmente avec l'âge	diminue avec l'âge
Pourcentage de séropositifs avec récurrences symptomatiques	10-20	20-50
Distribution	dermatome	lésion focale
Symptômes associés	douleur violente	légère gêne
Délai de récurrence après immunosuppression	2-6 mois (± 100 jours)	1-4 semaines
Réactivation aux UV	non	oui
Libération asymptomatique de virus	non	oui

anti-HSV) ou avec présence d'anticorps anti-VZV dans le liquide céphalo-rachidien.

De nombreuses questions demeurent actuellement sans réponse. On ignore, entre autres, pourquoi les fœtus infectés *in utero* développent souvent un zona à un âge relativement précoce. De même, la raison pour laquelle l'immunisation passive par immunoglobulines est moins efficace chez les nouveau-nés que chez les adultes ou même les enfants<sup>7</sup> reste mal comprise.

**HSV différent, entre autres, par une relation hôte-parasite, ainsi que par des mécanismes de latence et de réactivation différents. Chez l'individu immunodéprimé, la femme enceinte ou le nouveau-né, le diagnostic différentiel peut requérir des moyens diagnostiques complémentaires tels que test ELISA, frottis, écouvillons, biopsies cutanées et culture virale.**

La ressemblance entre VZV et HSV est frappante (tableau 1). Tous deux persistent sous une forme très discrète dans le système nerveux périphérique, en particulier dans les ganglions sensoriels. Ils peuvent être réactivés, généralement suite à des stress nerveux et provoquer des lésions cutanées. La structure morphologique des deux vi-

rus est identique et il existe de nombreuses homologues entre leurs acides nucléiques. La comparaison s'arrête cependant là. En effet, cliniquement les deux infections sont assez différentes, signant ainsi une relation hôte-parasite distincte. Le HSV se transmet par contact direct et provoque des lésions localisées. Il peut être réactivé de nombreuses reprises au même site et ceci, chez des sujets apparemment tout à fait immunocompétents. Le VZV, en revanche, commence par provoquer une infection généralisée, systémique, dans la quasi-totalité de la population. Sa réactivation est souvent un événement unique chez un même individu et elle semble corrélée avec un affaiblissement des défenses en particulier cellulaires. Elle prend alors une forme clinique différente et très précisément localisée. Il semble, en outre, qu'on ne soit pas en droit de considérer que les mécanismes moléculaires de la latence et de la réactivation du VZV soient les mêmes que ceux du HSV. Certaines données récentes sur des fonctions qui paraissent jouer un rôle dans la latence du HSV font d'ailleurs appel à des gènes n'ayant pas de correspondant dans le génome du VZV.

Le diagnostic clinique de la varicelle et du zona ne pose habituellement pas de problème majeur chez le patient immunocompétent. En cas d'immunodépression, chez le nouveau-né ou la femme enceinte, le problème peut être plus complexe. A ce sujet, il est intéressant de noter que dans le zona «classique», on retrouve 13% de HSV lors de la culture. Le diagnostic différentiel entre le zona et une infection herpétique zostériiforme n'est donc pas simple.

LECTURE RAPIDE



\*

La sérologie vise à déterminer le statut immunitaire du patient et a peu de place dans le diagnostic rapide. Le test le plus fréquemment utilisé pour le dosage d'anticorps anti-VZV est l'ELISA.

Les méthodes diagnostiques directes tendent à mettre en évidence des constituants viraux au sein de divers prélèvements cliniques (frottis, écouvillons, biopsies cutanées, LCR, LBA, biopsie d'autres organes). La culture virale, lente comme moyen diagnostique, est largement gênée par la fragilité et le peu de résistance du virus lors de son transport et doit être pratiquement réalisée au chevet du malade. Elle reste néanmoins intéressante si l'on souhaite disposer de la souche virale afin d'étudier des résistances médicamenteuses éventuelles.

Des techniques nouvelles comme l'immunohistochimie, l'hybridation génique *in situ* et la *polymerase chain reaction* (PCR) permettent un diagnostic extrêmement précis.<sup>16,17,18</sup> En particulier, la PCR permet une identification rapide et spécifique du VZV à partir d'échantillons extrêmement réduits. Un simple écouvillonnage d'une lésion cutanée suffit à fournir le résultat attendu, même après plusieurs jours à sec et à température ordinaire. Une PCR différentielle combinée à un polymorphisme de restriction permet également de distinguer la souche vaccinale de la souche sauvage.

#### LECTURE RAPIDE

**Traitement et vaccination:** Un traitement local symptomatique et le recours aux antiviraux dans les formes graves ou en prévention des complications du zona permettent de traiter les individus

**atteints. Un vaccin existe, mais son efficacité n'est pas optimale.**

La varicelle et le zona ont été l'objet de nombreuses études thérapeutiques. Des traitements aussi divers que les substances immunomodulatrices, les enzymes (lysozyme), les immunoglobulines spécifiques, les agents antimicrobiens, l'acupuncture, les ultrasons et la radiothérapie n'ont jamais montré une efficacité thérapeutique quelconque.

Les agents antiviraux comme l'interféron- $\alpha$  et la vidarabine sont actifs, mais peu utilisés en clinique en raison de leurs effets secondaires. L'aciclovir<sup>a</sup> reste actuellement la seule molécule dont l'efficacité est démontrée, avec un excellent profil de sécurité depuis plus de 15 ans. L'aciclovir est phosphorylé dans la cellule infectée, préférentiellement par la thymidine kinase virale. Deux phosphorylations successives donnent finalement naissance au dérivé triphosphate qui est un terminateur efficace de la croissance de la molécule d'ADN viral. Le triphosphate d'aciclovir possède une affinité 20 fois moindre pour l'ADN-polymérase cellulaire.

L'emploi des corticostéroïdes dans le traitement des infections reste controversé et leur utilisation est de moins en moins fréquente, plusieurs études ayant démontré le danger qu'ils font courir d'une propagation de l'infection ainsi que leur inefficacité thérapeutique dans le traitement du zona et la prévention des douleurs post-zostériennes. L'utilisation des corticoïdes doit être déconseillée aussi

bien pour la varicelle que pour le zona, à l'exception d'une corticothérapie locale en cas de zona ophtalmique et générale dans des cas de syndrome de Ramsay-Hunt ou lors de complications neurologiques post-zostériennes.

Dans le traitement des infections par le VZV, il est primordial de distinguer le patient immunocompétent de l'immunocompromis.

#### ● En cas de varicelle chez un patient immunocompétent:

Malgré les études récentes démontrant une bonne efficacité et un rapport coût/bénéfice favorable, le traitement par aciclovir de la varicelle chez l'enfant est loin d'être unanimement admis. Le sort de l'immunisation à long terme et l'incidence sur les récurrences (zona) restent inconnus. Il n'est donc pas opportun de traiter la varicelle d'un enfant par ailleurs en bonne santé, si ce n'est par des soins antiseptiques locaux. En raison de la fréquence élevée des complications sévères chez le patient immunocompétent adulte (pneumopathie varicelleuse), on peut recommander l'administration d'aciclovir (15 mg/kg/jour IV durant 7 jours) chez le sujet de plus de 20 ans.

#### ● En cas de varicelle chez un patient immunocompromis:

Il est impératif d'instaurer un traitement par aciclovir (30 mg/kg/jour IV durant 10 jours) le plus rapidement possible afin d'éviter une dissémination viscérale.

#### ● En cas de zona chez un patient immunocompétent:

L'éruption cutanée *per se* ne nécessite

a. Zovirax

normalement pas de traitement, mais celui-ci peut être utile pour la prévention des douleurs post-zostériennes. De nombreuses études ont démontré qu'un traitement oral par aciclovir (800 mg 5 fois par jour durant 7 à 10 jours) diminuait de façon significative l'apparition et la durée des douleurs. Le coût d'un traitement ambulatoire en restreint cependant l'utilisation et de nombreux patients préfèrent une administration intraveineuse en milieu hospitalier pour des raisons financières.

● **En cas de zona chez un patient immunocompromis:**

On traitera par aciclovir (10 mg/kg/8 heures IV durant 10 jours), et ceci, dans tous les cas. Actuellement, il n'existe pas d'étude complète de l'utilisation de la formulation orale chez ces patients. Un problème majeur réside dans l'absence de tout marqueur prédictif de dissémination viscérale. Toutefois, considérant l'efficacité démontrée de l'aciclovir et sa relative innocuité face aux risques de dissémination, on ne peut priver le patient d'un traitement. Il est utile d'effectuer une culture virale chez ces patients afin de tester des antiviraux comme la vidarabine<sup>b</sup> et le foscarnet<sup>c</sup> en cas de résistance à l'aciclovir.

**La prévention**

Un vaccin vivant atténué a été développé par passage en série du virus sauvage dans des cultures de cellules.<sup>19</sup> La souche vaccinale, appelée OKA, conserve *in vitro* un pouvoir infectieux

comparable à la souche sauvage, l'atténuation ne se manifestant qu'*in vivo*.

L'analyse du génome de la souche OKA montre qu'elle est hétérogène et se caractérise par une grande délétion et plusieurs plus petites. Ces délétions pourraient s'accompagner de mutations ponctuelles en nombre inconnu. On ignore à quelle(s) modification(s) génomique(s) est due l'atténuation. L'observation clinique permet cependant de constater que le neurotropisme viral n'est pas supprimé, des individus vaccinés pouvant subir une réactivation du zona, quelquefois même très précisément au site d'ino-culation du vaccin.

La protection par le vaccin OKA reste discutable. En effet, des adultes vaccinés peuvent développer la varicelle<sup>5</sup> et la transmettre à leurs proches.<sup>20</sup>

*Références:*

1. Shehab ZM, Brunell PA. Susceptibility of hospital personnel to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1984; 150: 786-7.
2. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 9.
3. Weller TH. Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natural history, control and importance of a no-so-benign virus. *N Eng J Med* 1983; 309: 1362-440.
4. Preblud SR. Varicella. Complications and costs. *Pediatrics* 1986; 78: 728-35.
5. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et al.

6. Baba K, Yabuuchi H, Takakashi M, Ogra PL. Immunologic and epidemiologic aspects of varicella infection acquired during infancy and early childhood. *J Pediatr* 1982; 100: 881-5.
7. Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis* 1992; 166 (suppl 1): S42-7.
8. Balducci J, Rodis JF, Rosengren S, Vintzileos AM, Spivey G, Vosseller C. Pregnancy outcome following first trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 5-6.
9. Gillen DH, Mahalingam R, Dueland AN, Cohrs R. Herpes zoster: pathogenesis and latency. *Prog Med Virol* 1992; 39: 19-75.
10. Eisiri MM, Tomlinson AH. Herpes zoster: demonstration of virus in trigeminal nerve and ganglion by immunofluorescence and electron microscopy. *J Neurol Sci* 1972; 15: 35-48.
11. Nagashima K, Nagasawa M, Endo H. Pathology of the human spinal ganglia in varicella-zoster virus infection. *Acta Neuropath* 1975; 33: 105-17.
12. Hyman RW, ecker JR, Tenser RB. Varicella-zoster virus RNA in human trigeminal ganglia. *Lancet* 1983; 2: 814-6.
13. Valai A, Murray RS, Wellish M, Devlin M, Gillen DH. Expression of varicella-zoster virus in normal human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2362-6.
14. Croen KD, Ostrove JM, Dragovic LJ, Strauss SE. Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9773-7.
15. M. Levine, communication personnelle.
16. Snoeck R, Schols D, Sadzot-Delvaux C, Cloes JM, Andhei G, de Clercq E, Piette J, Rentier B. Flow cytometric method for the detection of gpl antigens of varicella-zoster virus (VZV) and evaluation of anti-VZV. *J Virol Methods* 1992; 38: 243-54.
17. Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Delvenne P, Rentier B, Pierard GE. Comparative immunohistochemical study of herpes simplex and varicella-zoster infections. *Virehows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 422: 121-6.
18. Nikkels AF, Hermanns-Le T, Nikkels-Tas-soudji N, Rentier B, Pierard GE. Diagnostic des infections cutanées par les Herpesvirus de type simplex et varicelle-zona. *Rev Méd Liège* 1993; 47: 401-5.
19. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in children in hospital. *Lancet* 1974; 2: 1288-90.
20. Diaz Pa, Au D, Smith S et al. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 1991; 87: 166-70.

b. Vidarabine (onguent ophtalmique), Adénine-arabinoside (disponible à l'étranger)  
c. Foscavir

