

DERMATOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

Le virus varicelle-zona : Progrès dans ce domaine

Par IRINA TURCHIN, M.D. ET DENIS SASSEVILLE, M.D., FRCPC

Le virus varicelle-zona (VZV) est responsable de la primo-infection, la varicelle, et de la forme réactivée, le zona. Le VZV est le premier virus herpétique humain pour lequel un vaccin a été mis au point pour la prévention des formes primaire et réactivée. Dans ce numéro de *Dermatologie Conférences Scientifiques*, nous examinons la virologie, la pathogenèse, l'épidémiologie, les manifestations cliniques, le diagnostic, le traitement et la prévention de maladies associées au VZV.

Virologie

Le VZV est un virus d'herpès alpha ayant le plus petit génome des virus d'herpès humain. Le génome à ADN double brin linéaire est constitué d'environ 70 cadres ouverts de lecture (ORF) dans ses 125 000 paires et est inclus dans une capsid de protéine icosahédrale. La capsid est entourée d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée de l'hôte.

Les gènes viraux sont divisés en 3 classes : précoce immédiate (IE), précoce (E) et tardive (L)². En général, les gènes IE et E codent les protéines et les enzymes régulatrices, et les gènes L codent les protéines structurales. Parmi les protéines régulatrices, IE62 (ORF62) joue un rôle essentiel lors de l'infection lytique et IE63 (ORF63) joue un rôle essentiel dans l'établissement de la latence¹. La souche vaccinale oka atténuée du VZV contient des mutations faux-sens dans la protéine régulatrice ORF62 et probablement de légères modifications dans d'autres régions du génome¹. Parmi les protéines structurales, les glycoprotéines jouent un rôle essentiel dans la propagation du virus d'une cellule à l'autre. Elles sont localisées dans l'enveloppe et stimulent les réponses immunitaires².

Lors de l'infection lytique, les 70 ORF sont transcrits. En phase d'infection latente, l'expression des gènes est bloquée. Ce blocage cesse lors de la réactivation du virus. La réactivation entraîne à nouveau une infection lytique, le zona². On pense que le VZV se transmet de deux façons : par la libération de virions enveloppés dans l'espace extracellulaire (lésions cutanées vésiculeuses) et par la transmission de l'infection d'une cellule à l'autre dans laquelle les virions enveloppés ne sont pas nécessaires (dissémination cutanée)².

Pathogenèse

Le VZV est contracté auprès de patients atteints de varicelle primaire ou de zona par un contact direct ou par transmission aéroportée (par de petites gouttelettes contenant le virus vivant qui tombent sur la conjonctive ou qui pénètrent dans le système respiratoire)³. Le virus envahit les cellules épithéliales de l'hôte et est phagocyté par les cellules mononucléaires, qui transportent le virus vers le tissu lymphoïde régional (ganglions lymphatiques cervicaux et amygdales) où il se réplique⁴. Environ 4 à 6 jours après l'exposition, les particules virales sont libérées, entraînant une virémie primaire, et transportées par les lymphocytes T vers le tissu réticuloendothélial, le foie et la rate. Après une période de répliation, un grand nombre de particules virales sont libérées, entraînant une virémie secondaire de titre élevé. À ce stade, par le biais d'un mécanisme inconnu, le virus est transporté vers les viscères, les muqueuses et l'épiderme, causant des lésions cutanées visibles³. La virémie est détectable 5 jours avant à 3 jours après l'apparition de l'exanthème⁵. Le temps écoulé entre l'inoculation et l'apparition de l'éruption est appelé la période d'incubation qui dure 14 jours³.

Il existe deux mécanismes responsables d'une propagation virale possible au tissu nerveux sensoriel : la propagation hématogène et le transport axonal rétrograde à partir de la peau infectée. Cependant, le mécanisme exact est inconnu⁶. Après la résolution de la varicelle primaire, le VZV réside dans les ganglions de la racine postérieure des nerfs où il entre dans la phase latente grâce à diverses techniques d'évitement du système immunitaire. L'immunité à médiation cellulaire de l'hôte, en particulier les lymphocytes T, prévient l'infection par le VZV et la réactivation du virus. Cependant, on ne connaît pas la séquence exacte des événements entraînant la réactivation du virus⁶. Plusieurs événements favorisent cette réactivation, incluant la maladie, la malnutrition, un traumatisme local, l'irradiation par les rayons x et l'immunosuppression. Lors de la réactivation du virus, on

Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service
Rédacteur, *Dermatologie –
Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD

Alain Brassard, MD

Judith Cameron, MD

Wayne D. Carey, MD

Ari Demirjian, MD

Anna Doellinger, MD

Odette Fournier-Blake, MD

Roy R. Forsey, MD

William Gerstein, MD

David Gratton, MD

Miriam Hakim, MD

Manish Khanna, MD

Raynald Molinari, MD

Linda Moreau, MD

Brenda Moroz, MD

Khue Huu Nguyen, MD

Elizabeth A. O'Brien, MD

Wendy R. Sissons, MD

Marie St-Jacques, MD

Beatrice Wang, MD

Ralph D. Wilkinson, MD



**Centre universitaire
de santé McGill**

**McGill University
Health Centre**

Centre universitaire de santé McGill

Division de dermatologie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue Pine, Ouest

Bureau A 4.17

Montréal, Québec H3A 1A1

Tél. : (514) 934-1934, poste 34648

Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de
Dermatologie – Conférences scientifiques
est déterminé exclusivement par
la Division de dermatologie,
Centre universitaire de
santé McGill

pense que celui-ci migre le long des neurones sensoriels à la peau, causant une éruption dermatomale caractéristique⁶.

Épidémiologie

Avant l'introduction du vaccin contre la varicelle en 1995, la varicelle était principalement une maladie infantile, 90 % des cas survenant entre 10 et 14 ans⁷. Dans les pays au climat tempéré qui n'ont pas de programmes systématiques de vaccination contre la varicelle, l'incidence de la varicelle indique que la primo-infection a tendance à se déclarer à un jeune âge (préscolaire), comparativement aux pays tropicaux, où la varicelle demeure principalement une maladie d'adulte⁷.

Il est connu que la varicelle survient plus souvent en hiver et au printemps, avec un taux d'éclosion de 65 % à 86 % après une exposition familiale, et de 88 % après une exposition communautaire^{8,9,10}. Bien qu'elle soit principalement une maladie bénigne, à l'ère précédant la vaccination, la varicelle était associée à une morbidité élevée et à une certaine mortalité. Aux États-Unis (É.-U.), environ 4 millions de cas ont été rapportés annuellement, dont 11 000 nécessitant une hospitalisation et 100 entraînant la mort¹¹⁻¹³.

Le zona est principalement une maladie survenant chez les personnes âgées et chez les sujets immunocompromis. L'âge est l'un des facteurs de risque de zona les plus importants, la plus forte augmentation de l'incidence se situant entre 50 et 60 ans¹⁴. Chez les enfants immunocompétents, le zona est une maladie beaucoup plus bénigne que chez les adultes, en particulier en termes de douleur. La primo-infection par le VZV chez une mère pendant sa grossesse ou chez un enfant durant la première année de sa vie augmente souvent la vulnérabilité au zona pendant l'enfance¹⁴.

Le VIH est un important facteur prédisposant au développement du zona. L'incidence du zona chez les patients infectés par le VIH est de 3 à 7 fois plus élevée que chez les personnes âgées, et de 15 à 25 fois plus élevée que dans la population générale. Les tumeurs malignes hématologiques (maladie de Hodgkin, leucémie, lymphome non hodgkinien), les greffes de moelle osseuse, les maladies d'origine immunitaire (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) et les traitements immunosuppresseurs (irradiation, corticostéroïdes, cyclophosphamide, azathioprine) sont connus pour augmenter le risque de zona¹⁴.

La morbidité associée au zona inclut les complications neurologiques, les troubles oculaires et cutanés, l'atteinte viscérale et la douleur aiguë et chronique. Une douleur d'une durée ≥ 1 mois après l'apparition de l'éruption a été rapportée chez 8 % à 14 % de tous les patients atteints de zona¹⁴. On a rapporté que la prévalence de l'algie post-zostérienne (APZ) augmentait avec l'âge. Il n'existe pas de données sur la mortalité, ce qui reflète possiblement un faible taux de mortalité¹⁴.

Manifestations cliniques de la varicelle

La varicelle aiguë est généralement une infection bénigne auto-résolutive, caractérisée par de la fièvre, une sensation de malaise et un exanthème prurigineux généralisé¹⁵. L'exanthème – un signe typique de la maladie – débute généralement au niveau de la tête, se propage au tronc et aux extrémités, et dure 5 à 7 jours. L'atteinte des muqueuses est généralement limitée. Les lésions individuelles progressent de macules érythémateuses en papules qui se transforment en petites vésicules sur une base érythémateuse irrégulière, décrites ingénieusement comme

des « gouttes de rosée sur un pétale de rose ». En 24 à 48 heures, les vésicules progressent en pustules, puis en croûtelles¹⁵. Généralement, les lésions de varicelle guérissent sans laisser de cicatrices, bien que des modifications pigmentaires, des cicatrices atrophiques et la formation de chéloïde aient été rapportés¹⁵. Jusqu'à 5 % des patients développeront une maladie subclinique^{15,16}. Le nombre de lésions aiguës durant une varicelle aiguë est corrélé à la gravité de la maladie.

Chez les enfants plus âgés et les adultes et les patients immunocompromis, l'atteinte est habituellement prolongée et plus grave, avec un taux plus élevé de complications¹⁶, la plus fréquente étant l'infection bactérienne secondaire des lésions cutanées par *Staphylococcus* ou *Streptococcus*. L'hépatite transitoire asymptomatique accompagnée d'une légère élévation des transaminases est fréquente¹⁵. Les complications graves de l'infection aiguë incluent la pneumonie, des séquelles neurologiques (syndrome de Reye, ataxie cérébelleuse, encéphalite), la néphrite, l'uvéite, l'arthrite, la cardite, la conjonctivite, l'orchite et le syndrome d'antidiurèse inappropriée¹⁶.

La varicelle aiguë gestationnelle survient dans 0,05 % à 0,07 % des grossesses et entraîne des risques potentiels pour la mère et le nouveau-né¹⁵. Durant le premier trimestre, le VZV est associé au syndrome de varicelle congénitale chez 2,2 % des nouveau-nés exposés qui présentent souvent des cicatrices sur la peau et occasionnellement, une chorioretinite, une microphthalmie, une cataracte congénitale, une hypoplasie des membres et une déficience mentale¹⁵. Si l'infection maternelle est contractée un peu avant la fin de la grossesse (5 jours avant l'accouchement), le nouveau-né présente un risque élevé de transmission intratutérine du VZV, de varicelle disséminée et de décès. Une varicelle grave au cours de n'importe quel trimestre de la grossesse peut également entraîner un avortement spontané et un décès néonatal précoce, ou un zona durant l'enfance. La pneumonie due à la varicelle est la complication la plus fréquente chez la mère¹⁵.

Manifestations cliniques du zona

Le zona se manifeste classiquement par une distribution dermatomale. Chez les enfants, le zona peut être précédé d'un prodrome (fièvre, sensation de malaise et symptômes constitutionnels). La néuralgie segmentaire aiguë accompagnée de paresthésie et de dysesthésie est fréquente chez les adultes âgés de plus de 60 ans et chez les personnes immunodéprimées. La douleur prodromique du zona peut se manifester ≥ 3 jours avant l'éruption et peut simuler la douleur de l'infarctus du myocarde, de la pleurésie, de la cholécystite, de la colique biliaire ou rénale, de l'appendicite, du prolapsus du disque intervertébral, du glaucome précoce, ce qui peut entraîner un diagnostic erroné. La présence de modifications sensorielles peut faire soupçonner un zona. Quelques patients présentent une néuralgie segmentaire aiguë sans développer une éruption cutanée. Ce syndrome est appelé zona sine herpette. Si l'on soupçonne sa présence, des titres élevés d'anticorps anti-IgG confirmeront le diagnostic¹⁷.

L'éruption classique du zona débute par des macules et des papules érythémateuses unilatérales, regroupées sur une base oedémateuse, qui progressent en vésicules, en pustules et en croûtelles dans une distribution dermatomale pendant une période de deux semaines. Elle ne traverse pas la ligne médiane et affecte le plus souvent les zones innervées par la branche ophtalmique du nerf trijumeau (8 à 15 % des cas

rapportés) et par les ganglions sensoriels spinaux des vertèbres T1 à L2 (> 50 % des cas rapportés). Les yeux sont généralement épargnés lorsque les branches sus-trochléaire et sus-orbitaire sont affectés, mais peuvent être atteints (zona ophtalmique) chez 30 à 40 % des patients lorsque la branche nasociliaire est atteinte (se manifeste par une éruption sur le bout ou le côté du nez connue comme le signe de Hutchinson). La sensation cornéenne est toujours altérée, ce qui peut entraîner une kératite et une ulcération¹⁷. Le zona peut également toucher les branches sensorielles du nerf facial, causant la paralysie de Bell, et les ganglions géniculés, causant le syndrome de Ramsay Hunt (zona auriculaire). Les patients atteints du syndrome de Ramsay Hunt présentent généralement une paralysie faciale aiguë, des éruptions vésiculeuses sur les deux tiers antérieurs de la langue, le palais mou, le canal auditif externe et le pavillon de l'oreille, et une névrite auditive qui peut être compliquée par un acouphène, des vertiges, une surdité et une otalgie¹⁵. Le zona survient rarement au-dessous des coudes et des genoux. Le site de réactivation est souvent corrélé au site de la primo-infection la plus grave.

Le zona chez les patients immunocompromis a généralement une évolution clinique similaire à celle observée chez les sujets immunocompétents. Cependant, des cas de zona d'une gravité plus importante et des tableaux cliniques atypiques ont été décrits^{15,17}.

L'algie postzostérienne (APZ) est la complication du zona la plus fréquente¹⁷. L'incidence globale de l'APZ se situe entre 9 et 15 % chez les sujets immunocompétents. Les facteurs de risque d'APZ incluent l'âge avancé, la présence d'une douleur prodromique, une douleur sévère durant une réactivation aiguë, l'atteinte d'un nerf crânien, une éruption plus sévère et plus étendue dans un dermatome affecté et l'immunosuppression¹⁷. Les patients souffrant d'APZ décrivent 3 types de douleur et souffrent souvent d'au moins deux d'entre elles :

- douleur à type de brûlure profonde, constante et spontanée
- douleur vive, intermittente en coup de poignard (souvent spontanée)
- douleur dysesthésique provoquée par la stimulation tactile légère (allodynie), d'une durée supérieure à la durée du stimulus.

L'allodynie est souvent la composante douloureuse la plus pénible et plus de 90 % des patients souffrant d'APZ en sont atteints¹⁷. D'autres complications du zona sont décrites dans le tableau 1. À l'exception de l'APZ et du zona ophtalmique, les complications se manifestent principalement chez les sujets immunocompromis¹⁷. La survenue du zona pendant la grossesse n'entraîne pas une morbidité importante ni une infection intra-utérine causant une varicelle néonatale. Le virus n'est pas transmis par voie transplacentaire. Cependant, si une femme contracte le zona deux semaines avant l'accouchement, il existe un risque pour le nouveau-né de contracter la varicelle¹⁵.

Diagnostic

Le diagnostic de la varicelle et du zona classiques repose souvent sur des bases cliniques. La confirmation virologique est nécessaire si l'on soupçonne un tableau clinique atypique ou une résistance aux médicaments¹⁸. Jusqu'à récemment, les cultures virales étaient le test de référence pour détecter le VZV. Cependant, elles prennent du temps, les résultats ne sont positifs que pour 30 à 60 % de tous

Tableau 1 : Complications cliniques du zona¹⁷

Cutanées	Dissémination cutanée du VZV Surinfection bactérienne <ul style="list-style-type: none"> • cicatrices • cellulite • <i>Zoster gangrenosum</i> • septicémie 	
Oculaires	Perte de sensibilité cornéenne <ul style="list-style-type: none"> • kératite neurotrophique • ulcération cornéenne • infection bactérienne secondaire Panophtalmie Kératite Sclérite Uvéite Choriorétinite Irido-cyclite Neuropathie optique Ptose Cicatrice sur la paupière Mydriase Glaucome secondaire Nécrose rétinienne aiguë	
Viscérales par extension neuronale de l'infection à VZV	Bronchite Gastrite Cystite Péricardite Péritonite	Oesophagite Colite Myosite Pleurite
Viscérales, par dissémination du VZV	Pneumonie Myocardite Arthrite	Hépatite Péricardite
Neurologiques	Algie postzostérienne Méningite aseptique Méningoencéphalite Myélite transverse Myélite ascendante Paralysie des nerfs périphériques <ul style="list-style-type: none"> • Moteur • Autonome Paralysie diaphragmatique Paralysie de nerfs crâniens Perte sensorielle Surdité Dysfonction vestibulaire Angéite cérébrale granulomateuse	

les échantillons et elles ne fournissent pas une aide diagnostique immédiate¹⁹.

L'immunofluorescence directe à l'aide d'un anticorps monoclonal est la méthode la plus simple et la plus fiable, les réactions non spécifiques étant peu nombreuses¹⁸. Ce test permet d'établir un diagnostic définitif 3 à 6 heures après la réception d'un échantillon clinique. Des prélèvements par raclage de lésions vésiculeuses sont étalés directement sur des lames en verre. Des anticorps monoclonaux pré-titrés marqués à la fluorescéine sont appliqués sur l'échantillon étalé sur la lame et incubés pendant 30 à 40 minutes à 37 °C. L'anticorps non lié est ensuite extrait et la préparation colorée est disposée sur un support et examinée au microscope à fluorescence. La démonstration de la présence d'une coloration VZV positive dans le cytoplasme et le noyau de la cellule évoque fortement une infection par le VZV¹⁸.

L'amplification d'acides nucléiques par PCR est un autre test sensible pour la détection du VZV qui a un délai d'exécution similaire à celui pour la méthode d'immunofluorescence directe. On l'a utilisé dans le contexte de la recherche et dans un contexte clinique pour établir une distinction entre la souche vaccinale et le virus de type sauvage. Les frottis de Tzanck sont rapides et faciles à réaliser, mais ils ne sont pas spécifiques pour permettre une distinction entre le VZV et le virus de l'herpès¹⁸.

Tableau 2 : Options thérapeutiques pour les patients atteints de la varicelle²⁰

Immunocompétents			
Médicament	Adultes	Enfants	Femmes enceinte
Acyclovir	800 mg po 5× par jour pendant 5-7 j; ou 10 mg/kg i.v. TID pendant 7-10 j;	20 mg/kg po QID pendant 5 j; ou 500 mg/m ² iv TID pendant 7-10 j;	Grave: 10 mg/kg i.v. q 8 h pendant ≥7 jours Moins grave: 800 mg po × 5 pendant ≥7 jours
Famciclovir	500 mg po TID pendant 7 j	Pas de posologie pédiatrique	Aucune donnée
Valaciclovir	1000 mg po TID pendant 7 j	Pas de posologie pédiatrique	Aucune donnée
Immunocompromis			
Acyclovir	10 mg/kg i.v. q 8 h pendant ≥5-7 j	10 mg/kg i.v. q 8 h pendant ≥7-10 j	Aucune donnée
Famciclovir	Aucune donnée	Aucune donnée	Aucune donnée
Valaciclovir	Aucune donnée	Aucune donnée	Aucune donnée
Infection par VZV résistante			
Foscarnet	120-200 mg/kg/jour fractionnés BID ou TID *surveiller la fonction rénale j = jours		

Les tests sérologiques sont importants pour le diagnostic d'une infection aiguë et la détermination de l'état immunitaire de l'hôte. Durant une varicelle aiguë, les anticorps IgM apparaissent généralement quelques jours après la survenue des symptômes, avec un pic entre 6 et 12 jours, et leur taux baisse à un niveau indétectable 3 à 4 semaines après la résolution de l'infection. La détection des anticorps IgM est hautement sensible, mais non spécifique, pour distinguer la varicelle du zona ou de l'immunisation contre la varicelle, et dans le contexte d'un taux élevé de facteur rhumatoïde¹⁸. Le dosage immunoenzymatique (EIA) est une méthode sensible, spécifique et pratique pour identifier la présence d'anticorps anti-VZV et un résultat positif indique des antécédents de varicelle¹⁸. Dans les cas plus difficiles où les tests décrits ci-dessus sont inadéquats, d'autres études peuvent être nécessaires et sont réalisées dans les laboratoires de recherche et de référence.

Histologiquement, les lésions associées au VZV ne sont pas distinguables de celles de l'herpès. Lors de l'apparition des lésions papuleuses précoces, on note une petite élévation de l'épithélium due au gonflement des cellules épithéliales infectées et à l'œdème dermique. Les kératinocytes infectés montrent une dégénérescence leur conférant un aspect ballonisé accompagnée d'une perte des ponts intercellulaires. En raison d'un œdème dermique et d'une congestion vasculaire accru, la couche cornée non atteinte de l'épiderme se sépare et forme une vésicule qui contient de la fibrine, des cellules épithéliales dégénératives et le virus VZV acellulaire. Dans certains cas, les vésicules peuvent confluer pour former des bulles. On note des cellules géantes multinucléées comprenant des corps d'inclusion intranucléaires éosinophiles à la base et à la périphérie de la vésicule. Après 3 à 4 jours, les leucocytes polymorphonucléaires et les macrophages envahissent le derme et les vésicules se transforment en pustules. Après 7 à 10 jours, le liquide est absorbé, formant des croûtes plates adhérentes, qui finissent par se desquamant^{3,17}.

Traitement

Bien que la varicelle primaire soit généralement une maladie bénigne auto-résolutive, elle peut entraîner des complications potentiellement graves

dans des populations spéciales (p. ex. nouveau-nés, femmes enceintes, adultes et patients immunocompromis). Le traitement antiviral prévient la formation de nouvelles lésions et accélère la résolution de la maladie systémique, de la guérison des lésions et de l'atteinte des organes. Les options thérapeutiques pour les adultes immunocompétents et les enfants sont décrites dans le tableau 2.

À l'instar de la varicelle aiguë, le zona chez l'hôte immunocompétent est généralement une maladie bénigne dont le problème principal est la douleur et l'éruption cutanée. Cependant, chez les sujets immunocompromis et chez les sujets âgés, il existe un risque accru de complications qui nécessitent un traitement antiviral. Actuellement, il existe un certain nombre de médicaments antiviraux efficaces, sous réserve qu'ils soient initiés dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée²¹. Les options de traitement anti-rétroviral pour les hôtes immunocompétents et immunocompromis sont présentées dans le tableau 3.

Les corticostéroïdes ont été utilisés comme traitement d'appoint à l'acyclovir pour réduire l'incidence de la douleur aiguë associée au zona et de l'APZ. Bien qu'ils aient réduit la douleur aiguë associée au zona, ils n'ont pas réduit l'incidence ni l'intensité de l'APZ²¹. D'autres options thérapeutiques incluent le contrôle symptomatique de la douleur avec l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les opiacés, les blocs nerveux, les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsifs, tels que la gabapentine²¹.

Prévention

La prévention des infections virales est fondée sur l'immunisation. L'immunisation passive a été utilisée pour prévenir ou améliorer la varicelle chez des sujets exposés au VZV qui présentent un risque élevé de survenue de maladie grave, principalement les enfants immunocompromis. L'immunoglobuline contre le virus varicelle-zona (IGVZ) est administrée seule ou en association avec l'acyclovir. Les inconvénients de l'IGVZ incluent la nécessité de l'administrer dans les 96 heures suivant l'exposition, son coût et le fait qu'elle est un produit sanguin².

Le vaccin contre la varicelle est le premier vaccin antiherpétique à usage humain. Le vaccin est constitué d'un VZV vivant atténué provenant de la souche oka,

Tableau 3 : Options de traitement antiviral pour les patients atteints de zona²¹

Hôte immunocompétent		
Type d'infection zostérienne	Traitement suggéré	Durée du traitement
Non compliquée	Acyclovir 800 mg po 5× j; ou Famciclovir 500 mg po q 8 h; ou Valaciclovir 1 g po q 8 heures	7 jours 7 jours
Ophthalmique	Acyclovir 800 mg po 5× j; ou Valaciclovir 1g po q 8h	7-10 jours
Compliquée (p. ex., encéphalite)	Acyclovir i.v. 10 mg/kg q 8 h (500 mg/m ² chez les enfants)	5-7 jours, au moins 3 jours après la dernière nouvelle lésion
Hôte immunocompromis		
Zona localise chez le sujet gravement immunocompromis ou zona disséminé	Acyclovir i.v. 10 mg/kg q 8 h (500 mg/m ² chez les enfants)	5-10 jours, au moins 3 jours après la dernière nouvelle lésion
Zona localise chez le sujet légèrement immunocompromis	Comme ci-dessus, ou Acyclovir 800 mg po 5× jour; ou Famciclovir 500 mg po q 8 h; ou Valaciclovir 1 g po q 8 h	7 jours, au moins 3 jours après la dernière nouvelle lésion
VZV résistant à l'acyclovir	Foscarnet 200 mg/kg par jour i.v.	10 jours

initialement isolé de vésicules d'un garçon japonais atteint de varicelle². Il est extrêmement immunogène, avec un taux de séroconversion de 82 % et de 94 %, respectivement, après une et deux doses chez des adolescents et des adultes en bonne santé²³. Des études d'immunogénicité chez des enfants immunocompromis ont démontré des taux de séroconversion similaires²⁴. Les sources commerciales actuelles de vaccin contre la varicelle incluent Merck et Co., Glaxo SmithKline et d'autres compagnies pharmaceutiques, mais seul le vaccin fabriqué par Merck (Varivax[®]) est homologué aux É.-U. et au Canada.

La vaccination systématique contre la varicelle a été introduite aux É.-U. en 1995, entraînant une réduction spectaculaire de l'incidence de la varicelle aiguë et des complications et des décès associées à la varicelle. Cela a été démontré par des investigateurs des Centers for Disease Control and Prevention dans 3 états, à savoir le Texas, la Californie et la Pennsylvanie²⁵. En 2000, la couverture vaccinale chez les enfants âgés de 19 à 35 mois dans ces états se situait entre 74 % et 84 %, avec une diminution des cas de varicelle de 71 % à 84 %. Les hospitalisations annuelles dues à la varicelle pour 100 000 personnes ont diminué de 2,7-4,2 en 1995-1998 à 0,6 en 1999 et à 1,5 en 2000. L'incidence de la varicelle a également diminué dans les groupes non vaccinés, indiquant une immunité collective²⁵. Actuellement, on recommande la vaccination systématique chez tous les enfants en bonne santé âgés de 12 à 18 mois. La vaccination est également recommandée chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes sensibles; chez les enfants infectés par le VIH si leur taux de lymphocytes T CD4 est > 25 %; chez les personnes en contact étroit avec des patients immunocompromis sensibles au VZV; et chez les sujets sensibles qui ont été en contact avec un cas de référence infecté par le VZV². Les contre-indications à la vaccination contre la varicelle incluent la grossesse, une allergie à l'un des ingrédients du vaccin et un état immunodéficient². En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé un vaccin vivant atténué anti-varicelle-zona (Zostavax[®], Merck) pour la prévention du zona chez les personnes âgées ≥ 60 ans. Chaque dose contient environ 14 fois plus de VZV que Varivax[®]. L'innocuité et l'efficacité du vaccin ont été révélées dans une étude

randomisée, à double insu et contrôlée avec placebo menée auprès de 38 546 adultes âgés ≥ 60 ans. Il a été démontré que la vaccination a réduit l'incidence du zona de 51,3 % et l'incidence de l'APZ de 66,5 % et a réduit le fardeau de la maladie associée au VZV de 61,1 %. La durée médiane du suivi était de 3,12 ans²⁶. L'effet du vaccin s'explique par sa capacité à renforcer l'immunité chez les sujets vaccinés. Chez les sujets âgés, le vaccin doit être plus puissant en raison de la baisse progressive de l'immunité à médiation cellulaire²⁶.

Conclusion

Le VZV est un virus herpétique à ADN à double brin qui cause la varicelle (primo-infection) et la forme réactivée, le zona. Il est contracté auprès de personnes atteintes de la varicelle ou du zona par un contact direct ou par transmission aéroportée. La période d'incubation est de 14 jours. La varicelle aiguë est généralement une infection bénigne auto-résolutive caractérisée par de la fièvre, une sensation de malaise et un exanthème prurigineux généralisé qui débute au niveau de la tête et s'étend au tronc et aux extrémités et dure 5 à 7 jours. Le zona se manifeste classiquement par une éruption vésiculeuse à une distribution dermatomale qui peut être précédée d'un prodrome (fièvre, malaise, paresthésie ou dysesthésie) et dure environ 2 semaines. Le diagnostic de la varicelle et du zona classiques repose souvent sur des bases cliniques, mais peut être confirmé par un test d'immunofluorescence directe à l'aide d'un anticorps monoclonal et d'autres méthodes. Bien que la varicelle primaire et le zona soient des maladies généralement bénignes et auto-résolutives, elles peuvent entraîner des complications potentiellement graves dans des populations spéciales et nécessitent une thérapie antirétrovirale. Le VZV est le premier virus herpétique humain pour lequel un vaccin a été introduit pour la prévention des formes primaire et réactivée. La vaccination systématique contre la varicelle introduite aux É.-U. en 1995 a entraîné une réduction spectaculaire de la prévalence de la varicelle aiguë et des complications et des décès associés à la varicelle. En 2006, la FDA a approuvé un vaccin vivant atténué contre le virus varicelle-zona (Zostavax) pour la prévention du zona chez les personnes âgées ≥ 60 ans. Le vaccin contre le virus varicelle-zona a réduit l'incidence du zona de 51,3 % et

de l'APZ de 66,5 %. Les études assurant une surveillance post-vaccinale fourniront probablement des données sur l'efficacité à long terme de la vaccination contre le zona.

Références

1. Grose C. Varicella zoster virus: out of Africa and into the research laboratory. *Herpes* 2006;13:32-36.
2. Hambleton S, Gershon A. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:70-80.
3. Grose C, Ye M, Padilla J. Pathogenesis of primary infection. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:105-122.
4. Arvin AM, Koropchak CM, Williams BR, Grumet FC, Fong SK. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella zoster virus infection. *J Infect Dis* 1986;154:422-9.
5. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al. Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 1985;152:863-8.
6. Silverstein S, Straus SE. Pathogenesis of latency and reactivation. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:123-141.
7. Seward J, Galil K, Wharton M. Epidemiology of varicella. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:187-205.
8. Hope-Simpson RE. An epidemic in Hampshire and Gloucestershire. *Lancet* 1973;2:564.
9. Ross AH, Lencher E, Reitman G. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-376.
10. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997;278:1495-9.
11. Galil KC, Brown FL, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988-1999. *Pediatr Infect Dis* 2002;21:931-935.
12. Meyer P, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-390.
13. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:571-581.
14. Schmader KE. Epidemiology of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:220-245.
15. Chen TM, George S, Woodruff CA, Hsu S. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infection. *Dermatol Clin* 2002;20:267-282.
16. LaRussa P. Clinical manifestations of varicella. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:206-219.
17. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:246-275.
18. Forghani B. Laboratory diagnosis of infection. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:351-382.
19. Cohen JJ, Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999;130:922-32.
20. Ghann J. Current antiviral treatments for varicella. *Herpes* 2006;13(Suppl):13A-15A.
21. Dedicoat M, Wood M. Treatment of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella Zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge University Press; 2000:396-411.
22. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991;87:604-610.
23. Gershon A. Varicella-zoster virus: prospects for control. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995;10:93-124.
24. Gershon A, LaRussa P, Steinberg P. Varicella vaccine: Use in immunocompromised patients. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10: 583-594.
25. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-611.
26. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Un vaccin pour prévenir le zona et l'algie post-zostérienne chez les personnes âgées

OXMAN MN, LEVIN MJ, JOHNSON GR, ET AL
SHINGLES PREVENTION STUDY GROUP.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX : L'incidence et la gravité du zona et de l'algie postzostérienne augmentent avec l'âge en raison de la diminution progressive de l'immunité à médiation cellulaire au virus varicelle-zona (VZV). Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle la vaccination contre le VZV réduirait l'incidence, la gravité du zona et l'algie postzostérienne chez les sujets âgés.

MÉTHODOLOGIE : Nous avons recruté 38 546 sujets âgés ≥ 60 ans dans une étude randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo sur un vaccin expérimental vivant atténué contre le VZV de souche oka de Merck (vaccin contre le zona). Le zona a été diagnostiqué selon des critères cliniques et biologiques. La douleur et la gêne associées au zona ont été mesurées de façon répétée pendant 6 mois. Le paramètre primaire était le fardeau de la maladie due au VZV, une mesure affectée par l'incidence, la gravité et la durée de la douleur et de la gêne associées. Le paramètre secondaire était l'incidence de l'algie postzostérienne.

RÉSULTATS : Plus de 95 % des sujets ont terminé l'étude, avec un suivi médian de 3,12 ans pour le zona. Au total, 957 cas confirmés de zona (315 parmi les sujets vaccinés et 642 parmi les sujets ayant reçu un placebo) et 107 cas souffrant d'algie postzostérienne (27 parmi les sujets vaccinés et 80 parmi les sujets ayant reçu un placebo) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. L'utilisation du vaccin contre le zona a réduit le fardeau de la maladie due au VZV de 61,1 % ($p < 0,001$), l'incidence de l'algie postzostérienne de 66,5 % ($p < 0,001$) et l'incidence du zona de 51,3 % ($p < 0,001$). Les réactions au point d'injection étaient plus fréquentes parmi les sujets vaccinés mais elles étaient généralement légères.

CONCLUSION : Le vaccin contre le zona a réduit notablement la morbidité due au zona et à l'algie postzostérienne chez les sujets âgés.

N Engl J Med 2005;352(22):2271-84.

Réunion scientifique à venir

7 au 9 septembre 2007

American Academy of Dermatology

Dermatology Review Course

Hyatt Regency Vancouver, C.-B.

Renseignements : scarlson@aad.org

ou www.aad.org

Le Dr Turchin et le Dr Sasseville déclarent n'avoir aucune divulgation à faire concernant le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de

Astellas Pharma Canada, Inc.

© 2007 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. TM *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.