

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 179

**PLACE DES ANTIVIRAUX DANS LES VIROSES
CUTANÉES CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Samir CHARBOUB

Né le 15 Juin 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Antiviraux – Moyens – Indications – Effets secondaires.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء
من كل واء و سقم



17 JUIN 2013

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNIOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*
Pr. BENSOUHA Mohamed
Pr. BENOSMAN Abdellatif
Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie
Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie - Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENS OUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie

Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSI Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesslem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. HAMMANI Lahcen
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. BENCHEKROUN Nabihha
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL IDGHIRI Hassan
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KARMANE Abdelouahed
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amin
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo ptisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :
Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Enseignants Militaires**

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces

Louange à Dieu,

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "Ya Kayoum".

Et à son prophète Muhammad, paix et salut sur lui.

Seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour bénit où je m'apprête à faire un pas décisif dans ma vie. Aujourd'hui j'ose vous demander une chose, l'esprit, non pas celui de gouverner mais celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans les plus grands respects des principes fondamentales de la vie.

À mes chers parents,

Ma chère maman Fatima, pour m'avoir toujours encouragée, apporté soutien et affection depuis ma plus tendre enfance. Je te remercie Maman pour m'avoir guidée dans cette voie et m'avoir transmis, avec tant d'enthousiasme, la passion de ce métier.

Mon cher papa Moulay Ali, pour ces précieux conseils et le soutien qu'il m'a apporté tout au long de mes études. Merci du fond du cœur pour votre encouragement. Sachez père que ta mission est accomplie. Père exemplaire, courageux, généreux, ambitieux, sage, chez qui j'ai trouvé la bonne moralité, toujours le réconfort, les encouragements, particulièrement dans les moments pénibles. Vous êtes un artisan actif de la réalisation de cette œuvre et un modèle auquel je m'identifie. Toute la famille se joint à moi pour te dire Merci.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Que Allah tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

À mes chers frères et mes chères sœurs,

Younes, Mouhammed, Wafae et Redouane. Acceptez ce modeste travail en témoignage de ma profonde affection et de mon amour. Vous me manquez énormément.

À ma grand-mère,

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur. Vous êtes notre trésor, puisse Dieu lui prêter une longue vie et beaucoup de sante et de bonheur dans les deux vies.

À la mémoire de mes grand-pères et ma grande mère,

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À mes chers petits neveux et nièces,

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

À toute la famille,

À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer. À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. À tous mes maîtres.

À mes chers collègues,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À tous mes ami(e)s,

Je vous aime tous.



Remerciements

*À notre président de thèse,
Professeur Abdelali BENTAHIL A,
Chef de service de Service de pédiatrie IV
Hôpital d'enfants, CHU Ibn Sina, Rabat*

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

À notre maître et rapporteur de thèse,

Professeur Fatima JABOURIK

Service de pédiatrie IV

Hôpital d'enfants, CHU Ibn Sina, Rabat

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

*À notre maître et juge de thèse,
Professeur Sakina EL HAMZAOU
Chef de service de bactériologie
Hôpital Militaire Mohammed V – Rabat*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.

*À notre maître et juge de thèse,
Professeur Fatima MANSOURI
Service d'anatomo-pathologie
CHU Ibn Sina – Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de notre respect
et notre gratitude.*



Sommaire

Introduction	1
Peau et annexes	3
I. Embryologie	4
A. Épiderme	4
B. Colonisation de l'épiderme	6
C. Derme et hypoderme	6
II. Histologie	6
A. Épiderme	6
B. Jonction dermo-épidermique	13
C. Derme	14
D. Hypoderme	16
E. Vascularisation de la peau	17
F. Innervation	19
G. Annexes cutanées	20
Chimiothérapie antivirale	28
I. Les agents virulicides	29
II. Les agents virostatiques	29
III. Mode d'action des antiviraux	31
A. Attachement et pénétration	31
B. Libération	32
C. Décapsidation	32
D. Réplication	33
IV. Les principaux antiviraux prescrits en dermatologie	42
A. Aciclovir et dérivés	42
B. Brivudine	46
C. Cidofovir	48

D. Foscarnet.....	50
E. Sorivudine	52
F. Interférons	54
Indications des antiviraux	58
I. Aciclovir et dérivés	59
A. Herpès cutanéomuqueux	59
B. Varicelle.....	65
C. Zona chez l'immunodéprimé.....	67
D. Pityriasis rosé de Gibert.....	68
II. Brivudine.....	70
III. Cidofovir.....	71
A. Herpès chez l'immunodéprimé	71
B. Molluscum contagiosum.....	72
C. Condylomatose	73
D. Nodule de l'orf.....	74
IV. Foscarnet	75
A. Herpès chez l'immunodéprimé	75
B. Infection à CMV chez l'immunodéprimé.....	76
V. Sorivudine.....	77
VI. Interférons	78
A. Herpès cutanéomuqueux	78
B. Infections par le VZV	78
C. Condylomes génitaux.....	78
VII. Autres agents antiviraux.....	80
Contre-indications et effets secondaires.....	81
I. Contre-indications.....	82

A. Aciclovir et dérivés	82
B. Brivudine	83
C. Cidofovir.....	83
D. Foscarnet.....	83
E. Sorivudine	84
F. Interférons	84
II. Effets secondaires	84
A. Aciclovir et dérivés	84
B. Brivudine	85
C. Cidofovir.....	85
D. Foscarnet.....	86
E. Sorivudine	86
F. Interférons	86
Associations et interruptions	88
I. Association des antiviraux	89
II. Interruptions thérapeutiques	89
Limites des antiviraux	91
I. Cytotoxicité	92
II. Résistance	94
III. Contraintes pharmacocinétiques	96
IV. Latence et traitement suspenseur	97
Conclusion	98
Résumé	102
Bibliographie	106
Iconographie	125

Abréviation

ABC	: abacavir
ACV	: aciclovir
ADN	: acide désoxyribonucléique
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARN	: acide ribonucléique
ARNase	: ribonucléase
ARNm	: acide ribonucléique messenger
ATP	: adénosine triphosphate
AZT	: zidovudin
BVaraU	: sorivudine
BVU	: bromovinyl-uracile
CCR5	: récepteur à C-C chimiokine de type 5
CMV	: cytomégalovirus
CXCR4	: récepteur de chimiokine type 4
dA	: déoxyadénosine
dC	: déoxycytosine
ddC	: zalcitabine
ddI	: didanosine
d4T	: stavudine
dGTP	: désoxyguanosine triphosphate

dNTP	: déoxynucléotide triphosphate
dT	: déoxythymidine
EBV	: virus d'Epstein-Barr
FDA	: food and drug administration
FTC	: emtricitabine
GCV	: ganciclovir
GCVTP	: ganciclovir triphosphate
Gp	: glycoprotéine
GTP	: guanosine triphosphate
HAART	: highly active antiretroviral therapy
HPMPC	: cidofovir
HPV	: papillomavirus humain
HSV	: herpès simplex virus
IFN	: interféron
Ig	: immunoglobuline
IL	: interleukine
IM	: injection intramusculaire
IMP	: inosine monophosphate
IP	: inhibiteur de la protéase
IV	: injection intraveineuse
LCR	: liquide céphalo-rachidien
L-FMAU	: 1-(2-fluoro-5-méthyle-bêta-L-arabino-furanosyl) uracile

MC	: molluscum contagiosum
MP	: monophosphate
NK	: natural killer
NNRTI	: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
NRTI	: inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
PAS	: periodic acid Schiff
PPI	: inhibiteur de pyrophosphate
RANTES	: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RMP	: ribavirine monophosphate
RR	: ribonucléotide réductase
SA	: semaine d'aménorrhée
SAH	: S-adénosylhomocystéine
SIV	: virus de l'immunodéficience simienne
STAT	: capteur de signal et activateur de transcription
<i>T-20</i>	: pentofuside
TK	: thymidine kinase
TMC-120	: dapivirine
TMC-125	: étravirine
TNF	: facteur de nécrose tumorale
UI	: unité internationale
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C

VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VZV	: virus varicelle-zona
3TC	: lamivudine
5-FU	: fluorouracile



Introduction

Les antiviraux sont des médicaments permettant de lutter contre les infections virales humaines. Leur action repose sur leur propriété virostatique. Le but actuel dans la lutte antivirale est de rechercher une thérapeutique active avec un rapport efficacité antivirale/toxicité cellulaire le plus élevé possible.

Les dermatoses virales touchent principalement les enfants jusqu'à 14 ans. Elles se caractérisent par des symptômes généraux associés à une éruption dont le type et le siège permettent le diagnostic. Certaines bénéficient de l'existence de vaccins recommandés mais non obligatoires qui n'ont pas permis leur éradication. Le traitement de ces viroses cutanées repose sur l'utilisation des antiviraux et parfois sur un traitement symptomatique.

Apparue dans l'arsenal thérapeutique depuis des dizaines d'années, la chimiothérapie antivirale a vu son développement s'intensifier récemment, notamment en raison de l'épidémie d'infection par le VIH. Le développement des antiviraux fut lent du fait de la difficulté de trouver des molécules capables d'inhiber la multiplication virale sans altérer les fonctions cellulaires intactes. Leur évaluation, tant au laboratoire qu'en clinique humaine, est difficile et complexe. Les principaux antiviraux utilisés en dermatologie pédiatrique sont ceux actifs contre les herpès simplex virus, le virus varicelle-zona, et plus récemment le cytomégalovirus. Il reste un grand nombre de familles de virus pour lesquelles aucun antiviral n'est disponible à ce jour.



Peau et annexes

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, la peau est un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités : la première, assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant. La deuxième, protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m² pour 5 kg de poids. Sa connaissance est primordiale pour la pratique de l'esthétique, à la fois au niveau des résultats et des effets secondaires.

I. Embryologie

A. Épiderme

1. Deuxième mois

Après la neurulation il y a mise en place d'une couche de cellules superficielles pavimenteuses qui recouvrent l'ectoblaste (couche basale), le périoderme.

2. Troisième mois

Deuxième vague de prolifération de la couche basale donnant une couche intermédiaire avec mise en place des ébauches des annexes cutanées.

Mise en place de l'appareil pilo-sébacé faite de poils très fins, peu pigmentés et mal implantés, on l'appelle le lanugo, au niveau des cils, des sourcils, de la lèvre supérieure, du menton, du scalpe et du reste du corps avec un recouvrement complet au 4^{ème} mois. La mise en place des glandes sudoripares recouvrant toute la surface corporelle, et la mise en place des ongles.

Les anomalies congénitales de cette phase sont : l'alopecie (absence de cuir chevelu) ; l'atrachie (absence de poil) ; l'anonychie (absence d'ongle) ; hypertrichose : excès de pilosité.

3. Cinquième mois

À la 21^{ème} semaine la couche intermédiaire est différenciée en couche épineuse, granuleuse et cornéenne à l'origine de la différenciation de l'épiderme par kératinisation. Il y a disparition progressive du périderme (bébé collodion en cas de persistance : peau souple et inélastique). Le sébum et les produits de desquamation de l'épiderme forment une couche blanchâtre hydrophobe, le vernix caseosa qui protège l'épiderme néoformé dans le liquide amniotique (ce qui est enlevé lors de la première toilette du bébé).

Les anomalies liées à la kératinisation sont :

- l'hyperkératose : épaissement de la couche cornée formant des ichtyoses, rendant la peau très rigide ne pouvant plus suivre les mouvements des membres.
- l'ichtyose vulgaire : peau en écaille, déficit en profilagrine.
- l'ichtyose naine : récessive liée au chromosome X, liée au déficit de stéroïde sulfatase.
- le syndrome du bébé arlequin : fissure de la peau avec gêne respiratoire empêche la compliance respiratoire. Epaisseur de la peau 30 à 40 fois plus épaisse que la normale.

B. Colonisation de l'épiderme

L'épiderme s'épaissit alors que se met en place un système de différenciation qui n'arrivera à maturité qu'après l'accouchement, lorsque l'épiderme sera en contact avec l'air.

C. Derme et hypoderme

Dérivent du mésoblaste embryonnaire para-axiale.

II. Histologie

A. Épiderme

Il dérive de l'ectoderme et a pour fonction principale la protection de l'organisme. La surface épidermique n'est pas plate : elle comporte des « trous » et des dépressions plus ou moins importantes (figure 1). L'épaisseur de l'épiderme varie selon :

- la topographie : de 0,05 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmoplantaire ;
- l'âge : elle diminue avec l'âge ;
- la race : une douzaine de couches chez les sujets de race blanche, 25 couches chez les sujets de race noire, une quinzaine de couches chez le sujet de race jaune ;
- le sexe : l'épiderme est plus épais chez l'homme.

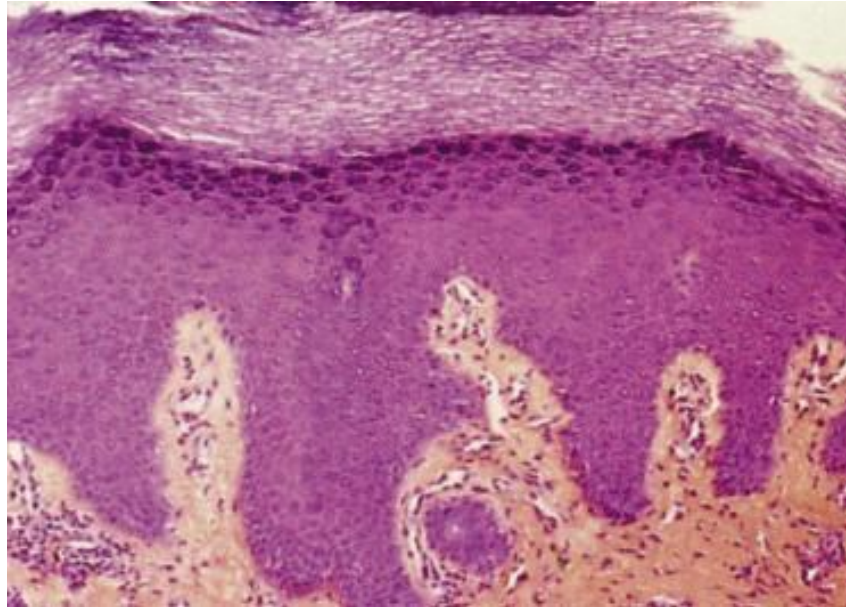


Figure 1. Vue d'ensemble de l'épiderme, visualisant bien la couche granuleuse (HES × 25).

L'épiderme est classiquement décrit comme un « épithélium pavimenteux stratifié ». En effet, il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine. Mais cette définition est incomplète car elle ne prend pas en compte d'autres types cellulaires agissant en symbiose : mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel.

1. Kératinocytes

Les kératinocytes constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80 à 90 %). Ils se différencient en permanence de la profondeur à la surface afin de produire de la kératine : protéine fibreuse, insoluble à l'eau, qui assure une très bonne protection. Cette organisation histologique « dynamique » se renouvelant sans cesse comporte quatre (peau fine) ou cinq (peau épaisse) couches différentes.

a. Couche basale

C'est la plus profonde. Elle est faite d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques implantées perpendiculairement sur la membrane basale. Ces cellules sont riches en organites cellulaires (d'où leur aspect basophile), et contiennent des grains de mélanine (mélanosomes). Des tonofilaments de kératine s'organisent en faisceaux dans leur cytoplasme et permettent l'ancrage des kératinocytes au niveau de la membrane basale et entre eux par l'intermédiaire de systèmes de jonctions spécialisés : hémidesmosomes et desmosomes [1]. Les cellules basales sont les seuls kératinocytes capables de se diviser et permettent le renouvellement constant de l'épiderme. L'activité mitotique des cellules basales est intense, majorée dans tous les processus pathologiques qui s'accompagnent d'une hyperplasie de l'épiderme (par exemple le psoriasis). Sur les coupes de tissu fixé, les cellules basales sont reconnues par un anticorps dirigé contre l'antigène épithélial de membrane.

b. Couche du corps muqueux de Malpighi

Elle est composée de cinq à six couches de grands kératinocytes polygonaux qui ont tendance à s'aplatir en surface. Ces cellules sont reliées entre elles par l'intermédiaire de desmosomes. Ceux-ci sont particulièrement visibles lorsque les kératinocytes sont écartés par de l'œdème (phénomène de spongiose rencontré notamment dans l'eczéma). Leur cytoplasme contient des mélanosomes et un nombre de tonofilaments plus important que celui des cellules basales. Ces cellules sont immunoréactives avec les marqueurs épithéliaux dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire.

c. Couche granuleuse

Elle est composée de trois couches de cellules aplaties, caractérisées par une raréfaction des organites intracytoplasmiques et de la chromatine. Leur cytoplasme contient deux types de granulations : des grains de kératohyaline et des kératinosomes qui, déversés dans l'espace extracellulaire, jouent un rôle de ciment intercellulaire assurant la cohésion et l'étanchéité des couches supérieures [2]. Cette couche granuleuse est hyperplasique dans des pathologies comme le lichen plan.

d. Couche claire

Elle n'existe que dans les peaux épaisses (cellules plates et claires).

e. Couche cornée

Elle est composée, selon la localisation, de quatre à 20 couches de cellules aplaties totalement kératinisées, les cornéocytes. Le noyau et des organites cytoplasmiques ont disparu ; seules persistent la kératine et la membrane cytoplasmique épaisse. Seuls les cornéocytes des sujets de race noire contiennent des mélanosomes. La desquamation en surface des cornéocytes est compensée par le renouvellement permanent de l'épiderme. Dans des pathologies où la desquamation est anormalement rapide (exemple le psoriasis), le noyau des cornéocytes persiste. On parle alors de « parakératose ».

2. Mélanocytes

Ils reposent sur la basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes. Les mélanines ont une fonction de photoprotection et déterminent la couleur de la peau. Les mélanocytes représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme

et dérivent de précurseurs (mélanoblastes) qui, entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine de vie fœtale, migrent des crêtes neurales vers l'épiderme. La distribution des mélanocytes (figure 2) est hétérogène, mais leur nombre est globalement constant d'un individu à l'autre, indépendamment de la race et du sexe. Ils sont plus abondants au niveau des organes génitaux, des aréoles mammaires et du visage. Ils sont également présents dans la matrice des follicules pileux et des ongles. Les mélanocytes possèdent de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les kératinocytes de la couche de Malpighi. Ils peuvent synthétiser deux grands types de mélanine : les eumélanines (brune ou noire) et les phaeomélanines (jaune, orangé, riches en soufre). Ces différentes mélanines sont produites à partir d'un acide aminé précurseur, la tyrosine, au niveau d'organites spécifiques : les mélanosomes, et à l'aide d'un enzyme spécifique : la tyrosinase. Dans l'albinisme, la tyrosinase est absente par défaut génétique et la mélanine n'est pas produite. Les mélanosomes sont reconnaissables en microscopie électronique sous forme de vésicules denses aux électrons. Ils migrent le long des dendrites et se distribuent par cytocrinie aux kératinocytes de voisinage. Plus ou moins rapidement, les kératinocytes digèrent et éliminent ces mélanosomes.

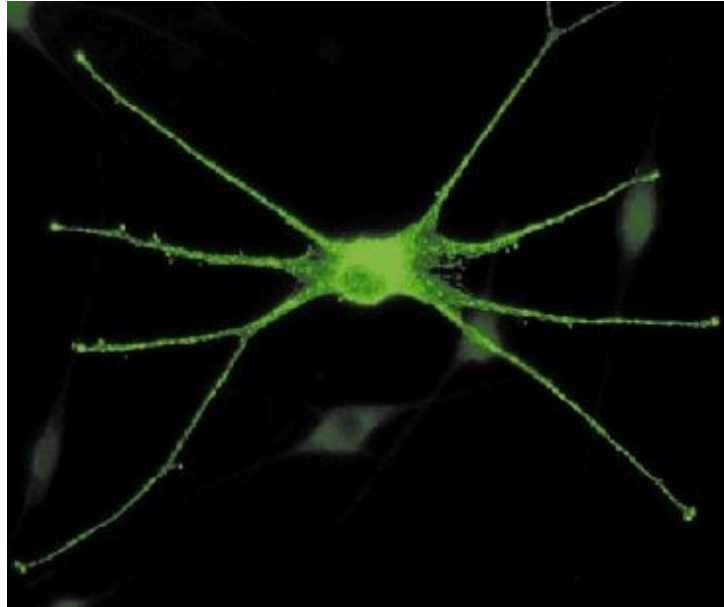


Figure 2. Examen en immunofluorescence (anticorps anti-tyrosinase related protein) d'un mélanocyte humain normal en culture.

Le métabolisme des mélanocytes et des kératinocytes concernant la production, la distribution et l'élimination de la mélanine, est fonction de facteurs endogènes (génétiques et hormonaux) et exogènes (stimulation de la photoprotection induite par les ultraviolets). Les éphélides ou taches de rousseur sont liées à une accumulation de pigment dans les cellules basales de l'épiderme (activité excessive des mélanocytes en nombre normal). Avec l'âge, le nombre et l'activité des mélanocytes tend à diminuer, ce qui se remarque par le grisonnement des cheveux et des poils. Les mélanocytes sont reconnus par l'anticorps dirigé contre la protéine S100 et sont moins réactifs avec l'anticorps HMB45.

3. Cellules de Langerhans

Identifiées dès 1868, les cellules de Langerhans constituent 2 à 7 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont issues de précurseurs

hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, peau, annexes et muqueuses malpighiennes. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi, et plus rarement au niveau de la basale. Leur densité est de 400 à 800 cellules/mm². Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire. Leur fonction immunitaire repose sur leur aptitude à capter les antigènes exogènes, leur mobilité et leur faculté à modifier et à présenter ces antigènes en association avec les molécules du complexe d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires. Les cellules de Langerhans possèdent un noyau réniforme et de longs prolongements dendritiques qui s'étendent entre les kératinocytes en l'absence de complexe de jonction. En microscopie électronique, on observe au niveau de leur cytoplasme des organites cytoplasmiques discoïdes spécifiques appelés granules de Birbeck dont la fonction reste mal connue. En immunohistochimie, les cellules de Langerhans sont immunoréactives vis-à-vis de l'anticorps dirigé contre la protéine S100 et expriment le CD1a.

4. Cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme. Elles seraient dérivées des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles sont ubiquitaires mais irrégulièrement réparties, particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, des plantes et de la pulpe des doigts. On les retrouve également autour des orifices pilosébacés, dans la matrice unguéale, et au niveau des muqueuses buccales. Ces cellules sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule tactile ou de Merkel). Leurs fonctions sont encore largement méconnues. Elles jouent un rôle dans le tact en tant que mécanorécepteurs et auraient un rôle inducteur et trophique pendant la vie embryonnaire.

Les cellules de Merkel ne sont pas reconnaissables en microscopie optique standard, mais sont caractéristiques en microscopie électronique. Elles sont ovales, à grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique, et contiennent des filaments de cytokératine. On observe des granules neurosécrétoires à proximité du pôle basal qui est en contact avec une terminaison nerveuse (disque de Merkel). Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes [3]. Certains de ces prolongements forment des épines (ou microvillosités) qui s'enfoncent dans le cytoplasme des kératinocytes de voisinage. Ces prolongements serviraient de récepteurs sensibles aux moindres déformations de l'épiderme. Les cellules de Merkel sont immunoréactives avec les marqueurs des cellules nerveuses et les marqueurs épithéliaux.

B. Jonction dermo-épidermique

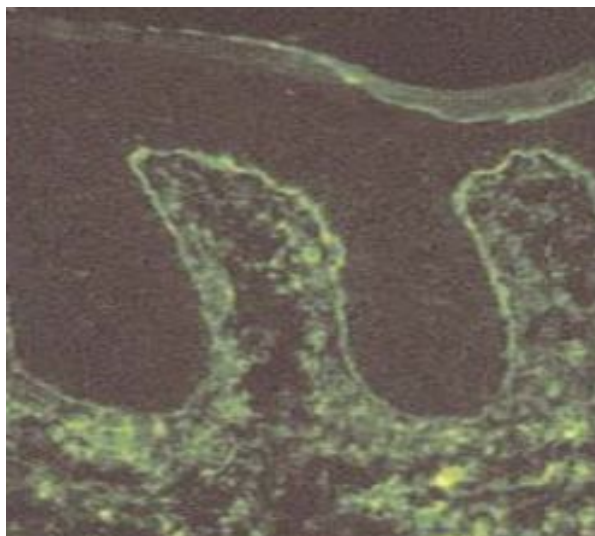


Figure 3. Les molécules de la jonction dermo-épidermique impliquées dans les pathologies bulleuses (marquage en immunofluorescence).

Sur les coupes histologiques, la zone de jonction dermo-épidermique apparaît sous la forme d'une ligne ondulée au niveau de la membrane basale qui assure l'adhérence et les échanges métaboliques dermo-épidermiques [4]. Elle est traversée par les annexes de l'épiderme qui sont situées plus profondément.

Les techniques histochimiques montrent qu'elle est constituée de deux sortes de formations d'origine dermique : d'une part des fibres de réticuline agencées en réseau, et d'autre part des muco-polysaccharides (figure 3).

C. Derme

Il dérive d'un feuillet embryonnaire différent de celui de l'épiderme, le mésoderme. C'est un tissu conjonctivo-élastique aux fonctions différentes de celles de l'épiderme mais essentielles : fonction de soutien : il est le support de l'épiderme et donne à la peau sa « consistance » ; fonction métabolique (et nutritionnelle) : il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques ; fonction de défense : il contient des cellules (mastocytes et macrophages) qui ont un rôle immunitaire ; fonction de réparation : rôle important dans la cicatrisation ; fonction sensorielle : il contient les fibres nerveuses et les récepteurs sensoriels ; enfin, il contient les annexes : poils, glandes sébacées et sudoripares.

L'épaisseur du derme varie en fonction de l'âge (augmentation au cours de l'enfance et de l'adolescence, puis stabilisation et diminution après 50 ans), et de la topographie : le derme du dos est plus épais que celui des membres.

1. Différentes parties

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale, bien visible sur la coloration du PAS qui limite par ses ondulations des papilles dermiques. Cette structure permet d'augmenter considérablement la surface d'échanges

épiderme-derme et de s'adapter aux étirements ; la présence de replis dermo-épidermiques (à l'origine du réseau microdépressionnaire de surface) compense ainsi le peu d'élasticité de l'épiderme [5]. Le derme est ainsi divisé en deux parties : en surface le derme papillaire et en profondeur le derme réticulaire qui représente les quatre cinquièmes du derme. La limite derme papillaire-derme réticulaire n'est pas toujours visible au microscope, ce qui peut gêner l'évaluation du degré d'infiltration d'un processus tumoral comme le mélanome.

2. Structures histologiques

a. Cellules

Les fibroblastes, cellules fusiformes dont le rôle est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire. Les cellules migratrices, impliquées dans les mécanismes de défense : leucocytes, mastocytes, macrophages.

b. Matrice extracellulaire

Elle est composée de fibres baignant dans la substance fondamentale.

Les fibres sont de type collagène ou élastique. Le rôle essentiel du collagène est d'absorber les forces de tension. Il en existe 19 types, mais dans le derme, les types I (fibres de collagène) et III (fibres de réticuline) sont prédominants. Les fibres élastiques, mises en évidence par la coloration de l'orcéine, s'organisent en réseau. Elles sont composées d'une protéine, l'élastine, qui possède une résistance physique exceptionnelle : elle peut s'allonger ou se rétrécir.

La substance fondamentale est formée d'eau (20 à 40 % de l'eau totale du corps), de sels minéraux et de macromolécules : glycosaminoglycanes et glycoprotéines de structure.

Au total, le derme papillaire est formé de fibres de réticuline et de fibres élastiques lâches et fines disposées verticalement par rapport à la surface cutanée et baignant dans une substance fondamentale abondante. Une couche de derme papillaire se prolonge en profondeur autour des annexes. Le derme réticulaire est un tissu conjonctif plus dense dont les fibres sont disposées horizontalement.

D. Hypoderme

Il est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons entre les lobules adipeux. Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os. Elles servent de passage aux vaisseaux et aux nerfs. Les lobules sont remplis de cellules adipeuses (figure 4).

Les fonctions de l'hypoderme sont nombreuses :

- fonction métabolique : le tissu adipeux est la plus grande réserve d'énergie de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides et de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol ;
- fonction plastique : il modèle la silhouette ;
- fonction mécanique : il amortit les chocs ;
- fonction de thermorégulation : la graisse est isolante.

La distribution du tissu adipeux est différente chez l'homme (prédominance dans la partie haute du corps : répartition androïde) et chez la femme (prédominance dans la partie inférieure, sous-ombilicale : répartition gynoïde). La cellulite, qui touche préférentiellement les femmes, est liée à une anomalie de la circulation capillaire et des fibres conjonctives de l'hypoderme. L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos des mains et des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille. Il est absent sous les ongles.

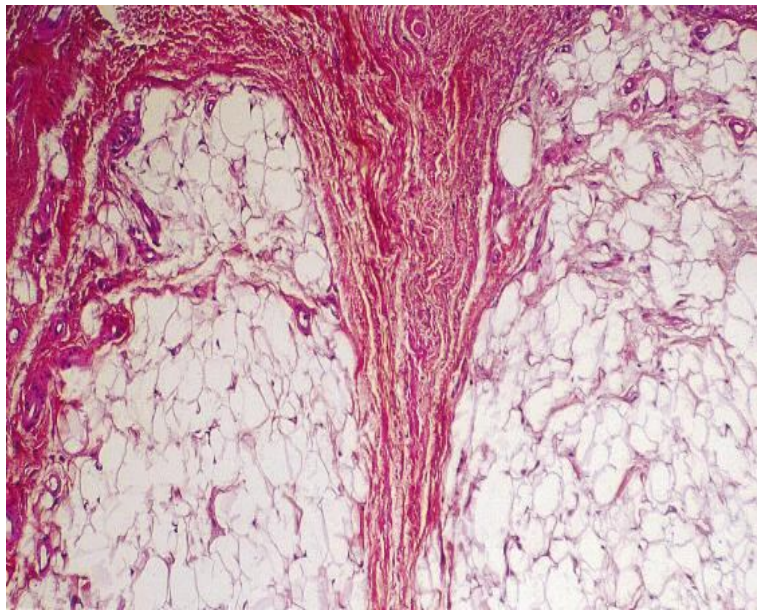


Figure 4. L'hypoderme est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux (HES $\times$ 100).

E. Vascularisation de la peau

1. Circulation artérielle

L'apport de sang artériel provient des artères sous-cutanées qui cheminent en profondeur parallèlement à la surface cutanée et envoient des collatérales dans les septa de l'hypoderme. Au niveau de la jonction dermo-hypodermique,

ces artères s'entrelacent et forment le plexus profond. De ce plexus partent des artérioles plus fines (3 à 4 mm) qui montent dans le derme réticulaire et forment, à la jonction des dermes réticulaire et papillaire, le plexus superficiel. De ce dernier naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. L'épiderme n'est pas vascularisé.

2. Circulation veineuse et lymphatique

La circulation veineuse est parallèle à la circulation artérielle : capillaires papillaires, plexus superficiel, plexus profond, veines sous-cutanées. Le réseau lymphatique est superposable au réseau artério-veineux.

3. Anastomoses

Elles permettent de court-circuiter une partie du réseau vasculaire. Au niveau de la peau existent des anastomoses précapillaires (entre artérioles précapillaires et veinules post-capillaires) et artério-veineuses au niveau du derme. Celles-ci, entourées de fibres nerveuses et musculaires lisses, forment le glomus de Masson. Quand les fibres musculaires sont relâchées, le glomus s'ouvre, permettant un retour rapide du sang.

4. Régulation du débit sanguin

Elle est assurée de façon directe par le système nerveux sympathique (dont la stimulation entraîne une vasoconstriction), et de façon indirecte par différents stimuli : mécanique (le grattage), physique (la température) ou chimique (la pression partielle en oxygène, en gaz carbonique ou le pH).

F. Innervation

1. Innervation sensitive

Elle est formée d'un réseau dermique de fibres nerveuses et de récepteurs. Les récepteurs sont sensibles aux stimulations mécaniques, thermiques ou douloureuses, qui sont traduites en signal nerveux informatif. Les fibres nerveuses transmettent cette information au centre nerveux situé dans l'aire sensitive du cortex cérébral qui la transforme en perception. Les fibres nerveuses forment deux plexus : le plexus dermique profond à la jonction dermo-hypodermique et le plexus superficiel à la jonction du derme papillaire et réticulaire. Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels : libres en majorité, ou encapsulés (corpuscules spécialisés, mécanorécepteurs ou thermorécepteurs). Les corpuscules les plus connus sont les corpuscules de Meissner, situés dans les papilles dermiques des zones sensibles à la friction (plantes, paumes, peau glabre, lèvres et organes génitaux), et les corpuscules de Pacini (figure 5), stimulés par de fortes pressions, situés dans le derme profond, particulièrement au niveau des doigts, du pénis et du clitoris.

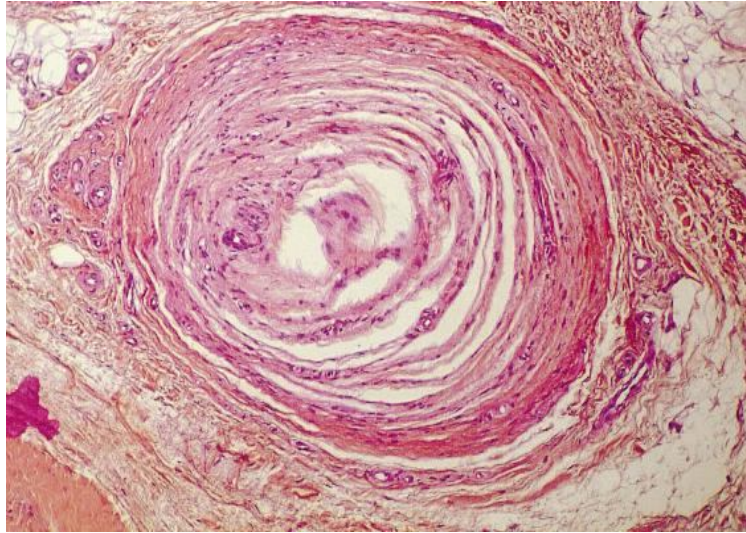


Figure 5. Corpuscule de Pacini situé dans le derme profond de la pulpe des doigts (HES $\times 400$).

2. Innervation végétative

Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensibles. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins.

G. Annexes cutanées

1. Glandes sudoripares

Les glandes eccrines sont très nombreuses (100 à 200/cm²) et ubiquitaires (sauf au niveau du lit de l'ongle et des lèvres). Elles apparaissent au troisième mois de la vie foetale et sont fonctionnelles dès la naissance. Elles produisent la plus grande partie de la sécrétion sudorale sous forme d'une sueur limpide. Les glandes apocrines sont localisées sous les aisselles et dans les régions génitales, mais aussi au niveau du visage (sous l'œil, autour de l'oreille), autour de l'aréole du sein et autour du nombril. Associées au follicule pileux, elles se forment entre les 15^{ème} et 20^{ème} semaines de vie embryonnaire et sont fonctionnelles à la

puberté. Elles sécrètent de façon intermittente une sueur visqueuse utilisée chez les animaux comme moyen de reconnaissance.

Les glandes eccrines sont des glandes exocrines tubulaires de 5 mm de long. Leur partie profonde pelotonnée (glomérule) est située au niveau du derme profond ou à la limite dermo-hypodermique. Elle est composée d'une glande sécrétrice reliée au canal excréteur par une zone dilatée (l'ampoule de Loewenthal). La glande est revêtue de trois types de cellules : les cellules claires (riches en glycogène), les cellules sombres (riches en ribosomes), et en périphérie les cellules myoépithéliales contractiles qui assurent l'évacuation de la sueur. Le canal excréteur traverse en ligne droite l'ensemble du derme jusqu'à l'épiderme ; il est bordé de deux rangées de cellules cubiques reposant sur une membrane basale. Sa partie terminale intra-épidermique est hélicoïdale, bordée de cellules ressemblant aux kératinocytes [6]. Elle s'ouvre à la surface par un pore. Pour cette raison les tumeurs eccrines bénignes intra-épidermiques sont appelées poromes.

Plus volumineuses, les glandes apocrines sont localisées dans le derme profond. Leur structure est semblable à celle des glandes eccrines. Le glomérule est composé de cellules sécrétoires renfermant des grains PAS positif et de cellules myoépithéliales. Le canal excréteur est large et débouche dans le follicule pileux.

Au niveau palmoplantaire, les glandes eccrines sont très abondantes et ont un contrôle adrénergique, alors que dans le reste du corps elles sont en majorité sous contrôle cholinergique. Les glandes apocrines sont plus petites mais plus nombreuses chez la femme que chez l'homme ; leur sécrétion est sous contrôle adrénergique. Le nombre et l'activité des glandes sudorales diminuent avec l'âge.

2. Glandes sébacées

Elles ont une origine ectodermique et sont localisées dans le derme moyen. Leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées, sauf au niveau de régions spécialisées (aréole du sein, gland pénien, gland clitoridien, lèvres), où elles s'abouchent directement à la surface cutanée. Elles sont responsables de la production du sébum.

Les glandes sébacées (figure 6) sont formées d'un ou plusieurs acini sécrétoires et d'un court canal s'abouchant dans l'infundibulum pileux. L'acinus sébacé comporte en périphérie une assise de cellules germinatives se divisant activement. Ces cellules se différencient en progressant vers le centre et accumulent des lipides cytoplasmiques sous forme de grosses vacuoles. Le noyau devient progressivement picnotique. Ces cellules vont être éliminées (sécrétion holocrine) pour former le sébum par un court canal sébacé. Ces glandes sébacées ne sont pratiquement pas innervées mais sont abondamment irriguées, ce qui favorise leur contrôle hormonal. La couche fertile est très sensible aux stimulations par les androgènes.

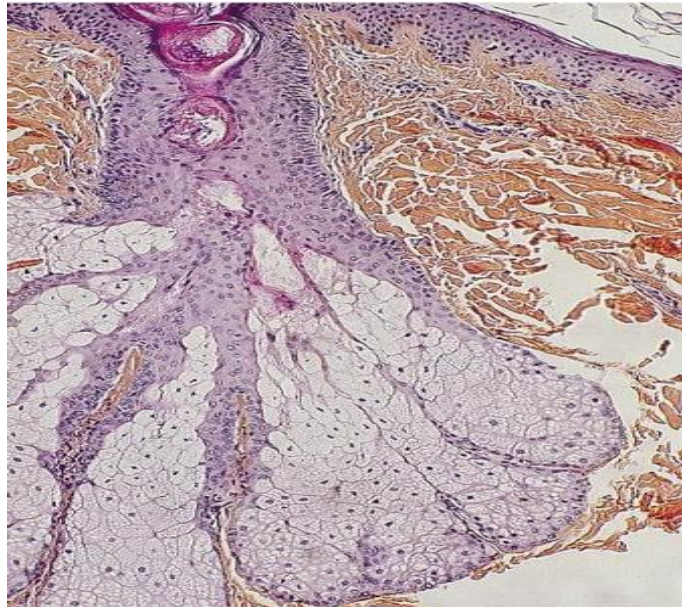


Figure 6. Glande sébacée et orifice pilosébacé (HES × 100).

La taille et la densité des glandes sébacées varient en fonction de leur localisation cutanée. Plus grandes et plus nombreuses sur le front et le visage, elles sont énormes, multilobées sur les ailes du nez, le menton, et portent alors le nom de follicules sébacés. Ceux-ci sont dotés d'un large canal et d'un poil très petit, invisible. Ce sont les glandes sébacées génératrices d'acné.

Chez le fœtus, les glandes sébacées entrent en activité au quatrième mois du développement embryonnaire et produisent le vernix caseosa. L'activité sécrétoire sébacée diminue à la naissance jusqu'à l'âge de 8 ou 9 ans, puis repart pour atteindre son maximum à la puberté. Avec l'âge, les glandes sébacées augmentent en taille mais leur activité sécrétoire diminue.

3. Follicule pileux

Les poils sont des structures kératinisées propres aux mammifères. Leur couleur, leur taille et leur répartition sont variables en fonction de la race, de l'âge, du sexe et de la région du corps. Seules les paumes, les plantes et les

dermo-muqueuses buccales et génitales en sont dépourvues. Les follicules pileux (figure 7) sont d'origine ectodermique et se développent à partir de la huitième semaine de la vie intra-utérine, pour former chez le nouveau-né un fin duvet appelé lanugo. Chez l'homme, les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique, et accessoirement un rôle de protection thermique.

Les poils présentent une partie visible, ou tige, en continuité avec la racine du poil enfoncée obliquement dans la peau. Cette racine est logée dans un sac cylindrique, le follicule pileux. La partie inférieure renflée du follicule pileux constitue le bulbe. La morphologie du follicule et du bulbe détermine le type de poils produit (raide ou frisé). La base du bulbe est déprimée par une structure mésenchymateuse très vascularisée et innervée, la papille. En regard de la papille, dans le bulbe, se trouve la zone de division cellulaire active appelée matrice. Elle contient des mélanocytes responsables du transfert de pigment aux cellules du poil. Les cellules issues de la matrice sont progressivement repoussées vers le haut et se kératinisent pour former la racine puis la tige du poil. À l'extérieur de la racine, se situent deux gaines épithéliales : interne et externe. La gaine épithéliale externe est en continuité avec l'épiderme et repose sur une lame basale épaisse. La gaine épithéliale interne accompagne la racine du poil jusqu'à la zone d'abouchement de la glande sébacée, puis desquame dans le canal pileux (infundibulum) laissant libre la tige pileuse. La tige du poil possède trois couches de cellules kératinisées : la cuticule, la corticale et la moelle. La cuticule, externe, est formée de cellules aplaties, superposées à la manière des tuiles d'un toit. La corticale est constituée de cellules fusiformes scellées les unes aux autres, kératinisées et pigmentées [7]. La kératine pileuse, organisée selon l'axe longitudinal du poil, est une kératine dure, compacte et

résistante. La moelle centrale est constituée de une à deux rangées de cellules qui dégénèrent pour laisser place à de larges vacuoles remplies d'air et de pigments. Cette moelle fait défaut dans les poils duveteux et dans le lanugo.

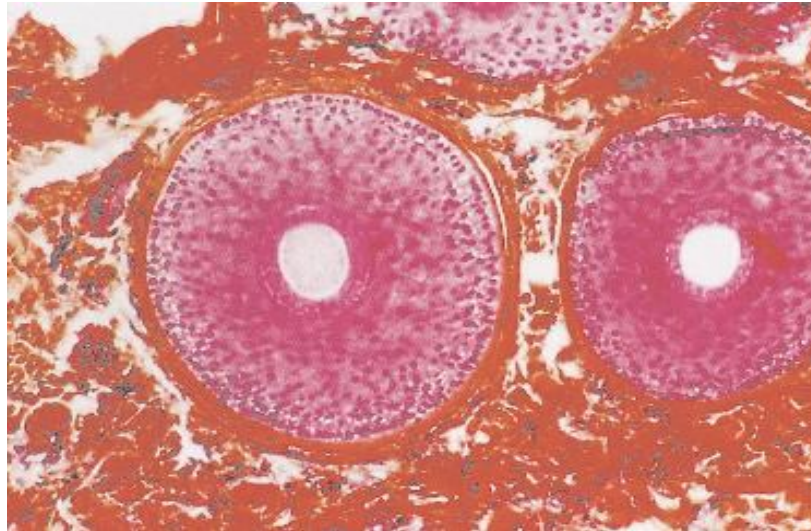


Figure 7. Section transversale d'un follicule pileux (HES $\times$ 100).

Le muscle arrecteur du poil est rattaché au follicule pileux. Ce muscle lisse est innervé par le système nerveux sympathique. Sa contraction, induite par le froid ou la peur, entraîne le redressement du poil : phénomène de la « chair de poule ».

Chaque follicule pileux passe par des cycles de croissance et de repos. Pendant la phase de croissance (phase anagène), les follicules s'enfoncent profondément dans le derme ou l'hypoderme (cheveux). L'activité mitotique de la matrice permet la croissance du poil de quelques dixièmes de millimètre par jour. La phase catagène est une phase de transition où l'activité mitotique et l'activité mélanocytaire cessent. Le bulbe remonte dans le derme et quitte la papille à laquelle il reste relié par un cordon formé par la gaine épithéliale externe. Pendant la phase de repos (phase télogène), les follicules sont

dépourvus de papille dermique. Le bulbe continue lentement son ascension jusqu'à ce qu'il atteigne l'infundibulum pileaire qui détermine la chute spontanée du poil. En même temps, un nouveau bourgeon pileaire apparaît et vient au contact de la papille dermique restée au-dessous, permettant la formation d'une nouvelle tige pileaire.

Au niveau du cuir chevelu, la phase anagène dure de 2 à 6 ans. La phase catagène dure de 2 à 3 semaines et le cheveu mort (phase télogène) reste en place 3 mois. Les poils corporels et les cils ont une phase de croissance assez brève et une phase de repos plus longue, ce qui empêche une croissance inappropriée. La croissance du poil et du cheveu est sous la dépendance de facteurs exogènes (nutritifs, thérapeutiques) et endogènes (génétiques et hormonaux). Certaines structures pileaires (barbe, moustache, poils génitaux, axillaires, abdominaux et thoraciques) sont sensibles aux hormones stéroïdes.

4. Ongles

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée (phanère), située à la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. L'ongle a une origine ectodermique et se met en place entre la fin du troisième mois et du cinquième mois de la vie embryonnaire. Il se présente comme une plaque dure, translucide, rectangulaire, épousant la forme du doigt. Sa surface est lisse, brillante, avec de légères stries longitudinales qui s'accroissent avec l'âge. Sa face inférieure comporte des stries profondes, ancrées dans les sillons du lit de l'ongle sous-jacent.

Sur le plan morphologique, on distingue la racine (la matrice) qui constitue la zone fertile et représente un tiers de la longueur totale de l'ongle et le limbe (table de l'ongle), qui lui fait suite et repose sur le lit de l'ongle. L'ongle se

termine par un bord libre, distal, non adhérent aux tissus sous-jacents. La racine est insérée sous la peau. Elle est recouverte par le repli sus-unguéal qui se prolonge par une zone kératinisée à la surface du limbe, l'éponychium. La croissance de l'ongle dépend du renouvellement des cellules de la zone profonde de la racine. L'épithélium matriciel se prolonge par une zone suprabasale constituée de six à dix couches de cellules épineuses qui se kératinisent pour former le limbe. Le limbe est fait de petites cellules kératinisées jointes les unes aux autres par des jonctions de type serré. La kératine du limbe est une α -kératine dure (onychine), riche en ponts disulfures latéraux. Le limbe repose sur le lit de l'ongle qui assure la production de kératines molles permettant l'adhésion et le glissement. À l'extrémité distale du lit de l'ongle, on trouve l'hyponychium, bourrelet kératinisé qui constitue une barrière physique empêchant la progression des agents pathogènes vers le lit de l'ongle. Le derme situé sous l'ongle est fixé au périoste de la phalange distale. Il contient de nombreuses anastomoses artério-veineuses et terminaisons nerveuses sensibles (figure 8).

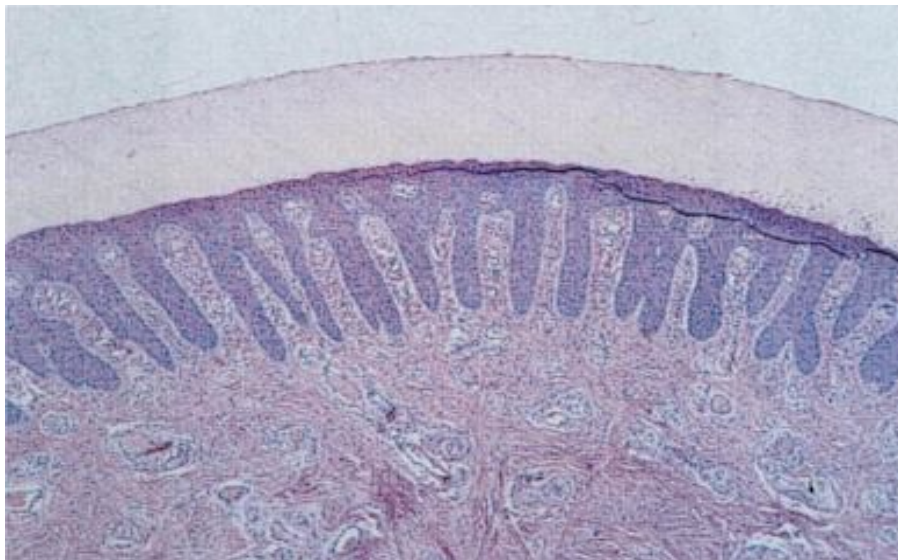


Figure 8. Coupe transversale au niveau du lit unguéal.

*Chimiothérapie
antivirale*

I. Les agents virulicides

Ce sont des produits qui altèrent directement les structures virales et donc l'infectiosité des virus. Certains peuvent agir à la phase extracellulaire, phase qui précède l'infection cellulaire. En application externe, de nombreux antiseptiques et désinfectants sont virulicides. Le glutaraldéhyde a une bonne activité virulicide, qui serait due à la dénaturation des protéines et des acides nucléiques [8]. Les dérivés chlorés, tels que l'eau de Javel et le Dakin, ainsi que certains dérivés iodés sont virulicides avec des temps de contact variés. En spermicide, les détergents ou surfactants, agents émulsifiants, dont le plus connu est le nonoxynol-9, ont été décevants. En effet, bien que détruisant efficacement le VIH et d'autres agents de maladies sexuellement transmissibles, il accroissait en fait le risque d'infections en amenuisant la paroi vaginale, et en entraînant des détachements de tissus épithéliaux lorsqu'il était utilisé comme lubrifiant.

II. Les agents virostatiques

Les antiviraux virostatiques inhibent réversiblement la multiplication virale. Par définition, ils agissent sur une population virale en multiplication. Cette activité est évaluée in vitro par la dose inhibitrice 50 %. L'inhibition de la multiplication virale doit s'effectuer sans altérer le fonctionnement cellulaire normal.

Rappelons que la multiplication virale est divisée en huit étapes :

- attachement du virus sur des récepteurs de la membrane cytoplasmique ;
- pénétration dans la cellule par endocytose ou par fusion ;
- décapsidation qui libère le génome viral ;

- réplication, où le génome viral prend la commande de la machinerie cellulaire dont il obtient la fabrication en série de copies multiples du génome viral, qui, dans le cas du VIH, est précédée d'une transcription inverse suivie d'une intégration dans l'ADN cellulaire ;
- transcription tardive ;
- traduction tardive ;
- auto-assemblage de ces copies qui reconstitue de nouveaux virus ;
- libération hors de la cellule de ces virus néoformés, prêts à infecter d'autres cellules.

Ces différentes étapes sont des cibles potentielles [9]. C'est à l'étape de synthèse du génome viral que le processus viral diverge le plus du fonctionnement cellulaire normal. Les modes de réplication des virus sont très divers, mais dans tous les cas les virus doivent en arriver à ARNm que la cellule va traduire en protéines [10]. C'est souvent grâce à l'utilisation de polymérases distinctes des polymérases cellulaires, que s'effectuent la reproduction du génome viral et/ou la synthèse d'ARNm viraux. Il s'agit par exemple : de l'ARN polymérase ARN dépendante (réplicase) des picornavirus ; de l'ADN polymérase ARN dépendante (transcriptase inverse) des rétrovirus, et des ADN polymérases de la plupart des virus à ADN, notamment les Herpesviridae.

Les antiviraux peuvent être classés selon leurs cibles, de l'attachement aux étapes finales de la multiplication virale, la plupart de ceux actuellement disponibles agissant sur les phases de transcription inverse, de réplication virale, d'assemblage des virus et enfin de libération des virus [11].

III. Mode d'action des antiviraux

A. Attachement et pénétration

L'attachement peut être inhibé par des constructions reproduisant le site d'attachement soit sur le versant cellulaire, soit sur le versant viral. Les polysulfates ont été évoqués dans le paragraphe précédent avec une utilisation en spermicide. Des améliorations des caractéristiques pharmacologiques de ces polysulfates sont indispensables, car ils sont très faiblement absorbés par voie orale, et leur activité anticoagulante rend incompatible l'administration intraveineuse.

Une nouvelle classe d'antiviraux, qui émergent depuis 5 ans, sont les inhibiteurs de l'entrée du VIH. Pour ce virus, l'étape d'attachement est intimement liée à la pénétration du virus : l'attachement de la gp 120 au récepteur CD4 [12] démasque le site de liaison au récepteur de chimiokines, CXCR4 ou CCR5 ; puis la liaison de gp120 avec ces récepteurs cellulaires entraîne des changements conformationnels indispensables à l'ancrage de l'extrémité aminoterminal de l'ectodomaine de gp 41 dans la membrane de la cellule cible ; enfin la formation d'une structure en « épingle à cheveux » de la gp 41 assure l'apposition et la fusion des membranes virales et cellulaires [13]. Chaque étape de l'entrée peut être inhibée. Le PRO-542 est une protéine hétérotétramérique, CD4-IgG2, qui associe neutralisation du VIH et longue demi-vie des immunoglobulines. Il inhibe l'interaction gp 120-CD4, et a montré en administration intraveineuse une réduction de la virémie de 0,7 log [14]. En raison de sa toxicité, l'AMD-3100, un bicyclame qui inhibe l'activation de CXCR4 par son ligand naturel SDF-1, a été récemment abandonné, mais d'autres bicyclames sont en cours d'étude [11]. Différents types de molécules

peuvent inhiber l'interaction de la gp 120 avec CCR5 : des anticorps monoclonaux anti-CCR5 ; des dérivés de RANTES (le ligand naturel de CCR5) induisant l'endocytose du récepteur [15] ou des petites molécules organiques agissant par encombrement stérique. Dans cette catégorie, le SCH-C par voie orale et le TAK-779 (un dérivé d'ammonium quaternaire) en sous-cutané sont en phase une [16]. Le peptide T-20, actif à des concentrations nanomolaires, agit en liant l'ectodomaine de la gp 41, ce qui empêcherait la formation de la structure en épingle à cheveux, et inhiberait ainsi la fusion membranaire [17]. La réduction de la virémie étant de 1,5 log, la molécule est en phase trois d'évaluation clinique. Un autre peptide, T-1249, hybride dérivé des séquences de VIH-1, VIH-2 et SIV, est actif sur les variants résistants au T-20 obtenus in vitro. Bien qu'in vitro il soit plus efficace que le T-20, la réduction de la virémie en essai de phase une/deux est inférieure à 1,4 log [14].

B. Libération

L'amantadine et la rimantadine sont commercialisées pour le traitement préventif de la grippe A [18], alors qu'elles sont inactives sur le virus de la grippe B. Ces amines inhibent la pénétration du virus en augmentant le pH de la vacuole d'endocytose. Par ailleurs, elles interfèrent avec l'assemblage et la libération, par une action au niveau de la protéine M tapissant la face interne de l'enveloppe virale.

C. Décapsidation

L'inhibition de la décapsidation des rhinovirus est obtenue in vitro par fixation sur la capside virale de plusieurs produits comme les pyridazinamines, un dérivé de ces dérivés ayant montré une efficacité dans le traitement préventif du rhume [19]. Le pléconaril, qui s'intègre dans la capside des picornavirus,

aussi bien des rhinovirus que des entérovirus, prévient la réplication virale en inhibant l'attachement du virus à ses récepteurs cellulaires [20]. Il a été utilisé avec succès en usage compassionnel dans les méningo-encéphalites chroniques du sujet agammaglobulinémique, les infections aiguës et chroniques du greffé de moelle osseuse et du nouveau-né, à la dose de 5 mg/kg trois fois par jour pendant 7 à 10 jours par voie orale avec une bonne tolérance [21]. Il est en cours d'évaluation dans un protocole contre placebo dans le traitement des infections à entérovirus du nouveau-né.

D. Réplication

1. Inhibiteur de l'ADN polymérase

C'est sur la réplication qu'agissent la plupart des antiviraux utilisés en clinique, la majorité étant des inhibiteurs des ADN polymérases virales. Ces inhibiteurs sont : des analogues de substrat de l'enzyme dans le cas des nucléosides, ou des analogues de pyrophosphate ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les analogues nucléosidiques, très utilisés en clinique, ont le plus souvent des modifications du désoxyribose : modification de la molécule qui devient acyclique (aciclovir, ganciclovir, penciclovir), sur le carbone 3, adjonction d'un radical azide (zidovudine) ou perte du radical hydroxyle (ddC, ddI), remplacement du carbone 3 par un soufre (3TC), création d'une double liaison (D4T), modification de la nature du sucre (vidarabine), remplacement du sucre par un radical phosphonylé (HPMPC).

La plupart agissent sous forme triphosphatée. Par exemple, le ganciclovir est un analogue structural de la désoxyguanosine. Il est actif sur tous les herpès virus [22, 23] mais son mode d'action a été exploré essentiellement vis-à-vis du CMV [24]. In vitro, le GCVTP entraîne l'arrêt de la production de virus infectieux, alors que persiste une synthèse de fragments courts d'ADN qui s'accumulent sans être encapsidés. Le GCVTP rentre en compétition avec la dGTP au niveau de l'ADN polymérase du CMV. Comme le GCVTP possède l'équivalent d'un groupement 3'OH, il n'entraîne pas l'arrêt complet mais un ralentissement de la synthèse de la chaîne d'ADN viral. La mise en évidence de souche de CMV résistante au GCV dont la mutation ponctuelle est située dans le gène de l'ADN polymérase, implique que celle-ci est une cible élective de l'activité antivirale du ganciclovir [25].

Les nucléosides antiviraux inhibant la transcriptase inverse du VIH-1, dénommé « NRTI » sont largement utilisés, toujours en combinaison. Six NRTI sont actuellement commercialisés : l'AZT ; la ddI ; la ddC ; la d4T ; la 3TC et l'ABC. Le développement des molécules actives sur les virus résistants à certains de ces antiviraux est nécessaire. Ainsi, le ténofovir est un analogue nucléotidique actif sur des virus ayant des mutations de résistance à l'AZT, la ddI, la ddC, y compris les mutations dites de « résistance à de multiples molécules ».

L'activité antivirale du 3TC s'exerce non seulement sur le VIH, mais aussi sur l'ADN polymérase du VHB [26]. L'excellente biodisponibilité orale du 3TC et sa demi-vie plasmatique relativement longue autorisent un traitement en une prise quotidienne de 100 mg pour les hépatites B chroniques [27]. Il entraîne chez certains patients une mutation de résistance du gène de l'ADN polymérase

du VHB comme cela s'observe avec le VIH. L'adéfovir est en cours d'essai de phase III chez les patients dont l'infection à VHB résiste à la lamivudine [28]. D'autres nucléosides antiviraux sont actifs sur le VHB, mais toujours de façon temporaire : le FTC un analogue fluoré en 5 du 3TC, est en essai de phase II ; le famciclovir et le lobucavir dont le développement a été arrêté pour défaut d'efficacité clinique et toxicité respectivement. On espère beaucoup de plusieurs nucléosides lévogyres : le L-FMAU, L-dT, L-dC, L-dA, inactifs tels quels, qui sont activés dans la cellule en métabolite triphosphate [29, 30].

L'inhibition de l'ADN polymérase virale peut être effectuée directement, c'est-à-dire sans phosphorylation préalable. C'est le cas du foscarnet qui est un analogue de PPI. L'inhibition étant non compétitive, l'effet du foscarnet n'est pas modifié par la concentration de dNTP. Le foscarnet se fixe spécifiquement sur le site de liaison du pyrophosphate, ce qui prévient le clivage des dNTP en pyrophosphates et en désoxyribonucléoside 5'P [31]. Il inhibe l'ADN polymérase des virus herpès, celle du VIH ainsi que celle du VHB.

Une autre classe d'inhibiteurs des ADN polymérases virales, ceux-ci non nucléosidiques, interagissent non pas sur le site du substrat comme le font les NRTI, mais en bloquant de manière allostérique un site de liaison différent, appelé site de liaison aux NNRTI ou « poche ». Ces NNRTI inhibent très spécifiquement la transcriptase inverse de différents isolats de VIH-1, mais pas celle des VIH-2. L'intérêt vient du fait qu'ils inhibent la transcriptase inverse en synergie avec les NRTI. La première génération de NNRTI comprend la névirapine, l'éfavirenz, la délavirdine. Une deuxième génération de NNRTI est en cours de développement. Ainsi, la capravirine, dont la toxicité est à surveiller, est active sur les souches ayant certaines mutations de résistances aux NNRTI.

Enfin, les TMC-120 et TMC-125, actifs in vitro sur les souches résistantes à la névirapine et à l'éfavirenz ont montré, en essai de phase I une réduction de 1,5 log après 7 jours de monothérapie.

Les analogues nucléosidiques acycliques phosphonylés, ayant un groupement phosphonate, requièrent uniquement deux phosphorylations pour être activés, et ne dépendent pas d'une activation par une kinase virale. Les trois antiviraux, le cidofovir, le ténofovir et l'adéfovir, sont résistants à la déphosphorylation. Le cidofovir possède un spectre d'activité très large vis-à-vis d'un grand nombre de virus à ADN : Herpesviridae y compris lorsque les virus sont résistants par déficience en thymidine kinase, adénovirus, papovavirus, papillomavirus et poxvirus. Enfin, le cidofovir induit l'apoptose dans les cellules infectées par les papillomavirus humains, ce qui participe certainement à la régression des tumeurs associées à HPV, essentiellement bénignes [32].

2. Inhibiteurs de la ribonucléotide réductase

La ribonucléotide réductase est une enzyme clé de la synthèse de l'ADN viral, qui catalyse la transformation des ribonucléotides diphosphates en désoxyribonucléotides. Les HSV-1 et 2 codent pour leur propre RR, qui est biochimiquement et immunologiquement différente de l'enzyme cellulaire. La RR semble être importante pour la pathogénicité des HSV types 1 et 2 chez la souris [33]. Un hexapeptide BILD 1263 synthétique contenant la séquence en acides aminés de l'extrémité carboxy de la petite unité de la RR, inhibe sélectivement l'enzyme virale en prévenant l'association des deux sous-unités de la RR. Cette activité anti-herpétique se retrouve in vivo dans le modèle de la kératite oculaire murine [34].

3. Inhibiteurs de l'IMP déshydrogénase

Dans la famille des nucléosides, la ribavirine a un mode d'action à part, probablement complexe. Sa forme active est la forme monophosphate, RMP. Sa cible principale est l'IMP déshydrogénase, qui convertit l'IMP en xanthine MP, étape cruciale dans la synthèse de GTP et de dGTP [35]. L'inhibition de cette enzyme aboutirait à une déplétion du pool des GTP et des dGTP, et par conséquent de la synthèse de l'ADN et des ARN viraux. Ce mécanisme est en accord avec son large spectre antiviral in vitro, aussi bien contre les virus à ARN qu'à ADN [36]. Récemment, il a été démontré que la ribavirine triphosphate, elle, est incorporée par l'ARN polymérase dans l'ARN viral, cette activité antivirale de la ribavirine étant directement corrélée à son activité mutagène [37]. Elle est employée sous forme d'aérosol dans le traitement des formes graves de l'infection à virus respiratoire syncytial du nourrisson [38]. Par voie orale, elle constitue le traitement des infections chroniques à VHC en association avec l'interféron-alpha [39] même lorsque les patients sont co-infectés par le VIH [40], et des résultats encourageants ont été décrits pour le traitement de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo [41]. Par voie intraveineuse, son activité paraît établie dans le traitement des fièvres de Lassa et des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal [42].

4. Inhibiteurs de transcription

En présence d'inhibiteurs de SAH hydroxylase, le SAH s'accumule et inhibe une méthyltransférase qui assure la méthylation des ARNm viraux, méthylation indispensable à la formation de la coiffe en 5' de l'ARNm. De nombreux dérivés actifs in vitro existent et devraient être explorés, en particulier

vis-à-vis des poxvirus, chez lesquels la méthyltransférase impliquée est une enzyme spécifiquement virale [43]

5. Inhibiteurs de la traduction des ARNm viraux

a. Interféron alpha

L'interféron alpha est produit par les cellules infectées. Le spectre d'activité antivirale de l'interféron alpha [44] s'étend théoriquement à tous les virus, indépendamment de leur acide nucléique, ADN ou ARN. L'interféron reconnaît un récepteur membranaire spécifique, cette interaction aboutissant à la production par la cellule, entre autres, de 2-5 A synthétase qui active une ARNase cellulaire dégradant les ARNm viraux. Les interférons ont à la fois une activité antivirale et une activité immunostimulante sur les lymphocytes T. S'y ajoute une activité anti-fibrosante de grand intérêt dans le traitement des hépatites virales chroniques. Les interférons alpha sont utilisés en pratique pour le traitement des hépatites chroniques à VHC et à VHB avec, pour ce dernier, un taux de réponse complète qui n'est que de 30 % [27].

Très récemment, bien que l'étude ne soit pas randomisée, les résultats d'un traitement de 20 semaines suggèrent l'efficacité en aigu. En effet, un traitement précoce par l'interféron alfa-2b dans l'hépatite aiguë C avait réduit la charge virale jusqu'à l'indétectabilité chez tous les patients pendant un délai moyen de 2 semaines, sans toxicité [45].

L'efficacité clinique a été démontrée dans les condylomes acuminés associés aux papillomavirus [46] et par voie intranasale en prophylaxie des infections à rhinovirus dans plusieurs études [20], mais au prix d'irritation nasale et d'ulcération muqueuse.

b. Oligonucléotide antisens

Des oligodésoxynucléotides simple brin dont la séquence est complémentaire de l'ARN messager viral, appelés oligonucléotides antisens, inhibent la traduction in vitro avec une bonne spécificité.

Les obstacles à l'efficacité in vivo sont :

- l'instabilité de ces molécules, qui peut être réduite en introduisant des modifications chimiques ciblées sur la liaison phosphodiester et/ou sur le ribose en position 2'.
- la faible pénétration dans les cellules, améliorable par le couplage à des liposomes.
- l'accessibilité réduite de la séquence cible en raison des structures secondaires, cet obstacle étant difficile à surmonter.

Des progrès sur la composition chimique ont été faits, aboutissant à une amélioration notable des propriétés pharmacologiques, la deuxième génération d'oligonucléotides, les « oligonucléosides hybrides » définis par des substitutions du ribonucléoside avec maintien du pivot phosphorothioate, étant en train d'émerger. L'expérience des 5 dernières années a montré que certaines cibles de l'oligonucléotide sur l'ARN étaient meilleures pour prévoir une efficacité antivirale : les sites récepteurs et donneurs d'épissage, la coiffe en 5', la polyadénylation en 3', les sites de départ et de terminaison de la traduction et d'entrée du ribozyme. À ce jour, un seul oligonucléotide, le fomivirsén dirigé contre la région codante du gène très précoce 2 du cytomégalovirus, est utilisé dans le traitement des rétinites à CMV au cours du sida par voie locale, IV [47, 48]. On a déjà obtenu par l'utilisation d'oligonucléotide antisens une

inhibition de la réplication in vitro pour plusieurs virus : VIH [49], papillomavirus humain, HSV, mais très peu d'essais cliniques sont concluants.

c. Ribozymes

Les ribozymes sont des molécules d'ARN qui possèdent une activité RNAsique sur des séquences spécifiques d'ARN. Les obstacles théoriques à l'activité antivirale sont : la difficulté à l'introduction dans les cellules infectées, qui peut être franchie par couplage avec divers vecteurs, les structures secondaires de l'ARN viral cible restreignant le nombre de sites accessibles, un défaut de spécificité dans le ciblage du ribozyme.

6. Étapes finales de la multiplication virale

a. Inhibiteurs de la protéase virale

Les protéases existent chez un grand nombre de virus, et sont caractérisées par leur site catalytique. Ainsi, la protéase du VIH est une aspartyl protéase, ce qui signifie que le site catalytique comprend deux molécules d'acide aspartique. Elle est essentielle à la production de virus infectieux puisqu'elle clive le précurseur polypeptidique gag-pol et individualise dans pol, la protéase elle-même, la transcriptase inverse et l'intégrase, ceci conduisant à un assemblage de la particule. Des peptides synthétiques mimant le site de clivage du précurseur peuvent se loger dans le site actif de l'enzyme et l'inhiber, sans agir sur les protéases cellulaires. La structure des différents IP est proche. C'est pourquoi toute modification d'ensemble de la forme du site actif peut modifier l'activité de plusieurs inhibiteurs différents. Les IP inhibent très spécifiquement la protéase du VIH-1 et du VIH-2 avec un index thérapeutique élevé [50]. Malgré leur utilisation systématique en combinaison avec des NRTI et ou des NNRTI, de

nouvelles molécules doivent être élaborées pour contourner l'apparition de mutants résistants. Ainsi, le lopinavir, dont l'activité in vitro est 5 à 10 fois celle du ritonavir, a montré son efficacité chez des patients prétraités. Enfin, le tipranavir paraît prometteur, cette molécule étant active sur 95 des 105 souches cliniques présentant une résistance croisée à 4 IP [51].

Les protéases existent chez tous les herpès virus. Ce sont des sérines protéases dont le site actif contient la triade catalytique sérine-histidine-histidine. Actuellement, un criblage à la recherche de molécules inhibitrices des protéases des herpès virus a abouti à la description d'IP du cytomégalovirus. Pour celui-ci, certains peptides reproduisent le site de coupure. En raison de l'absence d'homologue connu des protéases des herpès virus dans les cellules humaines, un index thérapeutique correct est en passe d'être obtenu [52].

b. Inhibiteurs de glycosylation

Certains produits ont une activité anti-VIH in vitro sur la glycosylation des glycoprotéines d'enveloppe comme la catanospermine. Cependant sa toxicité rend son utilisation en thérapeutique peu probable.

c. Inhibiteurs de neuraminidase

La neuraminidase des virus influenza clive un acide sialique de résidus glycosylés, et libère ainsi les virus de la cellule infectée. L'inhibition de la neuraminidase par le zanamivir et l'oseltamivir conduit au blocage de la libération des particules virales de la cellule infectée. La grippe est une infection virale aiguë dans laquelle porte d'entrée et organe cible sont confondus. C'est pourquoi, le traitement doit être débuté le plus précocement après le début des symptômes, dans les 48 heures [53]. Son utilisation doit être encadrée chez les

patients sujets aux bronchospasmes. Le développement du zanamivir est freiné par son administration intranasale, inconvénient que n'a pas l'oseltamivir, administré par voie orale avec une efficacité équivalente [54].

Actuellement, plusieurs antiviraux inhibant la multiplication de virus variés sont disponibles et utilisables en clinique, que ce soit en traitement curatif ou préventif [55].

IV. Les principaux antiviraux prescrits en dermatologie

Les antiviraux constituent une classe thérapeutique toujours en pleine expansion. Malheureusement, en raison du caractère intracellulaire obligatoire du virus, les molécules disponibles sont en général virostatiques, incapables d'éradiquer les virus latents. Les traitements anti-HPV se sont élargis avec les modificateurs de la réponse immune. L'utilisation des trithérapies rendues possible par l'apparition de nouveaux antirétroviraux a transformé le pronostic du sida.

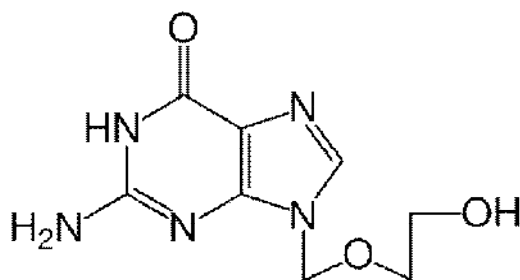
La mise en disposition de nouveaux vaccins pourrait modifier la prévalence/la morbidité de certaines dermatoses virales mais le recul est encore insuffisant.

A. Aciclovir et dérivés

1. Structure chimique

L'aciclovir, le penciclovir et le ganciclovir sont des analogues de la déoxyguanosine qui portent une chaîne acyclique au lieu d'un sucre. La molécule est donc aussi acide qu'un phénol. On peut en faire un sel sodique, pour augmenter sa solubilité dans l'eau (aciclovir sodium).

Le ganciclovir ressemble plus à la guanosine et est un meilleur substrat pour les enzymes virales et humaines, ce qui augmente son spectre d'action mais aussi sa toxicité. Le penciclovir est un analogue moins toxique du ganciclovir, où l'oxygène de la chaîne linéaire a été remplacé par un groupe méthylène isostérique. Le valaciclovir et le famciclovir sont des prodrogues de l'aciclovir et du penciclovir, respectivement.



Structure chimique de l'aciclovir.

2. Mécanisme d'action

Les produits diffusent dans les cellules et, pour l'aciclovir, le ganciclovir, le penciclovir, sont convertis en dérivés monophosphates. Cette conversion se fait spécifiquement par la thymidine kinase des virus herpès pour l'aciclovir et le penciclovir (ceci explique que leur action soit ciblée vis-à-vis des cellules infectées). Par contre la première phosphorylation du ganciclovir est réalisée par un autre enzyme homologue de la protéine kinase eucaryote et encodé par le gène UL97.

Les produits monophosphorylés sont ensuite convertis en dérivés triphosphates par des kinases cellulaires (pour l'aciclovir) ou virales (penciclovir, ganciclovir). Sous cette forme, ils sont incorporés dans l'ADN viral en croissance bloquant la poursuite de la formation de la chaîne (terminateur de chaîne) et piégeant la polymérase qui reste fixée sur l'ADN, le penciclovir est un

inhibiteur peu efficace de l'ADN polymérase, mais sa pharmacocinétique intracellulaire favorable compense cet effet en assurant un contact prolongé avec les virus.

3. Résistance

La résistance peut être constitutive ou inducible. Elle peut provenir d'une insuffisance de production de la kinase virale responsable de la première phosphorylation ou d'une mutation de la kinase ou de l'ADN polymérase, qui entraîne une diminution de l'affinité pour le médicament. Aujourd'hui, cette résistance est encore assez rare et se rencontre surtout chez les patients immunodéprimés, en raison de l'inoculum souvent très important.

4. Spectre d'activité

L'aciclovir et le famciclovir (une prodrogue du penciclovir) sont actifs sur les virus HSV et, dans une moindre mesure, VZV et le virus d'Epstein-barr, ils sont inactifs sur le cytomégalovirus. Le ganciclovir est actif sur tous ces virus et en outre sur le CMV et le virus de l'hépatite B.

Pour le valaciclovir, son activité, son mode d'action vis-à-vis du virus herpès, sa tolérance sont les mêmes que ceux de l'aciclovir.

5. Pharmacocinétique

L'absorption orale du ganciclovir et de l'aciclovir est faible (15 à 30 %) et saturable. La biodisponibilité de l'aciclovir peut être rendue de 3 à 5 fois supérieure lorsqu'il est administré, sous forme de sa prodrogue, le valaciclovir, qui régénère rapidement l'aciclovir dans l'organisme. Le penciclovir, dont la biodisponibilité est médiocre, n'est utilisé que sous forme de prodrogue (famciclovir), lui assurant une biodisponibilité voisine de 80%.

Par rapport à l'aciclovir, le penciclovir présente une durée d'action plus longue parce que ses formes phosphorylées ont une demi-vie cellulaire supérieure à celle des formes phosphorylées de l'aciclovir.

La distribution de ces médicaments dans l'organisme est large. En particulier, la concentration dans le liquide céphalorachidien atteint 50% de la concentration sérique.

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

6. Interactions médicamenteuses

La toxicité hématologique du ganciclovir est accrue par la coadministration d'azidothymidine.

7. Mode d'administration

L'administration d'aciclovir par voie locale, orale ou IV accélère la distribution du virus et la résolution des symptômes et raccourcit le temps de cicatrisation des lésions. L'administration locale d'aciclovir n'a pas d'effet sur les infections herpétiques chez les patients normaux. Il n'est pas non plus nécessaire d'appliquer une administration IV. L'administration rapide d'aciclovir par voie orale suffit à réduire la sévérité de ces formes légères d'infections herpétiques.

Le valaciclovir est une prodrogue utilisable uniquement par voie orale.

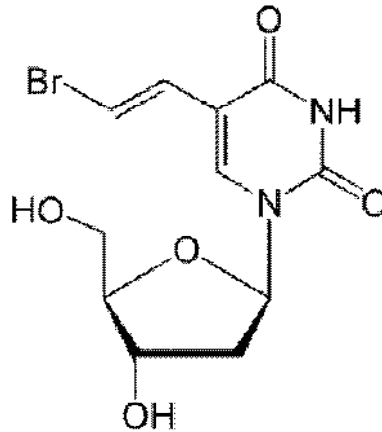
Le famciclovir peut être pris par voie orale sans tenir compte des repas.

Par voie systémique, le ganciclovir utilisé est dans la prise en charge d'infections à cytomégalovirus. Par voie locale, il est utilisé dans la prise en charge des kératites herpétiques.

B. Brivudine

1. Structure chimique

La brivudine est un analogue de l'uridine.



Structure chimique de la brivudine.

2. Mécanisme d'action

La brivudine est un antiviral analogue aux nucléosides, active contre le VZV, le HSV type 1, ainsi que d'autres membres de la famille des Herpesviridae.

Elle agit également sur l'ADN polymérase virale après mono- et diphosphorylation par la thymidine kinase virale.

3. Résistance

Les formes résistantes sont le plus souvent des virus ayant subi une mutation de leur thymidine kinase ou de leur ADN polymérase.

4. Spectre d'activité

La brivudine est très active sur le virus VZV. Il agit aussi agit sur le virus HSV de type 1 (mais n'a pas d'activité antivirale significative sur le type 2).

5. Pharmacocinétique

La brivudine est rapidement absorbée par voie orale mais n'a une biodisponibilité que de 30 % environ à cause d'un métabolisme de premier passage hépatique. Elle se distribue dans tous les tissus, tout en étant fortement liée aux protéines plasmatiques (plus de 95 %). La brivudine est métabolisée rapidement en bromovinyl uracile dépourvu d'activité, et ensuite en uracylacétique (élimination rénale). La demi-vie plasmatique terminale est d'environ 16 heures.

6. Interactions médicamenteuses

Il y a contre-indication absolue d'utilisation concomitante de brivudine avec le 5-FU ou d'autres 5-fluoropyrimidines telle que la flucytosine (antifongique). Cette interaction est potentiellement mortelle. Elle résulte de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par le métabolite principal de la brivudine (bromovinyl uracile), enzyme qui intervient dans le catabolisme des nucléosides naturels (thymidine par exemple) et des médicaments ayant une pyrimidine dans leur structure. Un intervalle de temps minimum de 4 semaines doit être observé avant tout traitement par les 5-fluoropyrimidines, et l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase, mesurée chez des patients qui ont reçu de la brivudine. En cas d'administration accidentelle de concomitante de brivudine et d'une 5-fluoropyrimidine, l'hospitalisation rapide est recommandée.

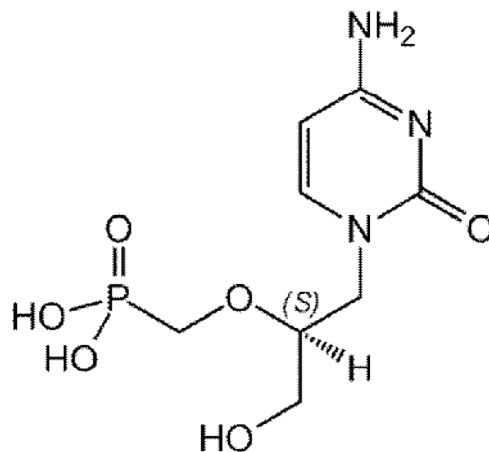
7. Mode d'administration

La brivudine est administré à l'organisme par voie orale.

C. Cidofovir

1. Structure chimique

Le cidofovir est un analogue non cyclique de la cytidine monophosphate, mais dans laquelle l'atome de phosphore est lié non pas à un oxygène (comme dans un nucléoside) mais à un carbone (ce qui en fait un phosphonate). Ce lien est chimiquement stable et résiste aux phosphatases.



Structure chimique du cidofovir.

2. Mécanisme d'action

Le cidofovir empêche la réplication du CMV par inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. Des données biochimiques confirment l'inhibition sélective de l'ADN-polymérase des HSV de type 1 et de type 2 et du CMV humain par le diphosphate de cidofovir, métabolite intracellulaire actif du cidofovir.

Le diphosphate de cidofovir inhibe ces polymérases virales à des concentrations qui sont 8 à 600 fois plus faibles que celles qui sont nécessaires pour inhiber les ADN-polymérases cellulaires humaines alpha, bêta et gamma.

L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral entraîne une réduction de la vitesse de synthèse de l'ADN viral.

Le cidofovir pénètre dans les cellules par un mécanisme d'endocytose. Il est phosphorylé en monophosphate de cidofovir et ensuite en diphosphate de cidofovir. Les effets antiviraux prolongés du cidofovir sont dus à la demi-vie de ses métabolites ; le diphosphate de cidofovir subsiste à l'intérieur des cellules avec une demi-vie de 17 à 65 heures et un dérivé phosphate-choline du cidofovir a une demi-vie de 87 heures.

3. Résistance

Les mutants sélectionnés au cidofovir possédaient une mutation au niveau du gène de l'ADN polymérase et présentaient une résistance croisée avec le ganciclovir, mais restaient sensibles au foscarnet.

4. Spectre d'activité

Le cidofovir présente une activité importante contre le cytomégalovirus. Les souches CMV résistants au ganciclovir peuvent être sensibles au cidofovir.

5. Pharmacocinétique

Le cidofovir a une très mauvaise biodisponibilité orale (en raison de son caractère polaire). Il est donc administré exclusivement par perfusion intraveineuse. Le cidofovir est éliminé principalement par voie rénale sous forme inchangée, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le cidofovir n'est pas métabolisé (hors sa transformation en dérivé triphosphate en relation avec son mode d'action). Aucun métabolite du cidofovir n'a été décelé dans le sérum ou les urines des patients.

6. Interactions médicamenteuses

Etant donné la coadministration de probénécide, il ya interaction avec la sécrétion tubulaire de nombreux médicaments (paracétamol, aciclovir, inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine, acide aminosalicylique, barbituriques, benzodiazépines, bumétadine, clofibrate, méthotrexate, famotidine, furosémide, AINS, théophylline et zidovudine), l'association avec la zidovudine est à proscrire si possible, ou sa dose être réduite de 50 % les jours d'administration de cidofovir.

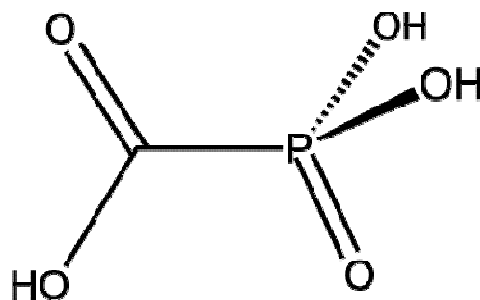
7. Mode d'administration

Le cidofovir n'est disponible actuellement que sous forme IV. Des cas cliniques ou de petites séries rapportent des cas de guérison de molluscum contagiosum [56], de verrues [57], d'herpès génital [58] et de condylomes résistant à plusieurs traitements [59], chez des malades immunodéprimés après un traitement local par des préparations de cidofovir à 1 ou 3 %.

D. Foscarnet

1. Structure chimique

Le foscarnet, ou acide phosphonoformique, est un analogue du pyrophosphate.



Structure chimique du foscarnet.

2. Mécanisme d'action

Le foscarnet est un analogue pyrophosphaté de l'acide phosphono-acétique. Il inhibe l'action de l'ADN polymérase virale en bloquant le site récepteur du pyrophosphate empêchant ainsi le lien diester entre l'enzyme et le substrat nucléosidique triphosphaté [60]. Ce mécanisme d'action ciblant directement l'ADN polymérase permet au foscarnet d'être actif sur des souches d'herpès virus résistant à l'aciclovir par déficience en thymidine kinase.

3. Résistance

Des virus herpès résistants au foscarnet ont été mis en évidence chez les patients atteints de sida, mais restent à ce jour des cas isolés. Ces souches restent sensibles à l'aciclovir. Inversement, le foscarnet est actif sur des souches résistantes aux analogues des nucléosides.

4. Spectre d'activité

Le foscarnet est actif sur tous les virus herpès (HSV, VZV, cytomégalo virus, EBV) et sur le VIH.

5. Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale du foscarnet est faible. L'administration se fera donc essentiellement par voie parentérale. Les concentrations plasmatiques sont cependant très variables.

L'élimination du foscarnet se fait par voie rénale, sous forme inchangée. Son élimination est biphasique : la demi-vie de la première phase est de 4 à 8 heures ; celle de la deuxième phase peut atteindre jusqu'à 90 heures et correspond à l'élimination de la fraction du médicament qui s'est liée aux os.

6. Interaction médicamenteuse

L'élimination du foscarnet peut être modifiée par les médicaments inhibant la sécrétion tubulaire rénale. L'administration de médicaments néphrotoxiques potentialise la toxicité rénale du foscarnet (aminosides, amphotéricine B, pentamidine IV).

L'administration concomitante de médicaments hypocalcémiants et de pentamidine accentue le risque d'hypocalcémie sous foscarnet (voir précautions d'emploi). Surveillance de la calcémie et supplémentation si nécessaire.

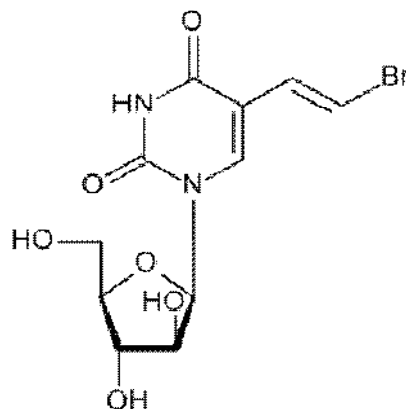
7. Mode d'administration

Le foscarnet doit être administré uniquement par voie IV dans une veine centrale, ou dans une veine périphérique. Le foscarnet ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide et/ou sans hydratation.

E. Sorivudine

1. Structure chimique

La sorivudine est un analogue de la thymidine où le méthyle est remplacé par un bromovinyle et dont le sucre présente un hydroxyle supplémentaire.



Structure chimique de la sorivudine.

2. Mécanisme d'action

La sorivudine inhibe l'ADN polymérase virale à des concentrations mille fois plus faibles que l'aciclovir en culture cellulaire, ce qui permettrait une posologie quotidienne du centième de celle de l'aciclovir, et de moins d'un dixième de la dose de valaciclovir ou de famciclovir [61]. Cependant, la toxicité de la sorivudine, en particulier lors de l'administration concomitante de 5-FU, a entraîné l'arrêt de son développement. En effet, la sorivudine inhibe la dihydropyrimidine déhydrogénase, qui est indispensable au métabolisme du 5-FU. Ainsi, des concentrations toxiques de 5-FU, obtenues après accumulation dans le plasma, ont été responsables du décès d'environ 30 patients au Japon. Des mutants de laboratoire résistants à la sorivudine ont été obtenus et portaient des mutations uniques, soit situées dans un site actif, soit entraînant un codon stop, dans le gène de la thymidine kinase [62].

3. Résistance

La résistance n'a pas encore été décrite en clinique, mais des souches intrinsèquement déficientes en thymidine kinase ont été décrites in vitro.

4. Spectre d'activité

La sorivudine est 1.000 fois plus active que l'aciclovir sur VZV. Elle est aussi active in vitro sur HSV-1 et le virus EBV mais pas sur HSV-2 ou le cytomégalovirus.

5. Pharmacocinétique

La sorivudine est bien absorbée par voie orale. Elle est liée à 95% aux protéines plasmatiques. Elle est éliminée par voie rénale (la demi-vie est d'environ 7 heures).

6. Interaction médicamenteuse

Chez l'animal, la sorivudine potentialise les effets toxiques du 5-FU et du cyclophosphamide.

7. Mode d'administration

La sorivudine est administré à l'organisme par voir orale.

F. Interférons

1. Structure chimique

Les interférons sont des molécules endogènes rattachées au groupe des cytokines. Ce sont des protéines produites par les cellules eucaryotes.

Les IFN- α et IFN- β sont produits par quasi-toutes les cellules en réponse à une infection virale ainsi qu'un grand nombre d'autres stimuli, incluant l'ARN bicaténaire, les bactéries, les protozoaires, les mycoplasmes, les polyanions, plusieurs composés organiques de faible poids moléculaire, et certaines cytokines et facteurs de croissance comme l'IL-1, IL-2, et le TNF- α . L'interféron gamma n'est produit que par les lymphocytes T et les lymphocytes NK en réponse à des stimuli antigéniques, des mitogènes, et certaines cytokines comme IL-2. Les interférons sont spécifiques d'espèce.

2. Mécanisme d'action

Une grande proportion de virus animaux est sensible à l'action antivirale des interférons, mais les virus à ADN sont dans l'ensemble moins sensibles. In vitro, l'activité des interférons se mesure en termes d'effets sur la croissance virale dans des lignées cellulaires sensibles.

Les interférons n'ont pas d'action antivirale directe mais provoquent la synthèse de protéines effectrices qui induisent l'état de résistance. Les interférons se lient à des récepteurs, et cette liaison entraîne l'activation de voies signalétiques (impliquant les intermédiaires JAK-STAT) et conduit à l'activation de facteurs de transcription qui se lient et activent une centaine de gènes. Ceci place la cellule dans une situation de résistance à l'infection virale, qui peut résulter, selon les cellules et les virus, en une inhibition de la pénétration virale, de la libération de son matériel génétique (déshabillage), de la synthèse de l'ARNm viral, ou, encore, l'assemblage et la libération du virus.

De nombreux virus sont capables d'échapper aux effets des interférons en bloquant les cascades signalétiques et la production des protéines correspondantes. Ceci explique pourquoi l'infection par certains génotypes particuliers ne répond pas au traitement.

Les actions antivirales et de stimulation de l'immunité des interférons sont fonctionnellement non redondantes. Les interférons stimulent l'expression des antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe I et les réponses cytotoxiques médiées par les lymphocytes T. Ils augmentent aussi l'expression de cytokines et de chémokines qui modulent les réponses de type cellules-T. Ils augmentent la production des lymphocytes NK, et la différenciation des cellules dendritiques et des lymphocytes Th1. L'IFN- α produit par les macrophages peut augmenter la phagocytose et l'action cytolytique de ces cellules. L'ensemble de ces effets contribue à l'action antivirale en modifiant la réponse immunitaire à l'infection.

3. Résistance

La résistance à l'interféron se voit surtout chez des patients atteints de l'hépatite C.

4. Spectre d'activité

Le spectre d'activité des interférons s'étend à tous les virus, indépendamment de leur acide nucléique, ARN ou ADN.

5. Pharmacocinétique

Dégradé par les enzymes digestives en raison de sa nature protéique, l'interféron s'administre par voie IM ou IV. Après administration intramusculaire, l'absorption 80 %. Les taux sériques sont en relation avec la dose, atteignent un maximum après 4 à 10 heures, revenant à la limite de détection après 18 à 36 heures. De faibles quantités d'interféron peuvent être détectées dans le LCR ou les sécrétions respiratoires, Il n'existe pas de relation simple entre concentration dans le sérum ou à un site donné et l'efficacité thérapeutique, car les étapes en cause sont complexes et les effets indirects comme discuté plus haute.

L'élimination est complexe : les interférons sont partiellement métabolisés au niveau du rein mais aussi du foie, du cœur, du muscle squelettique et du poumon. Un progrès important a été réalisé en modifiant la formulation des interférons par pégylation. Cette méthode consiste à lier des molécules de polyéthylène glycol aux protéines pour en diminuer l'absorption et la clairance, entraînant une augmentation de la demi-vie d'élimination (portée à 90 heures). L'insuffisance rénale modérée et la cirrhose ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques des interférons pégylés (l'insuffisance rénale grave exige cependant une réduction de dose). Pour ces raisons, les formes pégylées sont considérées aujourd'hui comme les formes de choix des interférons dans le traitement des maladies virales.

6. Interaction médicamenteuse

L'interféron réduit l'activité du cytochrome P450, ce qui peut conduire à des surcharges médicamenteuses (en théophylline, par exemple).

L'interféron augmente la toxicité médullaire d'autres médicaments (comme la zidovudine).

7. Mode d'administration

En thérapie systémique, IFN- α et IFN- γ sont le plus souvent administrés en IM. L'injection d'interférons dans le muscle, dans la veine ou sous la peau est généralement bien tolérée.



Indications des antiviraux

I. Aciclovir et dérivés

A. Herpès cutanéomuqueux

1. Herpès orofacial

a. Gingivostomatite herpétique

La forme typique de l'enfant réalise un tableau bruyant et fébrile à 39 °C, accompagnant une gingivostomatite touchant la partie antérieure de la cavité buccale : la muqueuse rouge, hémorragique est parsemée de multiples érosions aphtoïdes croûteuses touchant les lèvres (figure 9).



Figure 9. Gingivo-stomatite herpétique aiguë.

Traitement antiviral par voie générale doit être entrepris dès que le diagnostic clinique est évoqué. L'aciclovir, seul antiviral évalué dans cette indication, a fait la preuve de son efficacité. La voie orale est utilisée chaque fois que cela est possible. La posologie recommandée par voie orale est : 200 mg $\times$ 5 par jour. Chez l'enfant de moins de 6 ans, seule la suspension buvable est à

utiliser. La posologie est identique à celle de l'adulte chez l'enfant de plus de deux ans. La voie IV est utilisée chaque fois que l'intensité des lésions rend la voie orale impossible ($5 \text{ mg/kg} \times 3$ par jour). Chez l'enfant de plus de trois mois, la posologie peut être ajustée en fonction de la surface corporelle (250 mg/m^2 toutes les 8 heures). La durée du traitement recommandée est de 5 à 10 jours, cependant la durée optimale reste à déterminer.

b. Récurrences

Il siège avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre ou dans la bouche, la région nasale, le menton ou sur les joues. Le début est marqué par des signes fonctionnels : douleurs, prurit, sensation de cuisson, précédant la survenue d'une tache rouge plus ou moins œdémateuse, sur laquelle apparaissent des vésicules groupées en bouquets à contenu initialement clair, puis trouble, pouvant confluer pour former une phlyctène à contour polycyclique caractéristique, puis une ulcération qui se couvre de croûtes noirâtres. Ces lésions guérissent en 8 à 10 jours, laissant une macule érythémateuse persistante ou une cicatrice rarement indélébile.

Pour le traitement curatif, seul l'aciclovir par voie générale a été évalué dans cette indication ; les résultats cliniques ne sont pas concluants. Quelle que soit la posologie utilisée ($200 \text{ mg} \times 5/\text{jour}$ ou $400 \text{ mg} \times 5/\text{jour}$, cette dernière posologie n'étant pas précisée dans l'AMM) pendant 5 jours, la durée de la douleur et le délai de guérison n'ont pas été modifiés. Seule la durée de l'excrétion virale est diminuée, sans traduction clinique. Les autres antiviraux ne font pas l'objet de résultats publiés. Aucune recommandation appuyée sur un niveau de preuve suffisant ne peut être formulée en ce qui concerne la prescription de l'aciclovir, du famciclovir ou du valaciclovir.

Le traitement préventif par voie générale de l'herpès labial non induit par le soleil : l'aciclovir (400 mg $\times$ 2 par jour) est le seul antiviral évalué dans cette indication. Le rapport bénéfice/coût est modeste. Cependant, chez des sujets présentant plus de 6 récurrences par an, des essais cliniques ont montré un bénéfice sur le délai de survenue et le nombre de récurrences. Ainsi, son utilisation peut être envisagée lorsque les récurrences sont fréquentes et le retentissement socio-professionnel important. L'effet n'est que suspensif et la durée du traitement est indéterminée. Une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois

c. Herpès labial solaire

Bien que les médicaments antiviraux soient régulièrement utilisés pour la prévention de l'herpès solaire, les résultats actuellement disponibles sont décevants. Il n'y a pas d'AMM dans cette indication.

2. Herpès néonatal

L'herpès néonatal se manifeste sous la forme de trois tableaux cliniques de morbidité et de pronostic différents : un herpès localisé (peau, yeux, bouche) dans 40 % des cas, une méningo-encéphalite dans 45 % des cas, et une forme disséminée polyviscérale et septicémique dans 25 % des cas [63].

La dose recommandée d'aciclovir IV est de 60 mg/kg/j pendant 21 jours pour les formes neurologiques et disséminées, et de 14 jours pour les formes localisées [64]. Un traitement présomptif est proposé chez le nouveau-né qui présente une méningite ou une méningo-encéphalite d'allure virale, lorsque le père ou la mère ont des antécédents d'herpès génital ou cutanéomuqueux, avec une posologie recommandée pour le traitement curatif.

3. Herpès chez la femme enceinte

a. Primo-infection et infection initial non primaire

Lorsqu'elle survient pendant le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir à la dose de référence (200 mg $\times$ 5/j per os) est recommandé jusqu'à l'accouchement. Lorsqu'elle survient avant le dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir 200 mg $\times$ 5/j pendant 10 jours per os). Chez ces patientes, une étude a démontré l'intérêt de l'aciclovir (400 mg $\times$ 3/j per os) à partir de 36 SA jusqu'à l'accouchement. Ce traitement diminue le nombre de récurrences au moment du travail et le nombre de césariennes. L'aciclovir topique n'a pas d'intérêt au cours de la grossesse.

b. Récurrences

L'aciclovir répond aux mêmes objectifs et est utilisé selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse. à visée préventive, trois études ont montré une diminution, parfois significative, du nombre de césariennes pour récurrence chez les patientes ayant reçu un traitement préventif par aciclovir à partir de 36 SA. À ce jour, le jury ne recommande pas l'utilisation systématique de l'aciclovir pendant le dernier mois de la grossesse pour la prévention des récurrences lors de l'accouchement.

4. Formes particulières

a. Syndrome de Kaposi-Juliusberg

Le tableau clinique, d'emblée inquiétant, débute par une éruption de vésicules ombiliquées, groupées, puis d'extension progressive à une partie du corps, pouvant même se généraliser (figure 10), et cela dans un contexte fébrile

à 39 °C avec altération de l'état général, adénopathies et œdème facial. L'éruption devient pustuleuse et croûteuse, et ne sera pas confondue avec une impétiginisation de l'eczéma.



Figure 10. Atteinte maculopapuleuse du tronc dans le cadre d'une maladie de Kaposi.

Il doit être traité par aciclovir. L'aciclovir par voie IV a fait l'objet d'une AMM, il est utilisé chez l'enfant à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures.

b. Érythème polymorphe récidivant

Cette éruption débute 7 à 21 jours après la poussée d'herpès, et guérit en 1 à 4 semaines. L'éruption est constituée de maculopapules rouge foncé de 2 à 3 cm de diamètre prenant l'aspect en cocarde caractéristique sur les sites cutanés (mains, poignets, coudes, chevilles), et d'érosions ou ulcérations muqueuses très douloureuses (figure 11).

Le traitement par aciclovir ne prévient pas l'érythème polymorphe herpétique lorsqu'il est commencé alors que l'herpès cutanéomuqueux qui précède l'érythème polymorphe est déjà présent. Cependant, une étude contrôlée a montré qu'un traitement continu d'aciclovir, 400 mg $\times$ 2/j per os pendant 6 mois, pouvait prévenir les poussées d'érythème polymorphe dues à l'herpès. Bien qu'il n'y ait pas d'AMM dans cette indication, ce traitement continu peut être recommandé pour une durée indéterminée lorsque l'origine herpétique de l'érythème polymorphe est raisonnablement établie et lorsque la fréquence et/ou l'importance des poussées entraîne un gêne notable dans la vie socioprofessionnelle.



Figure 11. Érythème polymorphe. Cocardes atypiques en relief restant évocatrices d'érythème polymorphe mais avec seulement deux zones concentriques et/ou une bordure mal définie.

c. Herpès gladiatorum

L'herpès gladiatorum est un herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact (lutte, rugby). La transmission du virus se fait par contact cutané direct, exposant au risque d'herpès cutané ou de lésions érosives multiples aux sites de contact, pouvant s'accompagner de signes généraux parfois sévères.

Le traitement curatif des accès est envisageable par aciclovir per os, 200 mg $\times$ 5/j pendant 5 jours, lorsque les lésions cutanées atteignent une certaine importance ou des zones découvertes, bien qu'il n'ait jamais été évalué.

d. Herpès après intervention de relissage du visage

C'est une complication qui survient dans 5 à 7 % des cas, et dont l'évolution peut s'avérer sévère sur ce terrain momentanément débilité par la destruction de l'épiderme et du derme, entraînant une dépression immunitaire cutanée transitoire.

Le traitement peut faire appel au valaciclovir 500 mg $\times$ 2/j débuté la veille ou le jour de l'intervention et poursuivi pendant 14 jours, au famciclovir 125 mg $\times$ 2/j en l'absence d'antécédents herpétiques et 250 mg $\times$ 2/j s'il existe des antécédents herpétiques.

B. Varicelle

La phase d'incubation est de 14 jours en moyenne. Elle est suivie d'une phase d'invasion de 1 à 3 jours rarement symptomatique, mais qui peut se traduire par un fébricule et une sensation de malaise. Dans sa forme typique, l'éruption se caractérise par l'apparition de macules érythémateuses sur lesquelles vont apparaître des vésicules en « goutte de rosée » qui se troubleront dans un second temps et laisseront place à des lésions ombiliquées.

La taille des lésions varie entre 5 et 13 mm environ. L'éruption est prurigineuse. Il existe des micropolyadénopathies. Du 2^{ème} au 4^{ème} jour, ces lésions évoluent ensuite vers le stade de croûtes pour tomber 8 à 10 jours plus tard, laissant place à des cicatrices rosées (figure 12). Des cicatrices atrophiques pourront persister notamment en cas de surinfection cutanée [65, 66].



Figure 12. Varicelle surinfectée chez un jeune nourrisson.

Il n'y a pas d'indication pour un traitement curatif de la varicelle par l'aciclovir per os. Un traitement antiviral par l'aciclovir par voie IV est indiqué dans les cas suivants : immunodéprimé ; nouveau-né ; lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement ; formes graves chez l'enfant de moins de 1 an ; varicelle chez la femme enceinte dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement.

Les doses recommandées sont de 20 mg/kg toutes les 8 heures chez le nouveau-né, 15 mg/kg toutes les 8 heures chez la femme enceinte, 10 à 20 mg/kg toutes les 8 heures (soit 250 à 500 mg/mL toutes les 8 heures) chez

l'enfant immunodéprimé. La durée du traitement est habituellement de 8 à 10 jours.

En cas de varicelle survenant avant 24 SA, il y a un risque d'embryo-fœtopathie qui justifie une surveillance spécialisée par un centre de diagnostic anténatal.

En cas de varicelle au voisinage du terme, une hospitalisation est recommandée pour le traitement par l'aciclovir IV (20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 8 à 10 jours) et la mise en route éventuelle de mesures destinées à retarder l'accouchement.

C. Zona chez l'immunodéprimé

C'est une maladie provoquée par la résurgence du VZV, auparavant silencieux et caché dans les ganglions nerveux sensitifs à la suite d'une primo-infection. Il faut donc avoir eu la varicelle d'abord pour faire un zona. Le zona frappe une personne sur cinq à un moment ou un autre de sa vie.



Figure 13. Zona intercostal du nourrisson.

Elle débute par une éruption unilatérale de distribution métamérique et d'évolution cyclique. Cette éruption se manifeste d'abord par des macules érythémateuses, se transformant en 24 à 36 heures en vésicules plus ou moins confluentes (figure 13). Après dessiccation, des croûtes apparaissent qui tombent en 10 à 15 jours [67].

L'aciclovir par voie IV est recommandé à la dose de 500 mg/m² toutes les 8 heures chez l'enfant, pendant une durée minimale de 7 jours. La durée et la dose du traitement doivent être augmentées en cas de complications neurologiques centrales.

Chez le patient VIH+, l'utilisation de l'aciclovir de façon prolongée favorise l'apparition de résistance au traitement par déficit en TK. L'utilisation du famciclovir et du valaciclovir chez l'immunodéprimé n'a pas été évaluée.

D. Pityriasis rosé de Gibert

Le pityriasis rosé de Gibert est une entité clinique individualisée à la fin du XIX^e siècle, et dont la description n'a guère varié depuis. En pratique, c'est une dermatose aiguë bénigne qui guérit spontanément en quelques semaines. Bien la connaître permet de rassurer les patients et de leur éviter des investigations inutiles.

L'éruption est parfois précédée de quelques jours, voire accompagnée par une fébricule, un malaise, des céphalées, des arthralgies ou des signes digestifs. La fréquence de ces prodromes a été très diversement estimée, de 5 % [68, 69] à 25 % des cas [70], voire 60 % ou plus [71, 72].

Il existe deux types de lésions : les médaillons et les petites lésions. Les médaillons résulteraient d'une croissance centrifuge rapide. Ils forment des anneaux maculeux ou discrètement papuleux de 20 à 60 mm de diamètre, ovalaires ou arrondis, de teinte rosée à rouge. Une fine collerette desquamative borde leur versant interne. Leur centre, de teinte beige (figure 14), présente une surface couverte de plis parallèles très fins, mieux visibles lorsque l'on tend la peau entre deux doigts [73, 74]. Les petites lésions, mal limitées, ressemblent aux médaillons par leur couleur, leur relief et leur fine desquamation. Elles s'en distinguent par des dimensions largement inférieures, de 2 à 10 mm, et l'absence de caractère annulaire.



Figure 14. Le médaillon initial.

L'aciclovir est utilisé pour les infections herpétiques. Il y a des preuves limitées que l'aciclovir est utile dans le pityriasis rosé de Gibert et de plus il est bénéfique que si elle est prise au cours de la première semaine de l'État. Drago et coll. ont traité 87 patients atteints de PRG par l'aciclovir systémique (500 mg/m² toutes les 8 heures pendant 7 jours), ou par la vitamine C (5 × 100 mg par jour) [75]. Au 14^{ème} jour de traitement, une guérison complète est constatée chez 79%

des patients sous aciclovir contre 4% des patients sous placebo. Le délai moyen de guérison est de 18,5 jours sous aciclovir contre 37,9 jours sous placebo. Dans le groupe traité, on observe un meilleur résultat quand le traitement est initié avant le septième jour de l'éruption que lorsqu'il est commencé plus tard (guérison en 17,2 jours versus 19,2 jours). Au 7^{ème} jour de traitement, 28,6% des patients du groupe sous antiviral versus 4,5% ont moins de nouvelles lésions. Les conséquences pratiques de ces résultats cliniques significatifs restent mesurées, l'aciclovir pourrait néanmoins avoir un certain intérêt dans les formes très éruptives, prurigineuses ou particulièrement chroniques.

II. Brivudine

La brivudine fait l'objet d'autorisation d'utilisation dans de nombreux pays européens uniquement dans le zona à raison de 125 mg une fois par jour pendant 7 jours, son efficacité étant considérée comme équivalente voire légèrement supérieure à l'aciclovir per os à 800 mg 5 fois par jour, avec une meilleure compliance pour la brivudine compte tenu de la prise unique quotidienne [76]. Ces traitements doivent être débutés dans les 72 heures après le début de l'éruption. Dans le cadre du zona ophtalmique (figure 15), ce traitement peut être débuté dans les 7 jours qui suivent l'apparition de l'éruption.



Figure 15. Zona ophtalmique.

III. Cidofovir

A. Herpès chez l'immunodéprimé

Il résulte presque exclusivement d'une réactivation d'une infection HSV latente, réactivation particulièrement fréquente sur ce terrain, où elle revêt un tableau atypique sévère ou chronique. C'est en particulier le cas des patients greffés, chez qui l'incidence de la réactivation asymptomatique (excrétion virale) atteint 80 % des cas en l'absence d'une prophylaxie antivirale [77].

Le cidofovir peut être proposé, à la dose de 5 mg/kg en perfusion IV une fois par semaine. La toxicité rénale de ces drogues impose une surveillance attentive de la fonction rénale.

B. Molluscum contagiosum

Le MC est une tumeur cutanée bénigne d'origine virale décrite pour la première fois par Thomas Bateman en 1914. L'agent responsable est un membre de la famille Poxvirus.

Le MC est fréquemment retrouvé sur la région céphalique, le tronc, les membres inférieurs, les membres supérieurs, la zone génitale [78]. Les régions génitales sont plus fréquemment atteintes chez le patient séropositif pour le VIH [79]. La muqueuse buccale n'est pas épargnée [80].

La tumeur peut prendre un aspect de type « géant » (figure 16) [81], une forme tumorale [82], une forme furonculoïde [79] ou à type de folliculites [83]. L'immunodéficience sur lymphome [84, 85], sur chimiothérapie [86], après greffe de moelle [87] peut être responsable de la dissémination du MC.

Chez l'enfant greffé, la présence de MC est estimée à près de 7 % [88] et prend l'aspect de lésion verruqueuse ou papuleuse de plus de 1 cm de diamètre.



Figure 16. Molluscum contagiosum « géant ».

Pour certains auteurs, des résultats satisfaisants en application locale quotidienne cinq jours par semaine pendant près de huit semaines ou jusqu'à guérison totale. L'irritation locale semble être le seul effet secondaire néanmoins nécessaire pour évaluer l'efficacité de la molécule dont le passage systémique est négligeable sur peau saine [89, 90].

C. Condylomatose

Ce sont des masses charnues, roses ou rouge vif, molles à surface hérissée de petites verrucosités plus ou moins kératosiques. Les lésions peuvent être isolées ou confluentes et former des tumeurs de grande taille en « chou-fleur ». Sur les épithéliums kératinisés comme le fourreau de la verge, le pubis ou le périnée, les condylomes peuvent prendre l'aspect de verrues vulgaires, verruqueuses et kératosiques ou celui de kératoses séborrhéiques. Les HPV non oncogènes de types 6 et 11 sont isolés dans environ 90 % des condylomes acuminés (figure 17) [91].

La guérison clinique et virologique de condylomes du gland chez un enfant de trois ans par l'application de cidofovir en crème à 1 % selon un protocole simple de deux fois par jour, cinq jours consécutifs par semaine pendant deux semaines renouvelé à un mois et sans effet secondaire notable doit être confirmé par d'autres observation [92].



Figure 17. Condylome acuminé anal.

D. Nodule de l'orf

C'est une zoonose accidentellement transmises à l'homme à partir d'animaux malades, ovins, caprins ou bovins. Elle est due au parapoxvirus distincts et se manifeste principalement par des lésions nodulaires pseudo-tumorales des doigts.

Après une incubation de 5 à 7 jours, se développe une papule rouge ou bleutée, ferme qui augmente progressivement de taille pour former une volumineuse tumeur hémisphérique avec à son sommet une pustule hémorragique ou une bulle ombiliquée puis croûteuse au centre (figure 18). Le diamètre atteint habituellement 2 à 3 cm. La croûte est entourée d'un rebord blanchâtre ou violacé caractéristique, lui-même entouré par un anneau érythémateux.

Le cidofovir s'est montré très efficace dans le traitement topique de lésions de l'orf chez les patients immunodéprimés. Cette molécule a une action antivirale prolongée, qui permet une administration espacée. Cette particularité est attribuée à la longue demi-vie intracellulaire des métabolites de l'HPMPC qui atteint jusqu'à 48 heures [93]. Le cidofovir a une biodisponibilité orale très faible qui rend son administration parentérale obligatoire. Actuellement, des prodrogues de cidofovir ayant une meilleure pharmacocinétique orale sont en cours d'évaluation dans différents modèles in vitro et in vivo.



Figure 18. Lésions de l'orf.

IV. Foscarnet

A. Herpès chez l'immunodéprimé

Des cas de résistance à l'ACV sont observés dans 5 à 7 % des cas chez l'immunodéprimé, en particulier chez les patients infectés par le VIH traités au long cours pour des herpès chroniques. Le traitement alternatif de choix est le foscarnet, efficace à la dose de 60 mg/kg par 8 heures, dont le mode d'action et le mécanisme de résistance sont différents.

B. Infection à CMV chez l'immunodéprimé

Le cytomégalovirus est un virus à ADN enveloppe, membre de la famille des Herpesviridae, sous-famille beta. Le génome viral est un ADN double-brin linéaire de 240.000 paires de base, avec une capacité codante importante, pour au moins une centaine de protéines.

La transmission se fait essentiellement par voie aérienne. L'éruption n'a aucune spécificité clinique et est le plus souvent d'allure morbilliforme, maculeuse ou maculopapuleuse avec parfois une composante purpurique (figure 19). Elle est habituellement associée à une mononucléose sanguine. Des adénopathies et une splénomégalie sont possibles. Un exanthème survient dans 10 à 40 % des mononucléoses à CMV). En cas de traitement par aminopénicilline, cette éruption est beaucoup plus fréquente. Le diagnostic repose sur la virémie ou la présence des IgM spécifiques pour le CMV.



Figure 19. Mononucléose à cytomégalovirus du nourrisson.

Chez l'immunodéprimé, le foscarnet est indiqué. Le traitement de la rétinite à CMV avec le foscarnet implique l'administration IV de 60 mg/kg deux fois par jour pendant 3 semaines, en fonction de la réponse au traitement. Ce régime est suivi par un traitement d'entretien pour prévenir la récurrence de la maladie.

V. Sorivudine

Ce médicament est à l'étude pour le traitement des infections à VZV, tant chez les patients immunocompétents que les patients immunodéprimés (figure 20). Si l'aciclovir est l'antiviral le plus employé au cours de la varicelle, d'autres antiviraux semblent plus efficaces, la sorivudine. Cet antiviral a été utilisé avec succès au cours de rétinites graves de l'immunodéprimé [94].



Figure 20. Varicelle chez un enfant traité pour hémopathie maligne ; il existe des lésions d'âges différents, de poussées successives (de la macule à la lésion ombiliquée), prédominant au niveau du scalp.

La sorivudine aurait pu être un traitement alternatif au foscarnet [95], mais le développement de cette molécule a été interrompu en raison de sa toxicité.

VI. Interférons

A. Herpès cutanéomuqueux

Sur les récurrences d'herpès, une seule injection d'IFN α -2a par voie sous-cutanée à la dose de 6×10^6 UI permet une réduction très nette de la durée de l'épisode éruptif, mais ne modifie pas l'intervalle entre deux poussées. L'IFN β appliqué localement sous forme de gel à 10^5 UI/g réduit aussi la sévérité des lésions des herpès labial et génital.

B. Infections par le VZV

Avant l'utilisation de l'aciclovir, des essais cliniques ont démontré l'efficacité de l'IFN dans le traitement du zona et de la varicelle chez l'immunodéprimé ; en cas de résistance aux antiviraux, l'IFN α reste une molécule intéressante dans cette indication. Chez l'immunodéprimé, l'administration précoce pendant 1 semaine de 5×10^5 UI/kg/j, diminue les risques de généralisation cutanée et viscérale, accélère l'évolution de la lésion primaire et réduit la fréquence des névralgies post-zostérienne [96].

C. Condylomes génitaux

Le condylome acuminé géant, est une prolifération verruqueuse géante de la région anogénitale dont les risques évolutifs sont l'envahissement local et la transformation maligne. Le potentiel évolutif local agressif a conduit certains auteurs à l'inclure dans les carcinomes verruqueux. Initialement décrite sur la verge, la tumeur de Buschke-Löwenstein atteint plus rarement la vulve et la

région périanale. Elle est responsable de 5 à 24 % des carcinomes de la verge (figure 21).

Dans certaines études, les IFN recombinants ou naturels se sont montrés efficaces dans le traitement des condylomes génitaux par voie SC ou intra-lésionnelle [97]. Dans la série traitée pendant 1 an par l'IFN et par la chirurgie, la croissance des papillomes apparaît moins importante lors des six premiers mois que dans la série traitée seulement par la chirurgie. Cette différence n'est plus significative au bout de 1 an ; les doses administrées 2×10^6 U/m²/j, pendant une semaine et, ensuite, 3 fois par semaine pendant 12 mois sont moins importantes que dans d'autres essais précédents non contrôlés.



Figure 21. Condylomes acuminés du pli inguinal droit (couleur rouge liée à l'éosine).

VII. Autres agents antiviraux

Le n tivudine et le lobucavir sont des antiviraux indiqués dans le traitement des infections cutanées à HSV et à VZV [98, 99, 100].

Le formivirsen est indiqué dans les cas de rétinite à CMV, seulement utilisé en ophtalmologie, sera bientôt parmi les molécules utilisées en dermatologie.

*Contre-indications
et effets secondaires*

I. Contre-indications

A. Aciclovir et dérivés

1. Aciclovir

Le médicament Zovirax® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'aciclovir, ou à l'un des autres constituants du produit. En cas d'affection grave nécessitant un traitement maternel par voie générale, l'allaitement est à proscrire.

2. Valaciclovir

Le valaciclovir est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent ainsi que chez les personnes présentant une hypersensibilité à la molécule. Ainsi, le médicament devrait être administré uniquement si l'utilité thérapeutique justifie les risques pour le fœtus. De plus, l'aciclovir, le métabolite principal du valaciclovir, est excrété dans le lait maternel, toutefois, le valaciclovir lui-même n'a été décelé ni dans le sérum de la mère, ni dans le lait maternel et ni dans l'urine du nouveau-né

3. Famciclovir

Il est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité au famciclovir ou ayant une affection rénale. L'utilisation de cet antiviral pour les femmes enceintes ou en allaitement n'est pas encore établie.

4. Ganciclovir

Cet antiviral est contre-indiqué en cas de : hypersensibilité au ganciclovir ; un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $500/\text{mm}^3$; un taux de plaquettes inférieur à $25.000/\text{mm}^3$; chez la femme en âge de procréer, en

l'absence de moyens efficaces de contraception ; et chez les patients de sexe masculin sans moyen contraceptif pendant le traitement et les 90 jours suivants

B. Brivudine

La brivudine ne doit pas être utilisée en cas d'hypersensibilité à cette molécule ou à un autre de ses composants. Elle ne doit pas être prise en association avec les substances suivantes: 5-FU, la capécitabine, la floxuridine, le tégafur, d'autres 5-fluoropyrimidines (la flucytosine par exemple).

Entre un traitement par la brivudine et le début d'une thérapie avec des médicaments contenant de la 5-fluoropyrimidine, il convient de respecter un délai d'au moins 4 semaines.

La brivudine est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés.

C. Cidofovir

L'administration du cidofovir est contre-indiquée chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de probénécide ou d'autres médicaments à base de sulfamide. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'injection intraoculaire directe du cidofovir est contre-indiquée ; une injection directe peut être associée à une diminution significative de la pression intraoculaire et à des troubles de la vision.

D. Foscarnet

Le foscarnet est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à cet antiviral, il est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. La posologie du foscarnet doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

E. Sorivudine

La sorivudine ne doit pas être utilisée en cas d'administration simultanée de FU ou ses analogues.

F. Interférons

L'interféron est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave, d'altération grave de système nerveux central, ou chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

II. Effets secondaires

A. Aciclovir et dérivés

1. Aciclovir

Les effets secondaires surviennent surtout en cas d'administration parentérale et comprennent une augmentation modérée de la créatinémie en cas de perfusion rapide, une atteinte du système nerveux central et des inflammations au site d'infection.

2. Valaciclovir

Le valaciclovir est en règle bien toléré. Dans les essais thérapeutiques publiés, les événements indésirables survenant chez les sujets recevant du valaciclovir étaient la plupart du temps d'intensité faible ou modérée et peu fréquents. Il s'agissait de manifestations banales comme des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées. Ces manifestations paraissent être superposables en fréquence et en intensité aux effets indésirables observés sous aciclovir. Dans les essais utilisant de très fortes doses de valaciclovir, en prophylaxie des infections liées au CMV chez des

sujets greffés, les événements indésirables neurologiques centraux étaient significativement plus fréquents chez les sujets traités.

Des cas d'effets indésirables neurologiques centraux ont également été signalés chez des sujets insuffisants rénaux exposés à des posologies non adaptées à la fonction rénale [101, 102]. Comme pour l'aciclovir, il existe un faible risque d'insuffisance rénale, probablement lié à une précipitation de cristaux dans la lumière tubulaire. Ce risque est réduit par une hydratation régulière au cours du traitement. Enfin, les réactions d'hypersensibilité sont toujours possibles, même si elles semblent rares.

3. Famciclovir

Céphalées, vertige, nausées, vomissements, rash ou prurit, et plus rarement une thrombocytopénie et/ou des hallucinations.

4. Ganciclovir

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont hématologiques (leuconéutropénie, thrombopénie et anémie) et digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)

B. Brivudine

Les effets indésirables de la brivudine sont essentiellement des nausées, vomissements, perte d'appétit, et maux de tête. Ils sont modérés et transitoires.

C. Cidofovir

Nausées, vomissements, asthénie, éruptions cutanées, uvéites, iritis, protéinurie, insuffisance rénale, troubles hématologiques de type neutropénie.

D. Foscarnet

Le problème le plus grave causé par le foscarnet est un effet nuisible sur les reins. Les effets indésirables les plus couramment observés durant le traitement par foscarnet sont : nausées, vomissements, fatigue, céphalées et diarrhées et rarement des ulcères péniens. Ces symptômes persistent habituellement pendant les premiers jours du traitement seulement. Sur le plan biologique, une hypocalcémie est fréquente.

E. Sorivudine

La tolérance lors d'un traitement court est bonne. En cas de traitement concomitant de sorivudine, la toxicité du 5-FU peut être fortement accrue : des effets indésirables sévères tels que fortes diarrhées, altérations de la moelle osseuse et de la formule sanguine ainsi qu'une anorexie prononcée ont, dans plusieurs cas, conduit à la mort en l'espace de quelques jours. Il est probable que la sorivudine inhibe le métabolisme hépatique du 5-FU qui atteint des concentrations toxiques.

F. Interférons

Les effets secondaires précoces des interférons sont nombreux. Le plus constant est un syndrome grippal (fièvre, frissons, myalgies, céphalées, fatigue) et des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, anorexie), et parfois des troubles de la concentration et des insomnies. Parmi les autres effets indésirables ceux qui limitent les doses et la durées de la thérapie, on trouve de la dépression médullaire (avec granulocytopénie et thrombocytopénie) ; des troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, somnolence, confusion, troubles de comportement, et plus rarement, des convulsions) ; de la neurasthénie associée à

un sentiment de profonde fatigue avec anorexie, perte de poids et de la myalgie ; divers troubles thyroïdiens et cardiaques. Les interférons peuvent aussi aggraver diverses maladies à composante immunitaire comme la sarcoïdose, le lupus érythémateux, le psoriasis, vitiligo, le lichen plan, et les réactions cutanées de type eczémateuses. Des neuropathies sont rarement décrites.

L'intensité de ces effets est diminuée lors de l'utilisation des formes pégylées.

*Associations
et interruptions*

I. Association des antiviraux

En raison de l'émergence de mutants résistants à la plupart des antiviraux, l'utilisation d'antiviraux combinés s'est considérablement développée. Il peut s'agir de combinaisons d'antiviraux agissant sur des cibles différentes (associations divergentes comme NRTI et IP) ou sur la même cible (association convergente comme par exemple un NRTI avec un NNRTI sur la transcriptase inverse du VIH). L'analyse des interactions s'effectue in vitro avant de les tester in vivo. Ainsi, le ganciclovir est synergique sur le cytomegalovirus avec le foscarnet in vitro et in vivo dans le traitement des infections à CMV du système nerveux central [103]. Sur le VIH, la zidovudine est synergique avec la ddC, les NNRTI et avec l'IP le saquinavir.

L'utilisation des multithérapies d'antirétroviraux hautement actives, ou « HAART » depuis 1996 a nettement amélioré l'efficacité du traitement de l'infection à VIH. Il s'agit essentiellement d'une combinaison de NRTI entre eux, avec des NNRTI ou des inhibiteurs de protéase. Ainsi, il a été observé une réduction intense de la morbidité (infections opportunistes, maladie de Kaposi et lymphomes non hodgkiniens), mais aussi de la mortalité. En conséquence, les prophylaxies des infections opportunistes ont pu ainsi être arrêtées, et la transmission materno-fœtale réduite.

II. Interruptions thérapeutiques

Depuis l'avènement des traitements au long cours des infections chroniques par le VIH, la question des interruptions thérapeutiques se pose en raison de la survenue de résistance croisée dans chaque classe d'antiviral, de la toxicité des antiviraux, et des difficultés d'adhérence au traitement. La question se pose dans deux situations tout à fait différentes : succès ou échec virologique. Dans

ce dernier cas, les résultats des différentes études sont encourageants, surtout lorsque l'interruption est précoce, la resensibilisation des virus et la réponse prolongée étant observées surtout pour les patients à un stade pas trop avancé de la maladie (nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200 éléments/mm³). Chez les patients en succès virologique, plusieurs objectifs sont recherchés : la stimulation immune, décevante en dehors de la primo-infection, et l'amélioration de la tolérance au traitement tout en réduisant le risque d'émergence de virus résistants, stratégie en cours d'évaluation.



Limites des antiviraux

I. Cytotoxicité

La toxicité cellulaire d'un antiviral dépend de son degré d'interférence avec le fonctionnement cellulaire normal. Ainsi, l'aciclovir, dont l'action passe par deux enzymes virales, est quasiment atoxique. La première phosphorylation de l'acicloviraciclovir est assurée par la thymidine kinase de l'HSV et du virus de la varicellevirus de la VZV, les kinases cellulaires étant incapables d'effectuer cette étape. Puis l'aciclovir triphosphate inhibe spécifiquement l'ADN polymérase viral. C'est pourquoi en culture de cellules in vitro, la concentration inhibitrice de la synthèse d'ADN cellulaire est 1.000 à 3.000 fois supérieure à la concentration inhibant l'ADN de l'HSV.

Dans le cas du ganciclovir, celui-ci est activé en GCVTP. Malgré le fait que le produit du gène UL 97 du CMV assure la première phosphorylation du GCV dans les cellules infectées par le CMV [104], le ganciclovir a une toxicité médullaire.

L'entreférence de l'antiviral peut se faire dans un organe cellulaire spécifique, les conséquences dépendant du rôle de celui-ci. Ainsi, les NRTI utilisés dans le traitement de l'infection à VIH inhibent l'ADN polymérase γ mitochondrial, entraînant un dysfonctionnement de la mitochondrie productrice d'ATP, source essentielle d'énergie. Cette cytopathie mitochondriale est responsable de nombreux effets secondaires. Il s'agit fréquemment de myopathie (zidovudine) et neuropathie (stavudine, didanosine, lamivudine), rarement de stéatose hépatique (stavudine, didanosine, zidovudine) et de pancréatite (didanosine) [105]. La cytopathie mitochondriale peut être grave (mortalité avoisinant 80 % en cas de pancréatite et d'acidose lactique supérieure à 10 mmol) d'autant que sa fréquence augmente avec la durée du traitement. Après

l'arrêt du traitement, certaines manifestations, comme la tubulopathie et la neuropathie périphérique peuvent s'aggraver, alors que d'autres s'amendent, plus (pancréatite) ou moins (neuropathie) rapidement [106].

Dans certains cas, c'est le métabolite de l'antiviral qui est toxique et non pas l'antiviral lui-même. Ainsi le BVU, métabolite principal du BVaraU, qui est in vitro extrêmement actif sur le VZV, inhibe une enzyme métabolisant le 5-FU. Des décès sont donc survenus chez des patients prenant simultanément le BVaraU et le 5-FU, et ont conduit à l'arrêt du développement de la sorivudine. Une très grande vigilance doit être apportée dans la recherche d'une éventuelle toxicité.

Parfois, la toxicité est accrue sur certains terrains. Il en est ainsi des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse au cours de l'infection par le VIH, bien connues vis-à-vis des sulfamides utilisés dans la prévention de la pneumocystose et qui sont maintenant décrites, essentiellement avec les NNRTI. Elles sont favorisées par le degré d'immunodépression, la durée et la dose du traitement antirétroviral, et ne sont pas prévenues par les corticoïdes [105, 107].

Certains effets secondaires constituent un frein essentiel à l'utilisation au long cours d'antiviraux, comme c'est le cas des lipodystrophies et des troubles métaboliques, essentiellement avec les inhibiteurs de protéase du VIH et accessoirement avec les NRTI. Les lipodystrophies dont la prévalence à 18 mois varie de 18 à 83 % associent une lipoatrophie périphérique et une lipohypertrophie de l'abdomen, du thorax et du cou. Les anomalies métaboliques associent hypertryglycémie, hypercholestérolémie et insulino-résistance. En l'absence d'étude prospective, il est difficile de déterminer les facteurs favorisants et les conséquences. Cependant, cela expose aux risques connus,

cardiovasculaires, des hyperlipidémies qui, d'ailleurs, ont été observés dans des séries limitées. En conséquence, en première intention les IP ne sont pas prescrits.

II. Résistance

Le risque d'émergence de mutants résistants est particulier pour chaque antiviral et chaque virus. En effet, des variations génétiques des virus portant sur les enzymes impliquées dans l'activité d'un antiviral induisent la résistance. Ces mutants peuvent être présents dans les populations virales avant tout traitement, cela dans des proportions de 1/10.000 pour les mutants d'HSV dépourvus de TK, incapables de phosphoryler l'aciclovir [108]. Les fondements génétiques de la résistance in vitro ont été caractérisés pour certains virus vis-à-vis de certains antiviraux. Ainsi les HSV peuvent être résistants à l'ACV, soit parce qu'ils sont déficients en TK et c'est le cas le plus fréquent, soit parce que l'affinité de la TK pour l'aciclovir est altérée, soit parce que l'ADN polymérase a perdu son affinité pour l'aciclovir triphosphate. Il existe des virus associant plusieurs de ces mutations. En ce qui concerne le VIH, la résistance par mutations de la transcriptase inverse est décrite pour les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques [109]. Pour les inhibiteurs de transcriptase inverse, il n'y a pas de lien évident entre les positions des mutations sur l'enzyme lorsqu'il s'agit des NRTI, alors que l'existence d'une seule mutation de résistance à un NNRTI entraîne un très haut niveau de résistance à tous les NNRTI. Pour les IP, c'est l'accumulation de résistance qui entraîne une résistance de haut niveau. Cette résistance est donc prévenue par un traitement actif par combinaison d'antiviraux. La connaissance de l'impact de telle ou telle mutation sur la résistance aux autres antiviraux est indispensable pour adapter au mieux le

traitement. Par ailleurs, des tests génétiques de diagnostic de la résistance in vitro, directement sur l'ADN viral issu du prélèvement, cela par PCR ne nécessitant plus le passage par culture, ont connu un développement spectaculaire. Ainsi, il a été démontré que le séquençage de la transcriptase inverse et de la protéase du VIH, communément appelé le génotypage du VIH, améliore la réponse virologique à court terme [110]. Cette stratégie de génotypage pour la résistance du CMV est validée sur le gène UL 97 [111] et est en cours d'évaluation sur le gène de l'ADN polymérase. La détection de mutation spécifique associée à la résistance à la lamivudine se fait par la recherche des mutations L528M, M552I, M552V, V555I du gène de la polymérase du VHB, par séquençage ou test INNO-lipa.

L'émergence en pratique clinique de mutants résistants dépend du statut immunitaire de l'hôte. Ainsi, trois cas seulement d'HSV résistant à l'aciclovir ont été décrits chez des patients immunocompétents, alors que sont régulièrement observées des résistances cliniques à l'ACV associées à une résistance in vitro, chez des patients immunodéprimés ayant une infection par HSV et VZV. Il peut exister chez un même sujet des lésions de localisations différentes ayant des profils de résistances variés [112]. La résistance se définit classiquement par l'échec d'un traitement bien conduit pendant une durée déterminée par les protocoles thérapeutiques ayant démontré l'efficacité de l'antiviral. Chez le sujet immunodéprimé, cette définition est à nuancer par le délai de guérison, délai allongé sur ce terrain. Ainsi, aucun VZV résistant (après caractérisation phénotypique et virologique) n'a été décrit dans un délai de 3 semaines de traitement par l'aciclovir de zona de sujets sidéens, alors qu'un traitement de 10 jours était recommandé. Il s'agissait plutôt d'un retard de cicatrisation [113].

La surveillance de l'émergence de mutants résistants en pratique clinique doit être particulièrement étroite dans les premières années d'utilisation thérapeutique d'un antiviral, ces données n'étant pas disponibles dans les essais cliniques où le suivi n'est pas assez prolongé. Ainsi, le premier cas de VZV résistant au foscarnet a été décrit chez une patiente sidéenne ayant reçu un traitement d'entretien d'une rétinite à CMV par le foscarnet depuis 19 mois [114]. Récemment, il a été montré qu'une prodrogue phospholipidique de l'aciclovir était active in vitro sur les HSV TK- résistant à l'aciclovir, car la voie métabolique de ce produit aboutit à libérer de l'aciclovir monophosphate à l'intérieur de la cellule hôte [115]. Cette conjugaison phospholipidique peut être développée avec d'autres nucléosides antiviraux.

III. Contraintes pharmacocinétiques

Pour améliorer des traitements au long cours d'infection à VIH, à Herpesviridae chez les immunodéprimés ou les immunocompétents souffrant de récurrence, des efforts sont faits pour améliorer l'absorption orale des molécules. La charge négative des nucléotides est responsable de cet inconvénient, qui peut être surmonté par l'utilisation de prodrogue [116]. Ainsi le valaciclovir, le L-valine ester d'aciclovir, est une prodrogue de l'aciclovir dont la biodisponibilité est de 50 % permettant un traitement en deux prises par jour pour les infections à HSV, et en trois prises pour les infections à VZV. De même, le penciclovir est issu de la conversion du famciclovir pendant l'absorption orale. Sa biodisponibilité de 50 % et la stabilité élevée de sa forme triphosphatée permettent des traitements quotidiens par voie orale en trois prises si le traitement est curatif, et en deux prises si le traitement est préventif. Le cidofovir, nucléoside phosphonylé, a une demi-vie intracellulaire prolongée

grâce à sa forme triphosphate très stable, autorise une administration hebdomadaire mais expose à une toxicité, en particulier une néphrotoxicité [117].

L'administration trois fois par semaine de l'interféron alpha n'inhibe pas totalement la survenue d'une virémie, en raison de la demi-vie courte de l'interféron alpha et de la rapidité de multiplication du VHC. L'interféron-alpha-2a-pégylé, sur lequel sont fixés plusieurs chaînes de polyéthylène glycol entourant ainsi l'interféron d'une barrière protectrice sélective, possède des avantages pharmacologiques. Sa demi-vie allongée et son absorption prolongée assurent une activité antivirale pendant une semaine et donc une administration hebdomadaire. Cette amélioration pharmacologique s'accompagne d'une amélioration de l'efficacité et d'une réduction des effets secondaires. La faible biodisponibilité orale des IP est un obstacle à leur utilisation.

IV. Latence et traitement suspenseur

Les antiviraux disponibles actuellement agissent sur des virus dans la mesure où ils se multiplient dans les cellules. Certains virus persistent de façon latente dans l'organisme, ce qui les soustrait aux antiviraux virostatiques comme aux défenses immunitaires. Ainsi, l'aciclovir n'éradique pas l'infection herpétique latente établie dans les ganglions nerveux sensitifs.

L'arrêt du traitement antiviral dans l'infection à VIH au cours de laquelle le virus n'est pas éradiqué, est toujours suivi d'un rebond virologique et parfois clinique, comme cela a été observé dans l'infection à VIH avec ascension de la charge virale, réduction des CD4 concomitant avec des symptômes d'infection aiguë. En conséquence, les interruptions thérapeutiques décidées pour réduire la toxicité devront être programmées.



Des progrès considérables en termes d'efficacité, de tolérance et de simplification de traitement ont été obtenus ces dix dernières années et ont profondément modifié la prise en charge thérapeutique des viroses cutanées. De plus, la compréhension des mécanismes de résistance et l'amélioration constante des outils diagnostiques ont permis d'améliorer considérablement le suivi virologique des patients. Tous ces progrès ont convergé vers une meilleure tolérance des traitements, une meilleure observance renforcée par les séances d'éducation thérapeutique, une meilleure efficacité et donc au recul des échecs thérapeutiques. Cependant, nous sommes toujours dépourvus d'antiviraux pour traiter des viroses cutanées graves. De plus, à ce jour, aucune stratégie antivirale n'est capable d'éradiquer les infections latentes à Herpesviridae. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et l'élaboration de nouveaux antiviraux sont donc des nécessités.

Malgré la mise à disposition depuis 1983 de l'aciclovir, agent antiviral réellement efficace contre HSV et VZV, ces infections continuent à poser un problème de santé publique.

L'absence d'action des agents antiviraux disponibles sur le virus à l'état latent et la possibilité de récurrences asymptomatiques favorisent la transmission de ces virus, comme le confirme l'augmentation de la prévalence de l'herpès néonatal. L'apparition de résistances au traitement par aciclovir et ses dérivés, toutefois encore principalement limitées aux sujets immunodéprimés, met en évidence la nécessité de développer de nouvelles voies thérapeutiques. Cet antiviral est généralement toléré avec parfois des manifestations digestifs et/ou hématologiques qui disparaissent après son retrait.

La brivudine, analogue aux nucléosides, est indiquée en cas de zona ophtalmique dans les 72 heures après le début de l'éruption. Son efficacité étant considérée comme équivalente voire légèrement supérieure à l'aciclovir. Il ne doit pas être pris en association avec le fluorouracile, ces effets secondaires sont modérés et transitoires.

Les applications de préparation à base de cidofovir, qui est un analogue nucléotidique de la cytosine, constituent une alternative efficace et bien tolérée pour le traitement des MC multiples de l'enfant immunodéprimé et les nodules de l'orf. La forme topique du cidofovir a déjà été rapportée efficace sur les lésions à papillomavirus humains (les condylomes) qui sont, du fait de leur localisation ou de leur extension, difficile à prendre en charge. Cet antiviral semble être une alternative thérapeutique intéressante en cas de non-réponse aux autres traitements. Il présente l'avantage de ne pas avoir d'effets systémiques, donc pas de toxicité rénale, ni de neutropénie. Cependant, son utilisation ne s'impose qu'en dernier recours, compte tenu de son coût important.

Le foscarnet représente l'alternative thérapeutique de choix face aux infections herpétiques résistantes à l'aciclovir et pour le cytomégalo virus de l'immunodéprimé. C'est un analogue des pyrophosphates qui ne nécessite aucune phosphorylation préalable pour son activation. C'est un inhibiteur direct de l'ADN polymérase virale. Il existe toutefois des souches mutantes d'herpès résistantes aux deux molécules : le cidofovir peut être alors utilisé avec succès. Le foscarnet a un effet nuisible sur les reins.

La Sorivudine, analogue de la thymidine, a été utilisée avec succès au cours de la varicelle grave des immunodéprimés avec parfois des effets indésirables sévères tels que fortes diarrhées, altérations de la moelle osseuse ainsi qu'une anorexie prononcée.

Enfin, les interférons sont utilisés par voie sous-cutanée pour les récurrences herpétiques et en topique pour réduire la sévérité des lésions des herpès labial et génital, pour les atteintes à VZV chez les immunodéprimés en accélérant l'évolution des lésions, et aussi pour les condylomes de la verge chez l'enfant. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale grave, d'altération grave de système nerveux central, ou chez les patients traités par des immunosuppresseurs. L'intensité de ces effets est diminuée lors de l'utilisation des formes pégylées.



Résumé

Thèse : Place des antiviraux dans les viroses cutanées chez l'enfant

Auteur : SAMIR CHARBOUB

Mots clés : Antiviraux-moyens-indications-effets secondaires

Il y a plusieurs virus qui infectent directement la peau, alors que d'autres, donnent des manifestations cutanées secondaires. Bien que la plupart des viroses cutanées soient traitées de façon symptomatique, certains antiviraux sont devenus disponibles, après l'avènement de l'aciclovir en 1974, pour le traitement de la plupart de ces viroses. Cette étude discute les principaux antiviraux prescrits essentiellement dans le domaine de la dermatologie.

Jusqu'à présent, une dizaine d'agents antiviraux sont approuvés par le FDA, dont la plupart sont indiqués pour le traitement des viroses causées par l'herpès simplex, le virus du zona et de la varicelle, il s'agit principalement de l'aciclovir (chef de file des antiviraux anti-herpétiques), de ces dérivés (valaciclovir, famciclovir et ganciclovir) et de la sorivudine. Le foscarnet, qui est un analogue pyrophosphaté de l'acide phosphono-acétique, est prescrit comme remède des cas d'herpès résistants à l'aciclovir, chez les herpétiques immunodéprimés, et pour les dermatoses à cytomégalovirus. Le cidofovir, un analogue nucléosidique de la déoxycytidine monophosphate, est utilisé pour les verrues, le molluscum contagiosum et la maladie de l'orf.

D'autres perspectives thérapeutiques (nétivudine, lobucavir, formivirsén) attendent l'accord du FDA pour qu'elles soient mises au traitement.

Summary

Title : Place of antiviral drugs in viral skin diseases in children

Author: SAMIR CHARBOUB

Keywords: antivirals-means-indications-side effects

There are too many skin manifestations resulting from viral infections. Several viruses replicate primarily in the epidermis, whereas others produce secondary skin manifestations. Although most viral infections still are treated symptomatically, a number of antiviral agents have become available during the past few years (aciclovir's discovery in 1974) for treatment of infections associated with several families of viruses. This study discusses the antiviral advances that are currently being used for selected viruses important in dermatology.

Currently, a dozen of drugs are approved by the FDA. Many of these agents are used for the treatment of herpes virus infections (herpes simplex and varicella zoster), acyclovir, famciclovir, valaciclovir and sorivudine. The foscarnet is used for acyclovir-resistant cases, herpes in immunodepressed individuals and for treating cytomegalovirus infections. Cidofovir is used for the treatment of wart, molluscum contagiosum and orf disease.

In addition, new antiviral agents will be discussed that are pending FDA-approval and/or are still being evaluated in clinical trials (netivudine, lobucavir, formivirsen).

ملخص

العنوان: استخدامات مضادات الفيروسات في الأمراض الجلدية الفيروسية لدى الأطفال.

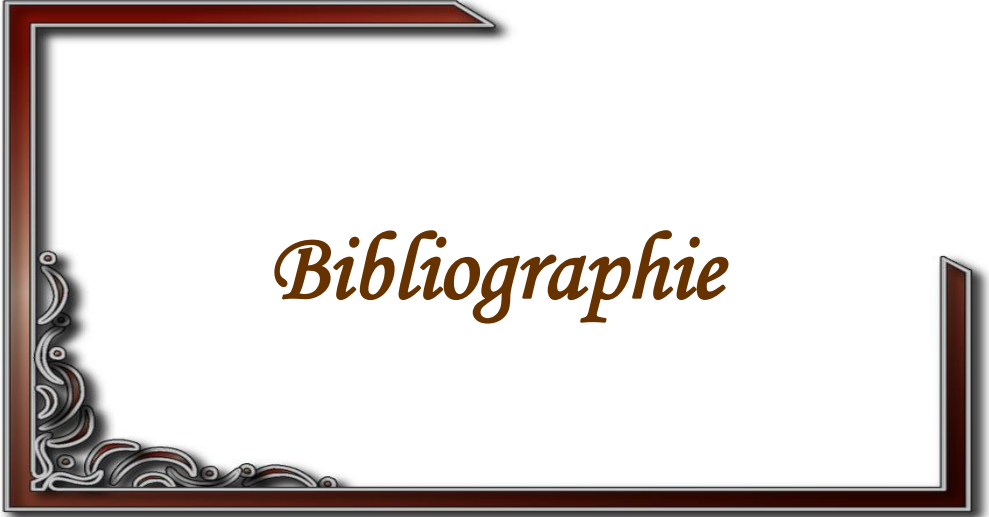
من طرف: شربوب سمير

الكلمات الأساسية: مضادات الفيروسات - الوسائل - الإشارات - الأعراض الجانبية

هناك العديد من الفيروسات التي تصيب الجلد، بينما أخرى تعطي طفوح جلدية ثانوية. ورغم أن معظم الأمراض الفيروسية الجلدية لا تزال تعالج عرضياً، إلا أن عدد من مضادات الفيروسات قد أصبح متاحاً في السنوات القليلة الماضية لعلاج هذه الأمراض الفيروسية، خصوصاً بعد اكتشاف الأسيكوفير سنة 1974.

إلى الآن، نال حوالي عشر مضاداً للفيروسات موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، أغلبهم يستعمل لعلاج الحلاّ البسيط، الهربس العصبي و الحُمّاق، يتعلّق الأمر بالأسيكوفير و مشتقاته (فالاسيكوفير، فامسيكوفير و الغانسيكوفير) بالإضافة إلى السوريفيدين. الفوسكارنت، يعتمد أساساً في حالات الحلاّ البسيط المقاوم للأسيكوفير، و الحلاّ البسيط المصيب لذوي نقص المناعة، و ضد الفيروس المضخم للخلايا. السيدوفوفير هو مضاد للفيروسات ناجع للتؤلّول التناسلي، المليساء المعدية و مرض الأورف.

إضافة إلى ذلك، عدّة مضادات الفيروسات، أثبتت من خلال التقييم في التجارب الكلينيكية نجاعتها في عديد من الأمراض الجلدية الفيروسية وهي في انتظار موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. وبالتالي، قليلاً ما سيتمّ التطرّق لها.



Bibliographie

- [1] **Dadoune JP.** Histologie, Paris : Flammarion, 1990 : 385-402.
- [2] **Hernandez M, Mercier-Fresnel MM.** Précis d'esthétique cosmétologique, Paris : Maloine, 1992 : 78-136.
- [3] **Junqueira LC, Carneiro J, O'Kelley R.** Basic histology, East Norwalk : Appleton and Lange, 1995 : 346-358.
- [4] **McKee PH.** Pathology of the skin, London : Gower Medical Publishing, 1991 : 2-18.
- [5] **Mélissopoulos A, Levacher C.** La peau : structure et physiologie, Paris : Tec et Doc Lavoisier, 1998 : 1-100.
- [6] **Peyrefitte G.** Biologie de la peau, Paris : Masson, 1997 : 1-78.
- [7] **Urmacher CD.** Normal skin : SS ed Sternberg, histology for pathologists. Philadelphia : Lippincott-Raven : 1997 ; 25-46.
- [8] **Chambon M, Peigue-Lafeuille H.** Antisepsie et désinfection chimique appliquées aux virus. In: Les infections nosocomiales virales et agents transmissibles non conventionnels. Paris : John Libbey Eurotext: 2001; 347-369.
- [9] **De Clercq E.** Molecular targets for antiviral agents. Pharmacology 2001 ; vol 297.
- [10] **Bean B.** Antiviral therapy: current concepts and practices. Clin Microbiol Rev 1992 ; 5 : 146-182.

- [11] **De Clercq E.** Antiviral drugs: a current state of the art. *J Clin Virol* 2001 ; 22 : 73-89.
- [12] **Yahi N, Fantini J, Baghdiguian S, Mabrouk K, Tamalet C, Rochat H et al.** SPC3, a synthetic peptide derived from the V3 domain of human immunodeficiency virus type 1 (VIH-1) gp120, inhibits VIH-1 entry into CD4+ and CD4- cells by two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 4867-4871.
- [13] **Wyatt R, Sodroski J.** The VIH-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998 ; 280 : 1884-1888.
- [14] **La Branche CC, Galasso G, Moore JP, Bolognesi DP, Hirsch MS, Hammer SM.** VIH-1 fusion and its inhibition. *Antivir Res* 2001 ; 50 : 95-115.
- [15] **Mosier DE, Picchio GR, Gulizia RJ, Sabbe R, Poignard P, Picard L et al.** Highly potent RANTES analogues either prevent CCR5-using human immunodeficiency virus type 1 infection in vivo or rapidly select for CXCR4-using variants. *J Virol* 1999 ; 73 : 3544-3550.
- [16] **De Clercq E, Schols D.** Inhibition of VIH infection by CXCR4 and CCR5 chemokine receptor antagonists. *Antivir Chem Chemother* 2001 ; 12 (suppl 1) : 19-31.
- [17] **Sodroski JG.** VIH-1 entry inhibitors in the side pocket. *Cell* 1999 ; 99 : 243-246.

- [18] **Monto AS, Ohmit SE, Hornbuckle K, Pearce LC.** Safety and efficacy of rimantadine for prophylaxis type A influenza in nursing homes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 2224-2228.
- [19] **Barrow GZ, Miggius PG, Tyrrell DA, Andries K.** An appraisal of the efficacy of the antiviral R61837 in rhinovirus infections in human volunteers. *Antivir Chem Chemother* 1990 ; 1 : 279-283.
- [20] **Rotbard HA.** Review: antiviral therapy for enteroviruses and rhinoviruses. *Antivir Chem Chemother* 2000 ; 11 : 261-271
- [21] **Rotbard HA, Webster DA.** for the pleconaril treatment registry group. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 228-235.
- [22] **Agut H, Collandre H, Aubin JT, Guetard D, Favier V, Ingrand D et al.** In vitro sensitivity of human herpesvirus 6 to antiviral drugs. *Res Virol* 1989 ; 140 : 219-228.
- [23] **Cheng Y, Huang ES, Lin JC, Mar EC, Pagano JS, Dutschman GE et al.** Unique spectrum of activity of 9-[(1, 3-dihydroxy 2-propoxy) methyl] guanine against herpes virus in vitro and its mode of action against herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 2767-2770.

- [24] **Stals FS, Declerq E, Bruggeman CA.** Comparative activity of (S)-1[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy) propyl]cytosine and 9-(1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine against rat cytomegalovirus infection in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 2262-2266.

- [25] **Sullivan V, Biron KK, Talarico C, Stanat SC, Davis M, Pozzi LM et al.** A point mutation in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene confers resistance to ganciclovir and phosphorylmethoxyalkyl derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 19-25.

- [26] **Benhamou Y, Dohin E, Lunel-Fabiani F, Poynard T, Huraux JM, Katlama C et al.** Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in VIH-infected patients. *Lancet* 1995 ; 345 : 396-397.

- [27] **Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM.** The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 347-356.

- [28] **Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P et al.** Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients coinfecting with VIH-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001 ; 358 : 718-723.

- [29] **Gumina G, Song GY, Chu CK.** Advances in antiviral agents for hepatitis B virus. *Antivir Chem Chemother* 2001 ; 12 (suppl 1) : 93-117.

- [30] **Standring DN, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C et al.** Antiviral β -L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2001 ; 12 (suppl 1) : 119-129.
- [31] **Oberg B.** Antiviral effects of phosphonoformate (PFA, foscarnet sodium). *Pharmacol Ther* 1983 ; 19 : 387-415.
- [32] **Andrei G, Snoeck R, Schols D, De Clercq E.** Induction of apoptosis by cidofovir in human papillomavirus (HPV)-positive cells. *Oncol Res* 2001 ; 12 : 397-408.
- [33] **Jacobson JG, Leib DA, Goldstein DJ, Bogard CL, Schaffer PA, Weller SK, et al.** A herpes simplex virus ribonucleotide reductase deletion mutant is defective for productive acute and reactivatable latent infections of mice and for replication in mouse cells. *Virology* 1989 ; 173 : 276-283.
- [34] **Liuzzi M, Deziel R, Moss N, Beaulieu P, Bonneau AM, Bousquet C et al.** A potent peptidomimetic inhibitor of HSV ribonucleotide reductase with antiviral activity in vivo. *Nature* 1994 ; 372 : 695-698.
- [35] **Streeter DG, Witkowski JT, Khare GP, Sidwell RW, Bauer RJ, Robins RK et al.** Mechanism of action of 1- β -D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (virazole), a new broad-spectrum antiviral agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 ; 70 : 1174-1178.

- [36] **Sidwell RW, Huffman JH, Khate GP, Allen LB, Witkowski JT, Robins RK.** Broad spectrum antiviral activity of virazole: 1- β -D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide. Science 1972 ; 177 : 705-706.

- [37] **Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z et al.** The broad spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. Nat Med 2000 ; 6 : 1375-1379.

- [38] **Smith DW, Frankel LR, Mathers LM, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG.** A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. N Engl J Med 1991 ; 325 : 24-29.

- [39] **Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ido G et al.** Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International hepatitis interventional therapy group (IHIT). Lancet 1998 ; 352 : 1426-1432.

- [40] **Landau A, Batisse D, Picketty C, Duong Van Huyen JP, Bloch F, Belec L et al.** Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in VIH-infected patients. AIDS 2001 ; 15 : 2149-2155.

- [41] **Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurschid M, Cormick JB.** Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995 ; 346 : 472-475.
- [42] **Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO et al.** Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirine therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991 ; 164 : 1119-1127.
- [43] **De Clercq E.** Vaccinia virus inhibitors as a paradigm for the chemotherapy of poxvirus infections. *Clin Microb Rev* 2001 ; 14 : 382-397.
- [44] **Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR et al.** The interferon. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991 ; 266 : 1375-83.
- [45] **Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1452-1457.
- [46] **Eron LJ, Judson F, Tucker S, Prawer S, Mills J, Murphy K et al.** Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1059-1064.

- [47] **Azad RF, Driver VB, Tanaka K, Crooke RM, Anderson KP.** Antiviral activity of a phosphorothioate oligonucleotide complementary to RNA of the human cytomegalovirus major immediate-early region. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 1945-1954.
- [48] **Flores-Aguilar M, Besen G, Vuong C, Tatebayashi M, Munguia D, Gangan P et al.** Evaluation of retinal toxicity and efficacy of anticytomegalovirus and anti herpes simplex virus antiviral phosphorothioate oligonucleotides ISIS 2922 and ISIS 4015. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 1308-1316.
- [49] **Agrawal S, Ikeuchi T, Sun D, Sarin PS, Konopka A, Maizel J et al.** Inhibition of human immunodeficiency virus in early infected and chronically infected cells by antisense oligo-deoxynucleotides and their phosphorothioate analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7790-7794.
- [50] **Craig JC, Duncan IB, Hockley D, Grief C, Roberts NA, Mills JS.** Antiviral properties of saquinavir, an inhibitor of human immunodeficiency virus (VIH) proteins. *Antivir Res* 1991 ; 16 : 295-305.
- [51] **Larder BA, Hertogs K, Bloor S, van den Eynde CH, De Cian W, Wang Y et al.** Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant VIH-1 clinical samples. *AIDS* 2000 ; 14 : 1943-1948.

- [52] **Waxman L, Darke PL.** The herpesvirus protease as targets for antiviral chemotherapy. *Antivir Chem Chemother* 2000 ; 11 : 1-22.
- [53] **Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al.** Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitors zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG 167 influenza study group. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 874-880.
- [54] **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH et al.** Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1845-1850
- [55] **Fillet AM.** Prophylaxis of herpes virus infections in immuno-competent and in immuno-compromised older patients. *Drug Aging* 2002 ; 19 : 343-354.
- [56] **Toro JR, Wood LV, Patel NK, Turner ML.** Topical cidofovir : a novel treatment for recalcitrant molluscum contagiosum in children infected with human immunodeficiency virus 1. *Arch Dermatol*, 2000, *136* : 983-985.
- [57] **Davis MD, Gostout BS, Mc Govern RM et al.** Large plantar wart caused by human papillomavirus-66 and resolution by topical cidofovir therapy. *Am Acad Dermatol*, 2000, *43* : 340-343.

- [58] **Blot N, Schneider P, Young P et al.** Treatment of an aciclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus infection with cidofovir in a child after an unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 : 903-905.
- [59] **Hengge UR, Tietze G.** Successful treatment of recalcitrant condyloma with topical cidofovir. *Sex Transm Infect*, 2000, 76 : 143.
- [60] **Read RC, Vilar JF, Smith TL.** AIDS-related herpes simplex virus encephalitis during maintenance foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 513-4.
- [61] **Whitley RJ.** Sorivudine : a promising drug for the treatment of varicella-zoster infection. *Neurology* 1995 ; 45 : S73-5.
- [62] **Lacey SF, Suzutani T, Powell KL, Purifoy DJM, Honess RW.** Analysis of mutations in the thymidine kinase genes of drug-resistant varicella-zoster virus populations using the polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 1991 ; 72 : 623-30.
- [63] **Whitley RJ, Roizman B.** Herpes simplex virus infection. *Lancet* 2001 ; 357 : 1513-1518.
- [64] **Nikkels AF, Snoeck R, Rentier B, Pierard GE.** Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: clinical histological, molecular and therapeutic aspects. *Clin Exp Dermatol* 1999 ; 24 : 346-353.

- [65] **Mc Crary ML, Severson J, Tyring SK.** Varicella zoster virus. J Am Acad Dermatol 1999 ; 41 : 1-14.
- [66] **Papadopoulos AJ,** **Schwartz RA,**
Janniger CK. Chickenpox. Cutis 2000 ; 65 : 355-358.
- [67] **Banerjee A.** Zona de l'enfant. Arch Pediatr 1998 ; 5 : 199-203.
- [68] **Björnberg A, Hellgren L.** Pityriasis rosea. A statistical, clinical and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls Acta Derm Venereol 1962 ; 50 : 1-68.
- [69] **Parsons JM.** Pityriasis rosea update: 1986. J Am Acad Dermatol 1986 ; 15 : 159-167.
- [70] **Tay YK, Goh CL.** One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre, Singapore. Ann Acad Med Singapore 1999 ; 28 : 829-831.
- [71] **Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L.** Erythromycin in pityriasis rosea: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol 2000 ; 42 : 241-244.
- [72] **Traore A, Korsaga-Some N, Niamba P, Barro F, Sanou I, Drabo YJ.** Pityriasis rosea in secondary schools in Ouagadougou, Burkina Faso. Ann Dermatol Vénéréol 2001 ; 128 : 605-609.
- [73] **Brocq L.** Traité élémentaire de dermatologie pratique. Paris : Doin 1907.

- [74] **Dhar S, Kanwar AJ, Handa S.** Hanging curtain'sign in pityriasis rosea. *Dermatology* 1995 ; 190 : 252.
- [75] **Drago F, Vecchio F, Rebora A.** Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 82-5.
- [76] **SAWKO W. Wassilew, Peter Wutzler.** And on behalf of the Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Research* 2003 ; **59** : 49-56.
- [77] **Devergie A.** Chimiothérapie antivirale de l'herpès des greffés de moelle osseuse. *Virologie* 2000 ; 4 (n° spécial) : 39-41.
- [78] **Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E.** Molluscum contagiosum: histologic patterns and associated lesions. A study of 578 cases *Am J Dermatopathol* 2001 ; 23 : 99-103.
- [79] **Laxmisha C, Thappa DM, Jaisankar TJ.** Clinical profile of molluscum contagiosum in children versus adults *Dermatol Online J* 2003 ; 9 : 1.
- [80] **Fornatora ML, Reich RF, Gray RG, Freedman PD.** Intraoral molluscum contagiosum: a report of a case and a review of the literature *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 ; 92 : 318-320.

- [81] **Mansur AT, Göktay F, Gündüz S, Serdar ZA.** Multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant recipient *Transpl Infect Dis* 2004 ; 6 : 120-123.
- [82] **Mulugeta A.** Giant molluscum contagiosum presenting as a tumour in an HIV-infected patient: case report *Ethiop Med J* 2000 ; 38 : 125-130.
- [83] **Jang KA, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK.** Molluscum folliculitis in the absence of HIV infection *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 171-172.
- [84] **Arnold J, Berens N, Brocker EB, Goebeler M.** Recurrent angio-oedema and solitary molluscum contagiosum as presenting signs of non-Hodgking's B-cell lymphoma *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 343-344.
- [85] **Bonnetblanc JM.** Infection chronique à Molluscum contagiosum précédant un lymphome *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 1013-1014.
- [86] **Pitini V, Arrigo C, Barresi G.** Disseminated molluscum contagiosum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia after alemtuzumab *Br J Haematol* 2003 ; 123 : 565.
- [87] **Au WY, Lie AK, Shek TW.** Fulminant molluscum contagiosum infection and concomitant leukaemia cutis after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1097-1098.

- [88] **Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A.** Skin diseases in children with organ transplants J Am Acad Dermatol 2001 ; 44 : 932-939.
- [89] **Fery-Blanco C, Pelletier F, Humbert P, Aubin F.** Molluscum contagiosum profus au cours d'une dermatite atopique traitée par tacrolimus: intérêt du cidofovir Ann Dermatol Venereol 2007 ; 134 : 457-459.
- [90] **Davies EG, Thrasher A, Lacey K, Harper J.** Topical cidofovir for severe molluscum contagiosum Lancet 1999 ; 353 : 2042-2044.
- [91] **Zur Hausen H.** Papillomavirus in human cancer. Cancer 1987;**59**:1692–1696.
- [92] **Calisto D, Arcangeli F.** Topical cidofovir for condyloma acuminata of the genitalia in a 3-year-old child J Am Acad Dermatol 2003 ; 49 : 1192-119.
- [93] **De Clercq E.** Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus. Clin Microbiol Rev 2003 ; 16 : 569-96.
- [94] **Pinnolis MK, Foxworthy D, Kemp B.** Treatment of progressive outer retinal necrosis with sorivudine. Am J Ophthalmol 1995 ; 119 : 516-517.

- [95] **Burdge D, Voigt R, Lindley J et al.** Sorivudine (BV-ara-U) for the treatment of complicated refractory varicella zoster virus infection in HIV infected patients. *AIDS* 1995; 9 : 810-2.
- [96] **Merigan TC, Rand KH, Pollard RB, Abdallah PS, Jordan GW, Freid RP.** Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 981-987.
- [97] **Gall SA.** Human papillomavirus infection and therapy with interferon. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1354-1359.
- [98] **Gnann JW Jr, Crumpacker CS, Lalezari JP et al.** Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virusinfected patients: Results from a randomized, controlled clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1139, 1998.
- [99] **Soltz-Szots J, Tyring S, Andersen PL et al.** A randomized controlled trial of acyclovir versus netivudine for treatment of herpes zoster. *J Antimicrob Chemother* 41 : 549 , 1998.
- [100] **Wilber R, Buffington D, Tyring S et al.** Efficacy and safety of oral lobucavir (LBV) in patients with recurrent genital herpes. Presented at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 1998.
- [101] **Izzedine H, Mercadal L, Aymard G, Launay-Vacher V, Martinez V, Issad B et al.** Neurotoxicity of valacyclovir in peritoneal dialysis : a pharmacokinetic study. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 1625-4.

- [102] **Bengler C, Vecina F, Pinzani V, Hillaire-Buys D et al.** Neurologictoxicity caused by zelitrex (valaciclovir) in 3 patients with renal failure. Is overdose associated with improvement of product bioavailability improvement ? Rev Med Interne 2001 ; 22 : 297-303.

- [103] **Anduze-Faris B, Fillet AM, Gozlan J, Lancar R, Boukli N, Gasnault J et al.** Foscarnet-ganciclovir combination therapy in induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in VIH-infected patients. AIDS 2000 ; 14 : 517-524.

- [104] **Sullivan V, Talarico C, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK.** A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus infected cells. Nature 1992 ; 358 : 162-164.

- [105] **Carr A, Cooper DA.** Adverse effect of antiretroviral therapy. Lancet 2000 ; 356 : 1423-1430.

- [106] **Squires KE.** An introduction to nucleoside and nucleotide analogues. Antivir Ther 2001 ; 6 (suppl 3) : 1-14.

- [107] **Eliaszewicz M, Flahaut A, Roujeau JC et al.** Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reaction to sulfonamides in AIDS patients. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47 : 40-60.

- [108] **Ingrand D, Briquet I, Brechon JM, Huraux JM.** Lack of selection by acyclovir (ACV) therapy of highly ACV resistant HSV-2 clones detected before therapy in a patient with severe genital lesions. *Ann Inst Pasteur Virol* 1984 ; 135 : 89-97.

- [109] **Tantillo C, Ding J, Jacobo-Molina A, Nanni RG, Boyer PL, Hughes SH et al.** Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutations in the three dimensional structure of VIH-1 reverse transcriptase. *J Mol Biol* 1994 ; 243 : 369-87.

- [110] **Hanna GJ, D'aquila RT.** Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 774-782.

- [111] **Lurain SL, Weinberg A, Crumpacker CS, Chou S.** Sequencing of cytomegalovirus UL97 gene for genotypic antiviral resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2775-2780.

- [112] **Arnulf B, Chebbi F, Lefrere F, Ait Arkoub Z, Varet B, Fillet AM.** Multiple herpes simplex virus infections with various resistance pattern in a recipient of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 28 : 799-801.

- [113] **Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, Douard D, Saiag P, Bricaire F et al.** Clinical and virological characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 2061-2067.

- [114] **Fillet AM, Visse B, Caumes E, Dumont B, Gentilini M, Huraux JM.** Foscarnet-resistant multidermal zoster. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 1348-1349.

- [115] **Hostetler KY, Parker S, Sridhar CN, Martin MJ, Li JL, Stuhmiller LM et al.** Aciclovir diphosphate dimyristoylglycerol : a phospholipid prodrug with activity against acyclovir-resistant herpes simplex virus. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 11835-11839.

- [116] **Jones RJ, Bischofberger N.** Minireview : nucleotid produgs. Antivir Res 1995 ; 27 : 1-17.

- [117] **Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, Fisher PE, Polis MA, Wachsman M et al.** Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 : 1247-1252.



- [1] **Cribier B.** Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires, podologie, 27-070-A-15.
- [2] **Mantoux F, Ortonne JP.** Physiologie du système pigmentaire, service de dermatologie, hôpital Archet 2, Nice, 98-015-A-10.
- [3] **Viac J, Haftek M.** Kératinisation épidermique, clinique dermatologique, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, 50-020-A-10.
- [4] **Dubus P, Vergier B.** Histologie cutanée, l'hypoderme, 50-010-A-10.
- [5] **Dubus P, Vergier B.** Histologie cutanée, cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-010-A-10.
- [6] **Vergier B.** Histologie cutanée, université Victor Segalen, Bordeaux, cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-010-A-10.
- [7] **Cribier B, Grosshans E.** Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires, 27-070-A-15.
- [8] **Achten G.** Pathologie unguéale, hôpital Saint-Pierre, Bruxelles, 98-805-A-10.
- [9] **Cribier B.** Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, vol 132, N° SUP10 - octobre 2005, pp. 21-26, infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux.
- [10] **Céleste L, Delphine K.** Maladie de Kaposi, service de dermatologie du Pr Morel et laboratoire de pharmacologie EPI99, hôpital Saint Louis, Paris, 98-655-A-10.

- [11] **Roujeau JC.** Érythème polymorphe, dermatologie, hôpital Henri Mondor, Créteil, 98-265-A-10.
- [12] **Floret D.** Varicelle de l'enfant, université Claude Bernard, service de pédiatrie, 4-310-B-20.
- [13] **Ovetchkine P, Reinert P.** Varicelle, service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, Créteil, 8-051-A-10.
- [14] **Petit A.** Pityriasis rosé, service de dermatologie, hôpital Victor-Dupouy, Paris, 98-320-A-10.
- [15] **Vaïsse V.** Varicelle-zona, hôpital Tenon, Paris, 98-295-A-10.
- [16] **Schoenlaub P, Plantin P.** Verrues et molluscums contagiosums : mise au point pratique, service de dermatologie, CHIC de Cornouaille, Arch Pédiatr 2000 ; 1103-10.
- [17] **Skowron C, Raoulx M, Skowron F.** Condylomes acuminés du nourrisson traités par imiquimod local, annales de dermatologie et de vénéréologie (2010) 137 , 622-625.
- [18] **Bocquet H, Bagot M.** Infections cutanées à poxvirus, service de dermatologie, Dijon.
- [19] **Dündaröz R, Akin R, Okutan V.** Infection acquise par cytomégalovirus chez le nourrisson, La Presse Médicale, vol 26, N° 21 - juin 1997, p. 1000.

- [20] **Ovetchkine P, Reinert P.** Varicelle, service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, Créteil, 8-051-A-10.
- [21] **Douvier S, Dalac S.** Infections à papillomavirus, service de dermatologie, CHU de Dijon, EMC-maladies infectieuses 1 (2004) 235–261.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

استخدامات مضادات الفيروسات في الأمراض الجلدية الفيروسية لدى الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: سمير شربوب

المزاد في: 15 يونيو 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الفيروسات - الوسائل - الإشارات - الأعراض الجانبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العالي بنتهيلا
	أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيدة: فاطمة جابويريك
	أستاذة في طب الأطفال
	السيدة: فاطمة منصوري
	أستاذة في علم التشريح الدقيق
أعضاء	السيدة: سكيينة الحمزاوي
	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة