



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 411

# HERPES NASO-LABIAL : VIROLOGIE DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Madame Kaoutar SLASSI**  
*Née le 24 Juillet 1989 à Ksar El kebir*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés :** Herpès; Enfant; Virologie; Diagnostic; Traitement

Membres du Jury :

**Monsieur Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Fatima JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

### 1. 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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### 2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des</u>

#### Orangers

---

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique ___

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUCHEANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

*Est.*

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*

Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie

\* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
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. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

#### Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
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. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*

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

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
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

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*

\* Enseignants Militaires

Ophthalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
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. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phthisiologie

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufik\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
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. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed \*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed \*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim \*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

\* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### *PROFESSEURS AGREGES :*

#### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

#### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Microbiologie  
Cardiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

\* *Enseignants Militaires*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### 3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\* Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*

*A Allah Tout puissant*

*Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde .*

*A ceux qui me sont les plus chers À ceux qui ont toujours  
crus en moi À ceux qui m'ont toujours encouragé Je dédie  
cette thèse à ....*

*A mon cher père Mohammed SLASSI*

*(in memoriam), ma chère mère Rachida BENKADDOUR*

*Je vous remercie pour votre soutien, votre générosité, votre amour et votre grand cœur. Sans vous je ne serai jamais arrivé à ce que je suis aujourd'hui.*

*Je vous dédie ce modeste travail, le fruit de mes études, en témoignage de mon profond amour.*

*Mon père, j'aurais tant voulu que tu sois à mes côtés en ce moment pour savourer les fruits de tes sacrifices. Tu me manques. repose en paix.*

*Ma mère. Merci pour votre amour, vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...*

*A mon cher mari Mr Mohamed TAHERI*

*ton encouragement et ton soutien était la bouffée d'oxygène qui me  
ressourçais dans les moments difficiles, de solitude et de souffrance. merci  
d'être toujours à mes côtés, par ta présence, ton amour dévoué et ta  
tendresse.*

*Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur, santé et  
prospérité.*

*A mes chères soeurs et frères et leurs maris et épouses*

*ihssan slassi, abdelhay slassi, habib slassi, abdelouahed slassi, hafsa slassi  
votre aide, votre générosité et votre soutien ont été pour moi une source de  
courage et de confiance.*

*J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur, santé et vous aide à réaliser tous  
vos vœux*

## *A mes chères filles Bayane et Balsam*

*c'est a vous mes adorables anges, ma joie, mon sourire que je dédie ce travail  
pour vous dire que vous resterez pour toujours le rayon du soleil qui égaye  
ma vie.*

*Je vous aime très fort mes filles et je vous souhaite tout le bonheur du  
monde.*

## *A mes nièces et neveu*

*Takwa, Tawba, Rayan, Taha, Ilyass, Mohamed, Hidaya, Yahya, Youmna,  
Doha*

*je vous aime tous, que dieu vous préserve santé et longue vie et prospérité*

## *A toute ma famille*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et mon  
affection.*

*A mes chères amies*

*Ma sœur et amie Salma Marraḳchi*

*Maryam , Badiaa , Zineb , rabab*

*Karima , Sara , Meryem , soumaya*

*je vous dédie mon travail en témoignage de mon sincère attachement. je*

*n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble.*

*je vous prie dieu pour vous donner santé, bonheur et prospérité.*

*A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du coeur.*

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près a la réalisation de ce travail.*



*Remerciements*

*A notre maitre et président de thèse*

*Monsieur Abdelali BENTAHILA*

*Chef de service de pédiatrie A l'hôpital d'enfant de 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*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Fatima JABOUIRIK*

*Professeur a la faculté de médecine et de pharmacie de rabat  
et médecin pédiatre à l'hôpital d'enfant de RABAT*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Vous nous avez toujours accueillis avec amabilité et sympathie, malgré vos nombreuses occupations professionnelles. Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils, nous ont facilité l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre vive gratitude, notre profond respect et nos sincères remerciements.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame Saida TELLAL*

*Professeur de biochimie*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect. Vous nous avez porté honneur en acceptant de juger ce travail. Veuillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.*



*Liste des abréviations*

## Liste des abréviations

<b>VHS-1</b>	: Virus de l'herpès simplex de type 1
<b>HSV-1</b>	: Herpes simplex virus de type 1
<b>HSV-2</b>	: Herpès simplex virus de type 2
<b>ALS</b>	: Artère labiale supérieure
<b>ALI</b>	: Artère labiale inférieure
<b>AF</b>	: Artère faciale
<b>VF</b>	: Veine faciale
<b>NSO</b>	: Nerf sous-orbitaire
<b>NM</b>	: Nerf maxillaire
<b>NF</b>	: Nerf facial
<b>VIH</b>	: Virus d'immunodéficience humaine
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>DA</b>	: Dermatite atopique
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>LCR</b>	: Liquide céphalorachodien
<b>ECP</b>	: Effet cytopathique
<b>TK</b>	: Tymidine kinase
<b>VZV</b>	: Virus varicelle-zona

<b>CMV</b>	: Cytomegalovirus
<b>PIH</b>	: Primo-infection hépétique
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>UVR</b>	: Rayons ultra-violets
<b>HHV-6</b>	: Hépès virus humain type 6
<b>ACV</b>	: Aciclovir
<b>VCV</b>	: Valaciclovir
<b>IV</b>	: Intra-veineuse
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>EBV</b>	: Epstein-barr virus
<b>VGCV</b>	: Valganciclovir
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>AZT</b>	: Azidothymidine
<b>HIV</b>	: Virus d'immunodéficience humain
<b>HBV</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>FSC</b>	: Foscarnet
<b>VCV</b>	: Valaciclovir
<b>FCV</b>	: Famciclovir
<b>PCV</b>	: Penciclovir
<b>HPI</b>	: Inhibiteurs de l'hélicase primase



*Liste des illustrations*

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Morphologie labiale.....	5
<b>Figure 2</b> : 4A, medial subunit ; 4C, lateral subunit; 5A, philtrum subunit; 5B, lateral subunit; 5C, mucosal subunit); 6A, central subunit; 6B, mucosal subunit ; 7, mental unit (3) .....	7
<b>Figure 3</b> : Vue antérieure schématique montrant la musculature des lèvres (5).....	9
<b>Figure 4</b> : Vue latérale schématique montrant la musculature des lèvres (5).....	9
<b>Figure 5</b> : Muqueuse buccal avec ou sans sous-muqueuse (11).....	10
<b>Figure 6</b> : Présentation schématique du modiolus (9) .....	11
<b>Figure 7</b> : A. Dissection de sujet anatomique au système artériel injecté de résine colorée. A : artère coronaire supérieure ; B : artère faciale (noter sa profondeur). (12) .....	12
<b>Figure 8</b> : Diaphanisation sujet injecté (artères en rouge, veines en vert). A : a. coronaire supérieure ; B : a. faciale ; C : a. marginale nasale ; D : a. de l'aile du nez (rameau inférieur) ; E : a. tronc veineux latéro-nasal ; F : a. de l'aile du nez (rameau supérieur) ; G : a. veine faciale. (12).....	13
<b>Figure 9</b> : La région labio-septo-columellaire (16) .....	15
<b>Figure 10</b> : Le drainage veineux des lèvres (8) .....	15
<b>Figure 11</b> : Drainage lymphatique des lèvres (8) ALS : Ganglions sub-mentaux ALI : Ganglion facial .....	16
<b>Figure 12</b> : Territoires cutanés d'innervation du nerf trijumeau et de ses branches ophtalmique (vert), maxillaire (bleu) et mandibulaire (jaune) (17) .....	17
<b>Figure 13</b> : Innervation labiale (8) ALS : nerf sous-orbitaire , ALI : branche maxillaire inférieure....	18
<b>Figure 14</b> : .....	19
<b>Figure 15</b> : Établissement de la latence virale (35) .....	27
<b>Figure 16</b> : Réactivation virale (35) .....	28
<b>Figure 17</b> : Déroulement des infections à herpesvirus (36).....	29
<b>Figure 18</b> : Infection orale par VHS-1(36).....	29
<b>Figure 19</b> : Herpès labial récurrent dans sa phase initiale vésiculeuse (39).....	36
<b>Figure 20</b> : Herpès labial bipolaire dans sa phase tardive pustulo-croûteuse.(39) .....	36
<b>Figure 21</b> : Herpes (Syndrome de kaposi- Juliusberg ) compliquant une DA(68).....	41
<b>Figure 22</b> : Greffe herpétique dans une dermatite atopique du visage (pustulose varioliforme de Kaposi- Juliusberg).(68).....	41
<b>Figure 23</b> : Effet cytopathique d'un HSV. ....	47

<b>Figure 24 : Mécanisme d'action de l'Aciclovir (97) .....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 25 : Efficacité du famciclovir et du valaciclovir de courte durée dans le traitement de l'herpès labial. ....</b>	<b>72</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I :</b> Agents antiviraux approuvés pour le traitement de l'herpès labial au Royaume-Uni et aux États-Unis. ....	71
<b>Tableau II :</b> Résumé des études examinant l'efficacité des antiviraux oraux pour la gestion des poussées d'herpès labial récurrentes. ....	73
<b>Tableau III :</b> Agents antiviraux approuvés pour le traitement de l'herpès labial au Royaume-Uni et aux États-Unis. ....	79
<b>Tableau IV :</b> Objectifs d'un vaccin anti-HSV.(175).....	101



# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Rappel anatomique de la bouche</b> .....	3
1. Morphologie Labiale.....	4
1.1. Forme extérieure.....	4
1.1.1. Lèvre blanche.....	4
1.1.2. Lèvre rouge .....	5
1.1.3. Ligne de jonction cutanéomuqueuse .....	6
1.1.4. Commissures labiales.....	6
1.2. Face interne.....	6
1.3. Sous unités esthétiques .....	6
2. Constitution anatomique .....	8
2.1. La peau.....	8
2.2. Le plan musculaire.....	8
2.3. La sous-muqueuse .....	10
2.4. Le modiolus .....	11
2.5. Muqueuse labiale .....	11
3. Vascularisation.....	12
3.1. Les artères .....	12
3.2. Les veines .....	14
3.3. Les Lymphatiques.....	16
4. Innervation .....	17
4.1. Innervation Motrice .....	17
4.2. Innervation Sensitive .....	18
5. Histologie :.....	19
<b>Epidémiologie</b> .....	20
1. Agent pathogène : .....	21
2. Reservoir.....	21
3. Mode de transmission .....	22
4. Facteur favorisants :.....	23

5. Répartition géographique.....	23
6. Prévalence.....	24
<b>Physiopathologie.....</b>	<b>25</b>
1. La primo-infection.....	26
2. La période de latence.....	27
3. Neurovirulence.....	30
<b>Tableau clinique.....</b>	<b>31</b>
1. Hérpès naso-labial : .....	32
1.1. Primo-infection herpétique :.....	32
1.2. Hérpès naso-labial récurrent.....	34
2. Hérpès naso-labial chez l'immunodéprimé : .....	37
2.1. Encéphalite herpétique: .....	37
2.2. Hépatite herpétique :.....	38
3. Hérpès naso-labial chez l'atopique.....	39
Diagnostic virologique.....	42
1. Prélèvement : .....	43
1.1. Technique de prélèvement :.....	43
1.2. Matériel nécessaire : .....	44
2. Modalités de transport : .....	44
3. Techniques de diagnostic.....	44
3.1. Diagnostic direct :.....	44
3.1.1. Culture virale : .....	45
3.1.2. Recherche d'antigènes viraux :.....	48
3.1.2.1. Révélation par immunofluorescence .....	49
3.1.2.2. Révélation par ELISA.....	50
3.1.3. Détection du génome par PCR.....	50
3.1.4. Cytodiagnostic de tzanck : .....	52
3.1.5. Microscopie électronique :.....	53
3.2. Diagnostic indirect(Sérologie).....	54

<b>Evolution et complication</b> .....	58
1. Erythème polymorphe : .....	59
2. Le panaris herpétique.....	60
3. kératite hérpétique .....	60
3.1. Par voie topique .....	61
3.2. Par voie générale.....	61
3.3. Le débridement .....	62
3.4. Les larmes artificielles.....	62
3.5. La cyloplégie (atropine 1 %).....	63
3.6. Les antiseptiques.....	63
3.7. Les corticostéroïdes .....	63
4. Syndrome de kaposi juliusberg.....	64
<b>Traitement</b> .....	65
1. Les agents antiviraux .....	66
1.1. Les antiviraux oraux .....	66
1.2. Efficacité.....	72
1.3. La crème topique à 5% d'acyclovir-1% d'hydrocortisone (ME-609) pour le traitement de l'herpès labial .....	75
1.4. Les antiviraux locaux.....	76
1.5. Risques par rapport aux avantages de la reclassification du traitement antiviral ...	77
2. Mécanisme d'action des antiviraux .....	80
3. Pharmacologie et toxicité .....	81
3.1. Acyclovir et valacyclovir.....	81
3.1.1. Pharmacocinétique .....	81
3.1.2. Effets indésirables .....	82
3.1.3. Indications actuelles .....	82
3.2. Ganciclovir (DHPG) et valganciclovir.....	82
3.2.1. Mode d'action .....	82
3.2.2. Activité anti-virale.....	82
3.2.3. Pharmacocinétique .....	83

3.2.4. Effets indésirables .....	83
3.3. Foscarnet.....	83
3.3.1. Mode d'action .....	83
3.3.2. Activité anti-virale .....	84
3.3.3. Pharmacocinétique .....	84
3.3.4. Effets indésirables .....	84
4. Indications thérapeutiques .....	85
<b>Résistance des HSV aux antiviraux .....</b>	<b>86</b>
1. La résistance à l'aciclovir .....	87
1.1. Epidémiologie de la résistance .....	88
1.2. Mécanisme de la résistance .....	89
1.3. Facteurs influençant l'émergence de la résistance.....	89
1.4. La sensibilité aux antiviraux .....	90
<b>Alternatives thérapeutiques .....</b>	<b>91</b>
<b>Perspectives thérapeutiques .....</b>	<b>94</b>
<b>Autres traitements disponibles à l'officine .....</b>	<b>96</b>
1. Huiles essentielles .....	97
2. Tea Tree (Arbre à thé, Melaleuca alternifolia) .....	97
<b>Prévention .....</b>	<b>98</b>
1. Prévention de l'herpès naso-labial.....	99
2. Prévention des récurrences d'herpes oculaire: .....	99
3. Vaccination anti-héropétique :.....	99
3.1. Vaccin prophylactique :.....	100
3.2. Vaccin thérapeutique : .....	101
<b>Conclusion.....</b>	<b>102</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>105</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>109</b>



# *Introduction*

L'herpès est l'une des infections virales humaines les plus courantes au monde. Il existe deux types de virus de l'herpès: le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) et le virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV-2). (1)

Avec des manifestations cliniques d'intensité et de localisation variables, ce virus, strictement humain et contagieux, est principalement responsable de l'herpès naso-labial, encore appelé « bouton de fièvre ». Une fois installé, il se loge dans l'organisme en alternant des phases d'inactivité, dites de latence, et de réplication.

Cette affection récurrente est, la plupart du temps, jugée bénigne notamment chez les sujets immunocompétents. Elle peut toutefois, se révéler très sérieuse chez les patients immunodéprimés et les jeunes enfants.

Actuellement, sur le plan thérapeutique, les traitements agissent uniquement sur la phase de réplication. Ils ne permettent donc pas d'éradiquer le virus latent. La transmission et la progression dans la population ne sont donc pas limitées.

L'aciclovir est le traitement de choix tant en préventif qu'en curatif. Cependant, cet antiviral voit apparaître des souches virales résistantes à son mécanisme d'action. La ténacité de ce virus suscite donc la nécessité de découvrir de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Parmi les objectifs de notre travail :

Définir l'hépes simplex virus.

Connaitre les manifestations naso-labial du virus.

Faire le point sur les différents moyens thérapeutiques utilisés pour le traitement et la prévention des primo-infections et des récurrences.



*Rappel anatomique  
de la bouche*

La région labiale comprend toutes les parties molles qui constituent les lèvres. Elle est située à la partie médiane de l'étage inférieur de la face, et forme la paroi antérieure de l'orifice buccale.

La région labiale est limitée :

- en haut par le nez
- en bas par le sillon mento-labial
- latéralement par les sillons naso-géniens.

## **1. Morphologie Labiale (2)**

### **1.1. Forme extérieure**

Les lèvres sont des replis musculo-membraneux très mobiles au nombre de deux : une lèvre supérieure et une lèvre inférieure.

Chaque lèvre comprend une portion cutanée ou lèvre blanche et une portion muqueuse ou lèvre rouge ou vermillon. Chez les sujets de couleur, le vermillon n'est pas rouge mais brunâtre voire noir.

Les lèvres sont obliques en avant.

Les lèvres supérieure et inférieure sont réunies à leur extrémité pour former les commissures labiales.

La lèvre supérieure est plus longue que la lèvre inférieure et la déborde légèrement en avant.

#### **1.1.1. Lèvre blanche**

Son revêtement extérieur est cutané. Il donne la hauteur à la lèvre.

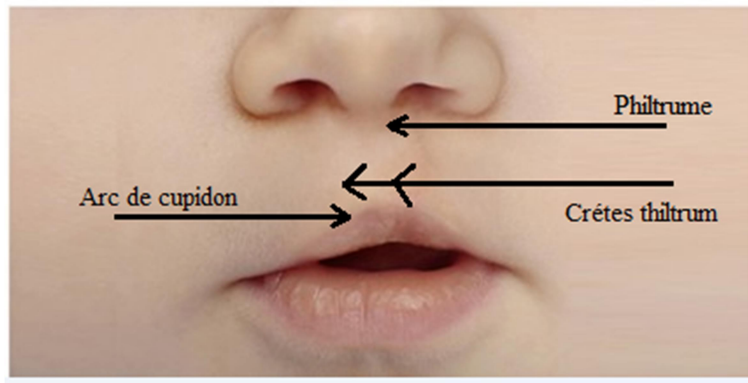
- Supérieure :

Elle présente une dépression médiane : le philtrum, bordé par les crêtes philtrales. Chez l'homme, elle présente de nombreux éléments pileux.

La hauteur de la lèvre blanche va en augmentant depuis la crête philtrale jusqu'à la commissure.

- Inférieure :

Elle présente une dépression médiane plus ou moins marquée.



**Figure 1** : Morphologie labiale

### 1.1.2. Lèvre rouge

On lui distingue deux portions :

- Une portion interne muqueuse ou lèvre humide. Elle est en continuité avec la muqueuse buccale.
- Une portion externe semi muqueuse ou lèvre sèche que l'on appelle vermillon. (bord libre de la lèvre)

Sa limite postérieure est définie par le point de contact entre les deux lèvres quand la bouche est fermée.

Au niveau de la lèvre supérieure, il existe un petit tubercule médian qui répond à une légère dépression de la lèvre inférieure.

Le vermillon est pigmenté et est très développé chez l'africain, aussi bien au niveau de la lèvre supérieure qu'inférieure.

### **1.1.3. Ligne de jonction cutanéomuqueuse**

Elle sépare la lèvre blanche de la lèvre rouge. Elle est saillante et nette.

Cette ligne est incurvée à la partie médiane de la lèvre supérieure selon l'arc de cupidon qui répond au philtrum et sous lequel siège le tubercule médian quand il existe. A cet arc correspond une légère incurvation inverse à la lèvre inférieure.

Remarque : la continuité de la jonction cutanéomuqueuse est un élément esthétique fondamental qu'il faut restaurer lors de la suture, sans tolérer aucun décalage.

### **1.1.4. Commissures labiales**

Zone d'union des lèvres supérieure et inférieure, elles se réunissent en s'amincissant.

Elles se projettent sur un axe vertical passant par les pupilles (ligne médio pupillaire)

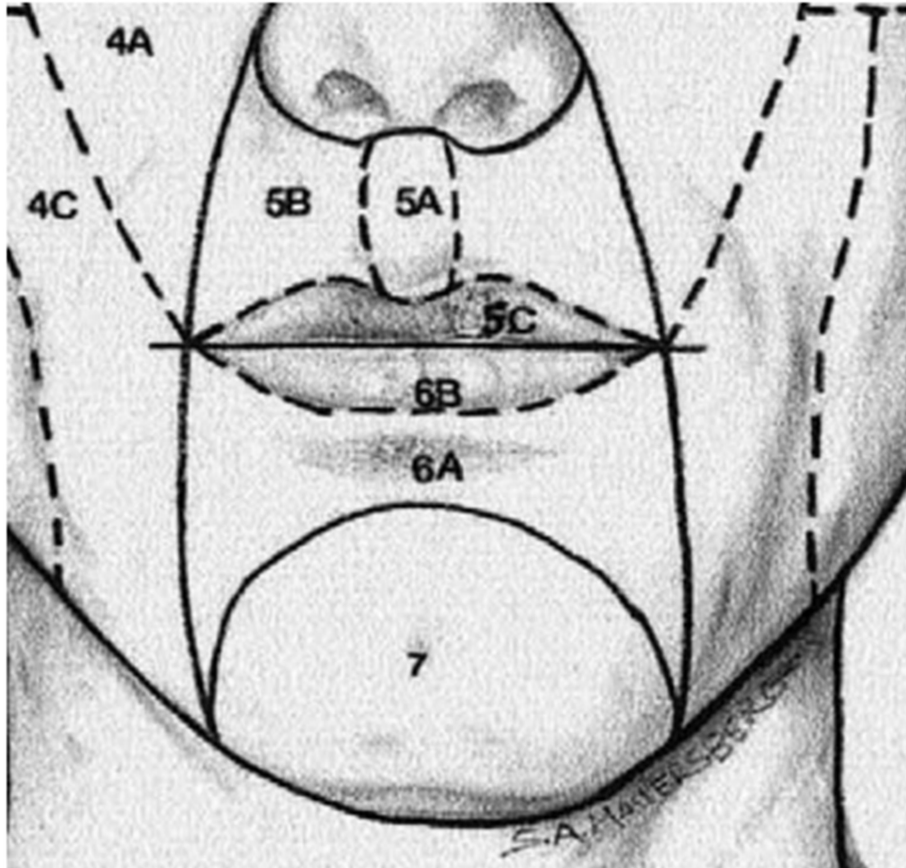
Elles sont caractérisées par leur aptitude au déploiement liée à une réserve d'étoffe cutanée et muqueuse. Chaque commissure est bordée par une petite éminence cutanée sur laquelle se termine le sillon naso-génien.

## **1.2. Face interne**

Appliquée contre la denture, elle est muqueuse et constitue la paroi antéroexterne du vestibule buccal antérieur. A la partie médiane de chaque lèvre, il existe un repli ou frein surtout marqué en haut.

## **1.3. Sous unités esthétiques**

Elles sont au nombre de quatre. Trois au niveau de la lèvre supérieure, cependant BURGET divise la sous unité esthétique philtrale en deux, et une unité esthétique labiale inférieure.



**Figure 2 :** 4A, medial subunit ; 4C, lateral subunit; 5A, philtrum subunit; 5B, lateral subunit; 5C, mucosal subunit); 6A, central subunit; 6B, mucosal subunit ; 7, mental unit (3)

## **2. Constitution anatomique**

Les lèvres comprennent quatre plans qui sont de l'extérieur vers l'intérieur:

- la peau
- la couche musculaire
- la couche sous muqueuse (glandulaire)
- la muqueuse.

### **2.1. La peau**

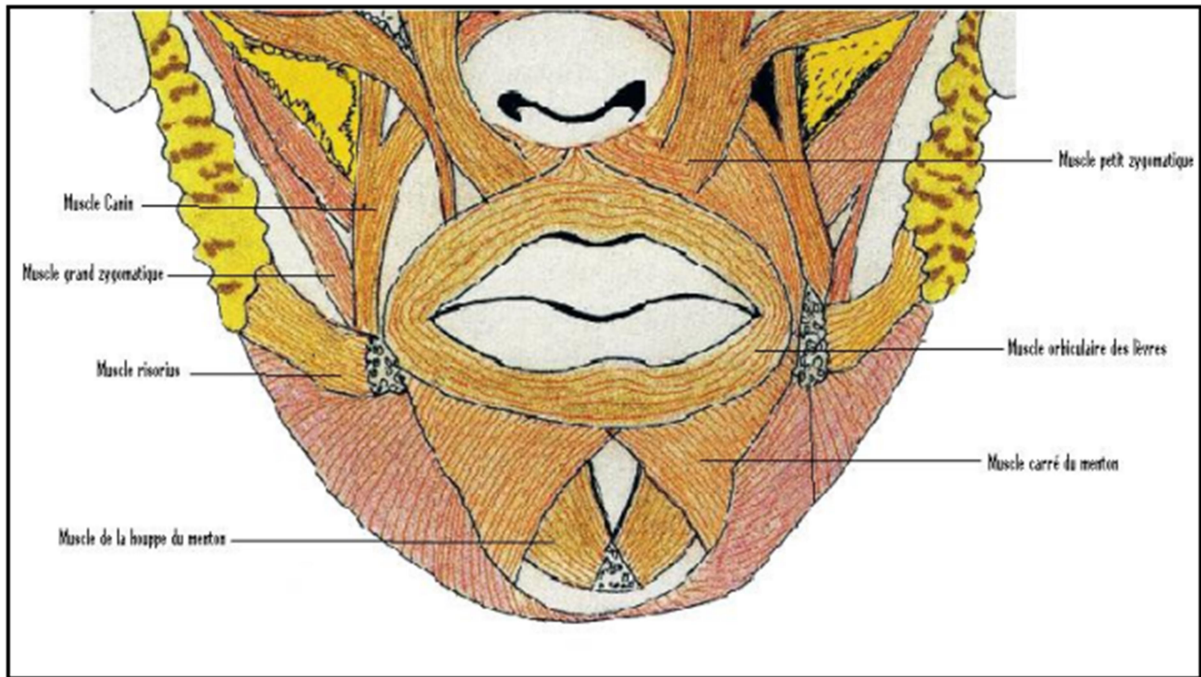
Epaisse, particulièrement résistante, adhérente aux faisceaux musculaires sous jacents, avec des follicules pileux, des glandes sébacés et sudoripares.

### **2.2. Le plan musculaire**

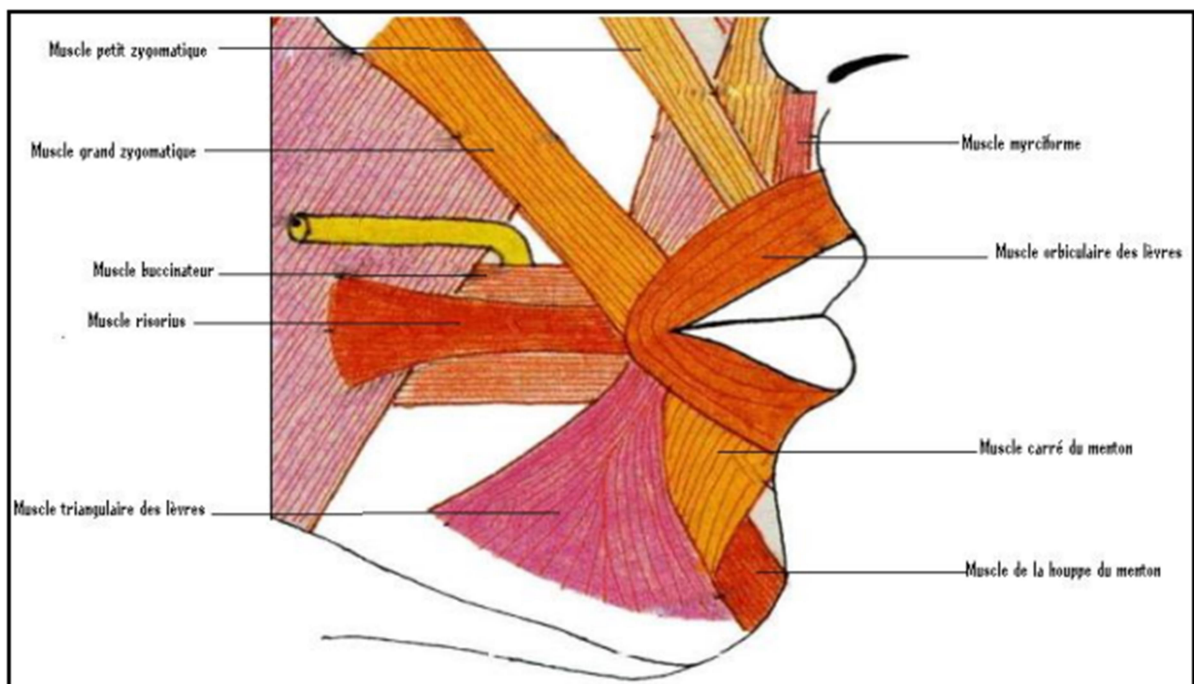
L'architecture musculaire des lèvres s'organise autour de l'orbiculaire et du modiolus (4).

Les muscles des lèvres sont tous des muscles peauciers innervés par le nerf facial. On en distingue deux groupes : les muscles intrinsèques et extrinsèques.

L'orbiculaire des lèvres occupe l'épaisseur des deux lèvres, c'est un muscle constricteur puissant, elliptique qui circonscrit l'orifice buccal.



**Figure 3 :** Vue antérieure schématique montrant la musculature des lèvres (5)



**Figure 4 :** Vue latérale schématique montrant la musculature des lèvres (5)

L'orbiculaire des lèvres :

Il est disposé concentriquement autour de l'orifice buccal. On lui distingue 2 parties :

- Externe, périphérique où s'insèrent les muscles extrinsèques,
- Interne, centrale ou marginale, intrinsèque, rétractile.

Chaque orbiculaire est formé de deux parties : droite et gauche comme le confirment les atteintes des hémilèvres latérales en cas de paralysie faciale.

Selon Poirier (6) l'orbiculaire marginal central est annulaire avec des fibres circulaires constrictives : il s'agit d'un véritable sphincter.

Les fibres sont alors concentriques et représentent un tiers de la hauteur globale de la lèvre.

L'orbiculaire périphérique externe représente les deux tiers de la hauteur de la lèvre. Il est en rapport avec les muscles extrinsèques; il forme une boutonnière elliptique à deux faisceaux indépendants.

### 2.3. La sous-muqueuse

La sous-muqueuse est formée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner aussi bien que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse(10). figure (11)



**Figure 5** : Muqueuse buccal avec ou sans sous-muqueuse (11)

## 2.4. Le modiolus

Il est formé par la réunion vers le derme de la commissure labiale des muscles petit et grand zygomatique, Canin, risorius et orbiculaire. Il a la forme d'un cône aplati d'environ 1 cm d'épaisseur dont la base repose sur la muqueuse et le sommet arrondi se trouve sous le pannicule adipeux. C'est un point d'amarrage qui permet la mise en tension des lèvres et qu'il faut tenter de reconstruire (7,8).

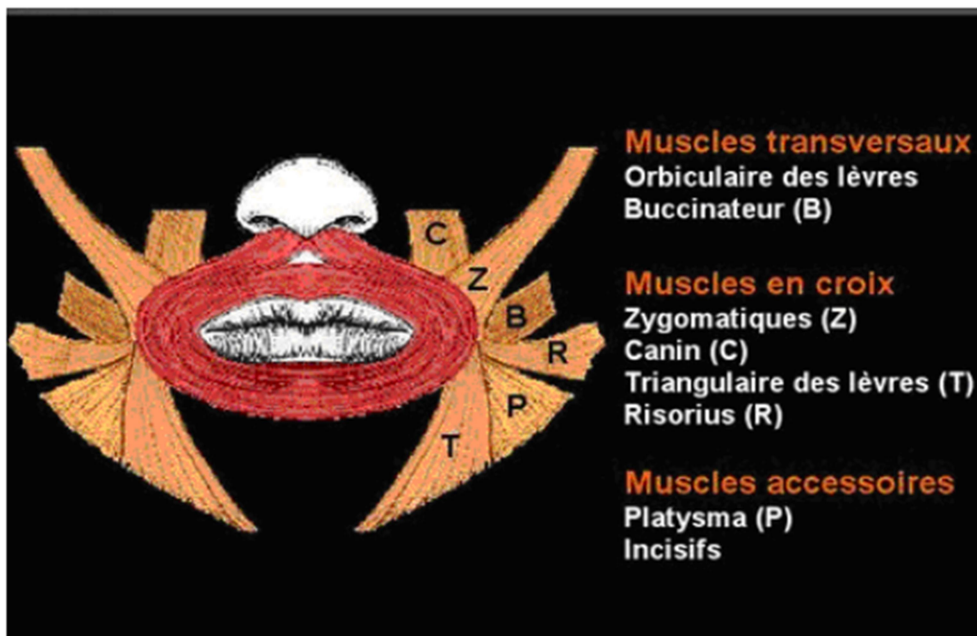


Figure 6 : Présentation schématique du modiolus (9)

## 2.5. Muqueuse labiale

Elle tapisse l'orbiculaire et se réfléchit au niveau des sulcus pour se continuer avec la gencive.

Latéralement elle se continue avec la muqueuse buccale.

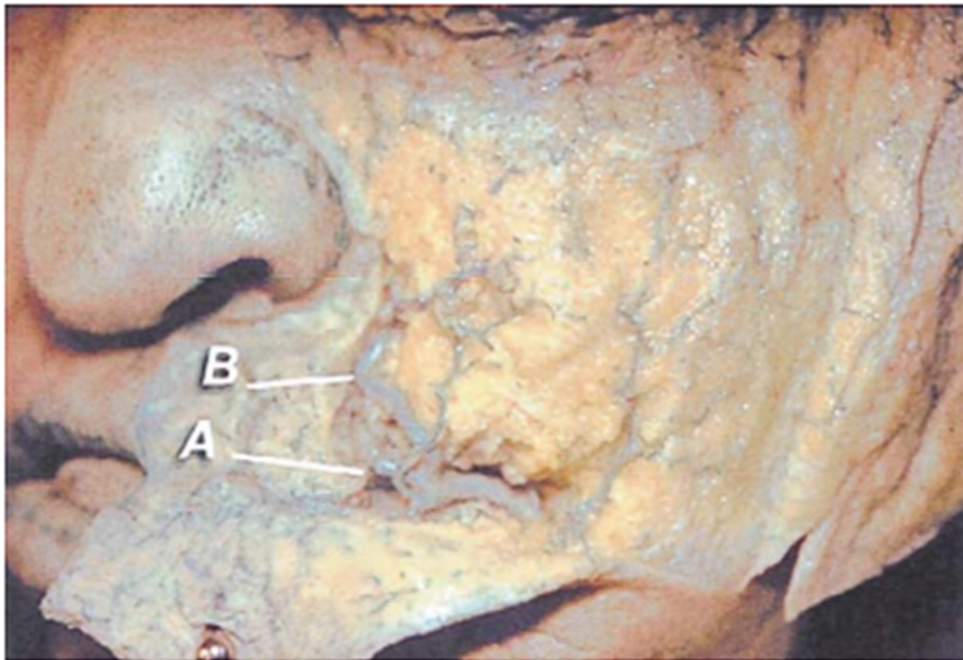
Cette muqueuse est souple, élastique, facile à individualiser ; ces propriétés permettent sa mobilisation pour reconstruire les pertes de substance de petite taille.

### 3. Vascularisation

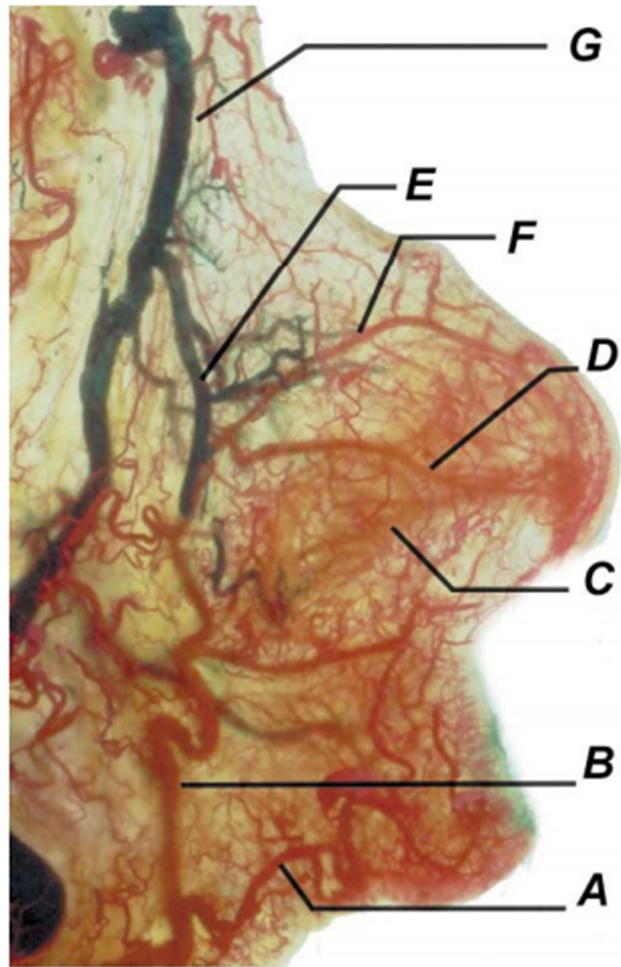
#### 3.1. Les artères

La vascularisation artérielle est sous la dépendance du système carotidien externe par l'intermédiaire des artères faciales (situées entre les plans des muscles peauciers) d'où naissent les artères coronaires labiales à proximité de la commissure (1 à 2 cm).

Chaque coronaire a un trajet flexueux horizontal, caractéristique des artères des sphincters, ce qui leur donne une réserve de longueur physiologique.



**Figure 7** : A. Dissection de sujet anatomique au système artériel injecté de résine colorée. A : artère coronaire supérieure ; B : artère faciale (noter sa profondeur). (12)



**Figure 8** : Diaphanisation sujet injecté (artères en rouge, veines en vert). A : a. coronaire supérieure ; B : a. faciale ; C : a. marginale nasariaire ; D : a. de l'aile du nez (rameau inférieur) ; E : a. tronc veineux latéro-nasal ; F : a. de l'aile du nez (rameau supérieur) ; G : a. veine faciale. (12)

- Les artères coronaires labiales supérieures

Elles traversent le plan musculaire et cheminent entre la face profonde du muscle orbiculaire et la muqueuse pour s'anastomoser sur la ligne médiane avec les artères coronaires correspondantes du côté opposé le plus souvent : Anastomose droite gauche des artères coronaires supérieures (15).

L'artère coronaire est située à environ 10 mm du bord libre de la lèvre supérieure au niveau de la jonction entre les lèvres rouges humides et sèches. Elle se projette sur la jonction mucovermillonnaire (13-14).

Pour la lèvre supérieure, la vascularisation provient parfois de l'artère de la sous cloison, branche de la sphéno-palatine (10 à 20% des cas).

- Les artères coronaires labiales inférieures

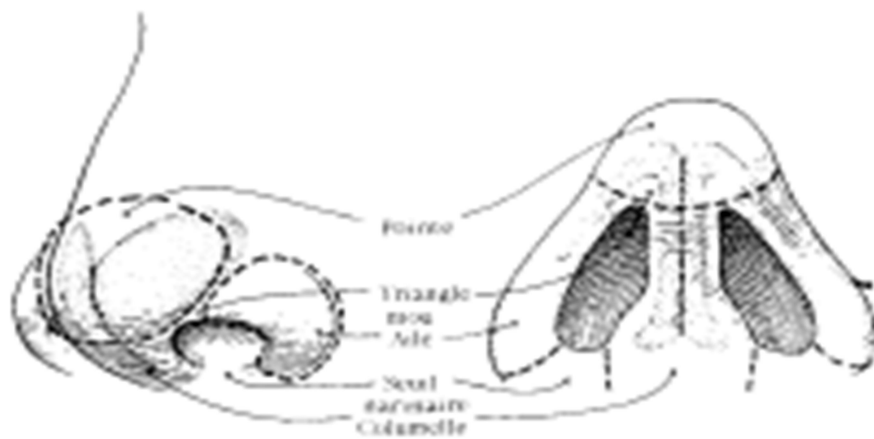
Leur trajet est variable, et l'artère est située entre 5 et 15 mm du bord libre de la lèvre.

### **3.2. Les veines**

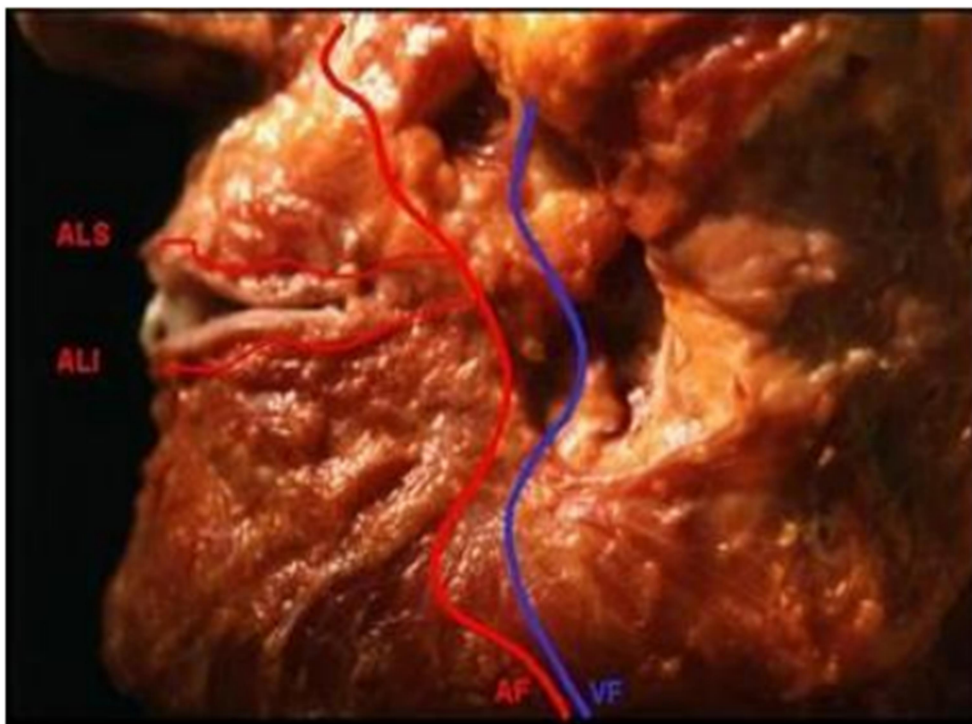
Il n'existe pas de veine coronaire anatomique. Le drainage veineux de chaque lèvre est indépendant.

La lèvre supérieure se draine de façon ascendante par le tronc labio-septocolumellaire qui rejoint la veine faciale. Ce système de drainage veineux ascendant est assuré par le mouvement permanent des lèvres qui aspire le sang et le draine vers la veine faciale.

La lèvre inférieure se draine de manière descendante vers le système jugulaire antérieur.



**Figure 9 :** La région labio-septo-columellaire (16)

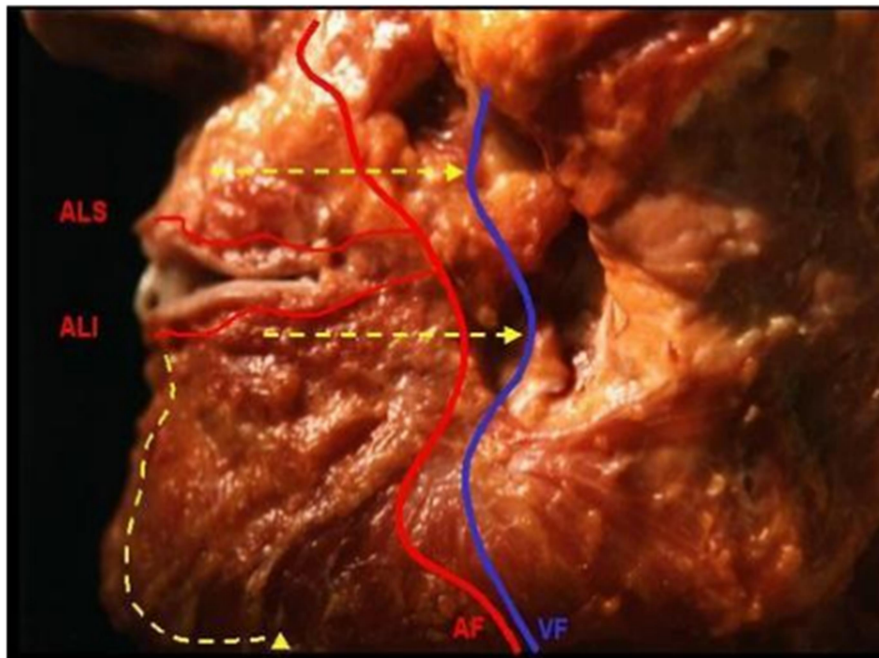


**Figure 10 :** Le drainage veineux des lèvres (8)

### 3.3. Les Lymphatiques

Le drainage lymphatique de la lèvre supérieure et de la partie latérale de la lèvre inférieure se fait selon le trajet de la veine faciale, vers les ganglions sous maxillaires et sous digastriques.

Le drainage lymphatique de la partie médiane de la lèvre inférieure se fait vers les ganglions sous mentaux de la chaîne jugulaire antérieure puis vers les ganglions latéro-cervicaux de façon bilatérale d'où l'indication des curages bilatéraux dans les carcinomes médians de la lèvre inférieure.



**Figure 11** : Drainage lymphatique des lèvres (8) ALS : Ganglions sub-mentaux ALI : Ganglion facial

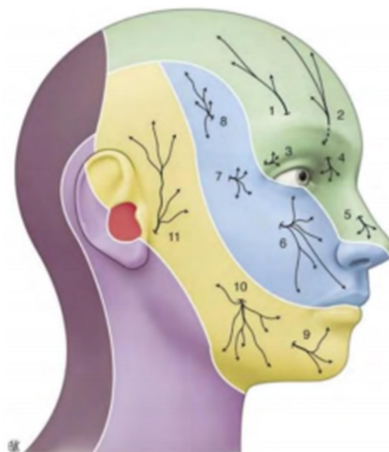
## 4. Innervation

### 4.1. Innervation Motrice

Les muscles des lèvres sont tous des muscles peuciers dont l'innervation motrice est assurée par le nerf facial, et en particulier par les rameaux :

- Rameaux sous-orbitaires pour les releveurs, les zygomatiques et le muscle Canin.
- Mentonnier, qui chemine à environ 1 cm du rebord basilaire de la mandibule.
- Buccal inférieur.
- Buccal supérieur.

Ces rameaux cheminent à la face profonde des muscles peuciers de la face.



**Figure 12 :** Territoires cutanés d'innervation du nerf trijumeau et de ses branches ophtalmique (vert), maxillaire (bleu) et mandibulaire (jaune) (17)

La sensibilité de la face est également assurée par une branche du nerf facial (zone de Ramsay-Hunt en rouge), et la troisième racine cervicale (en mauve).

1. Nerf. supra-orbitaire
2. Nerf. supra-trochléaire
3. Rameau palpébral du nerf lacrymal
4. Nerf infra-trochléaire
5. Rameau nasal externe du nerf ethmoïdal antérieur
6. Nerf infraorbitaire
7. Nerf Zygomatiko-facial
8. Nerf zygomatiko-temporal
9. Nerf mentonnier
10. Nerf buccal
11. Nerf auriculotemporal

## 4.2. Innervation Sensitive

Elle est sous la dépendance du trijumeau par :

- Sa branche maxillaire supérieure (nerf sous-orbitaire) : les branches labiales sont destinées à la joue et à la lèvre supérieure homolatérale.
- Sa branche maxillaire inférieure par l'intermédiaire du nerf dentaire inférieur.



**Figure 13 :** Innervation labiale (8) ALS : nerf sous-orbitaire , ALI : branche maxillaire inférieure

## 5. Histologie :

Sur le plan microscopique, on retrouve, pour la lèvre rouge humide, une structure de muqueuse classique, en relation avec les glandes salivaires accessoires situées en profondeur.

Présentation histologique du tissu labial (8)

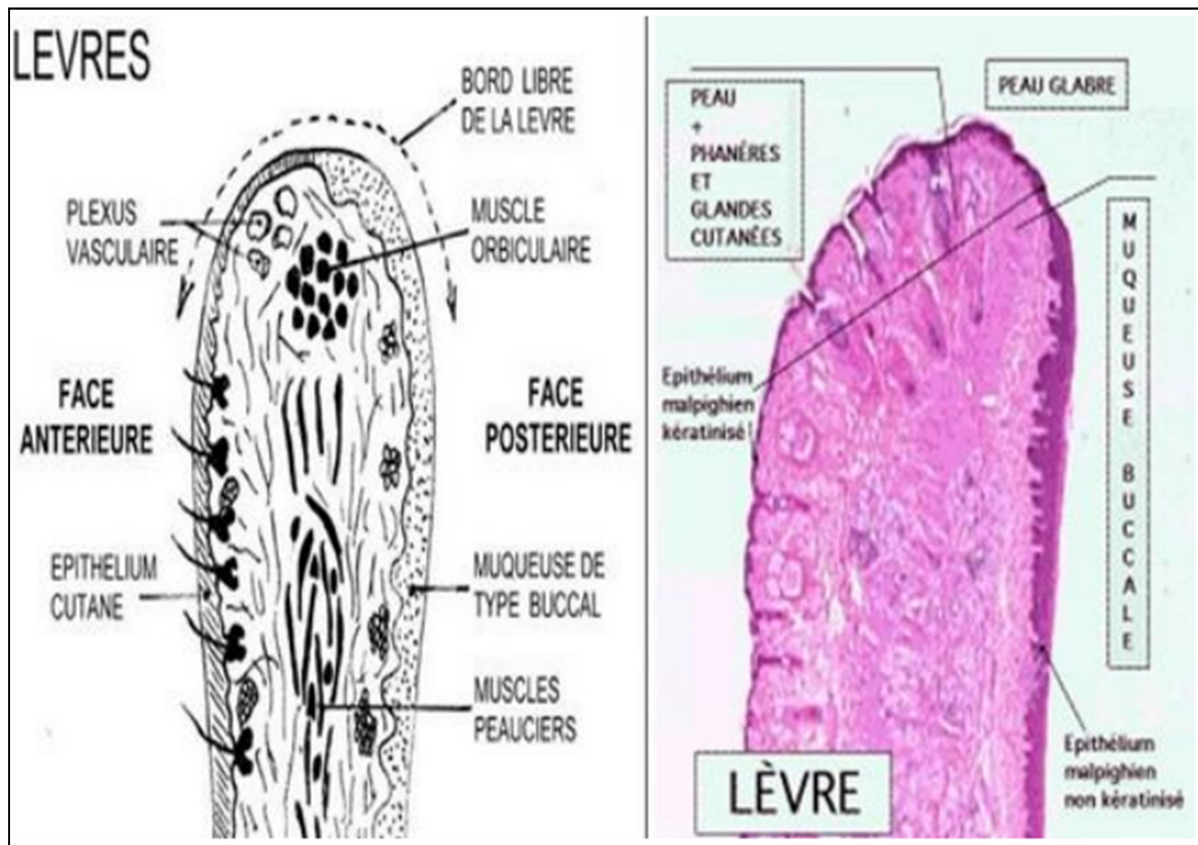


Figure 14 :

A la partie externe, la peau est épaisse et le derme contient des follicules pileux.

Le tissu musculaire est prédominant auquel la peau adhère fermement.

Cette relation rend compte de la difficulté à cliver la peau du muscle sous-jacent lors des gestes de reconstruction.



*Epidémiologie*

## 1. Agent pathogène :

le HSV-1 et le HSV-2 puissent infecter n'importe quelle zone mais, le HSV-1 est principalement associé à des infections impliquant la bouche, le pharynx, le visage, les yeux et le système nerveux central (SNC), alors que, Le HSV-2 est principalement associé aux infections de la région génitale .(18,19,20)

Herpès naso- labial ou bouton de fièvre est Causé principalement par le HSV-1, des cas de HSV-2 ont été signalés. Les infections primaires par HSV-1 sont contractées habituellement pendant l'enfance et peuvent être asymptomatiques ou infracliniques. (21)

Les infections primaires symptomatiques se manifestent le plus souvent par une gingivostomatite, avec fièvre, maux de gorge, anorexie ,mauvaise haleine , adénopathie cervicale et œdème muqueux et lésions douloureuses vésiculaires et ulcéreuses impliquant la muqueuse buccale, la langue, les gencives et le pharynx . Les ulcères guérissent sans laisser de cicatrices dans les 2-3 semaines. Les infections récurrentes ont généralement des symptômes plus légers et une évolution clinique. Les lésions récurrentes dues au HSV-1 surviennent principalement sur une zone spécifique de la lèvre (bord vermillon de la lèvre) et sont appelées «boutons de fièvre». Les lésions disparaissent à environ 8 à 10 jours. (20)

## 2. Reservoir

Le HSV est strictement humain, a pour réservoir les personnes infectées. La contamination peut se produire par contact direct avec des lésions ou des sécrétions contaminées, que ce soit dans les sécrétions nasales, la salive ou les larmes.

Le site réservoir du virus Herpes simplex (HSV), de l'infection primaire jusqu'à la réactivation et entre les récurrences, se trouve dans les racines dorsales du

ganglion trijumeau ou dans le ganglion de la racine sensorielle. Cependant, le déclenchement du génome viral dans le ganglion n'explique pas exclusivement les récurrences et l'apparition de lésions cutanées. (22)

D'autres sites ne peuvent donc pas être exclus et le virus peut également être occulte dans les tissus extraneuraux.

### **3. Mode de transmission**

Le virus de l'herpès est un virus strictement humain. L'homme en est le seul réservoir. Ce dernier est constitué par des sujets infectés abritant les virus dans les ganglions sensitifs, les excréant par intermittence (23). La transmission de HSV se fait par contact direct avec une personne infectée.

À cause de la présence de particules virales dans les lésions, la salive et la cavité buccale, les lèvres ou les surfaces péri-orales, la transmission interhumaine se fait principalement par contact étroit entre une brèche cutanéomuqueuse et des lésions ou des sécrétions contaminées d'un individu atteint d'une infection primaire ou récurrente active. Elle est possible dès l'apparition des symptômes précurseurs jusqu'au stade de croûtes (24).

Dans l'herpès labial, les baisers ainsi que les contacts oraux/génitaux sont les voies de transmission les plus rencontrées. Plus rarement, le virus peut également être transmis par des gouttelettes respiratoires (25).

L'auto-contamination est également un moyen de transmission. Le virus se propage des lèvres à d'autres parties du corps (muqueuses buccale, oculaire, nasale) par l'intermédiaire de la main. Il arrive aussi que des lésions apparaissent sur les doigts (24).

Même si le virus de l'herpès est un virus enveloppé donc fragile qui ne persiste que peu de temps dans le milieu extérieur, la contamination par l'intermédiaire d'objets souillés (serviettes,...) est possible mais s'avère très faible.

Comme évoqué précédemment, certaines phases de réactivation peuvent se produire sans provoquer de lésions sur les lèvres. L'excrétion virale du virus est donc asymptomatique. Dans cette situation, même en l'absence de lésions chez la personne infectée, la transmission est possible.

#### **4. Facteur favorisants :**

Une fois qu'un enfant est infecté par le virus qui provoque des boutons de fièvre, il est plus susceptible de revenir parfois lorsque le système immunitaire du corps est fatigué ou lorsque la peau est irritée pour d'autres raisons. Les déclencheurs de boutons de fièvre courants chez les enfants précédemment exposés au virus comprennent:

- Fatigue et stress.
- Exposition au soleil, à la chaleur, au froid ou à une sécheresse intense. - Lésions ou fissures cutanées.
- Maladie (par exemple, rhume ou grippe).
- Déshydratation et mauvaise alimentation.
- Fluctuation hormonale (par exemple, pendant les menstruations d'une adolescente, etc.)

#### **5. Répartition géographique**

La prévalence de l'infection à HSV-1 est plus élevée que celle de l'infection à HSV-2 dans la plupart des régions géographiques. Le taux de séroprévalence

du HSV-1 varie de 50% à 95%, tandis que le taux de séroprévalence du HSV-2 varie de 10% à 60%, selon les pays et les zones géographiques. Fondamentalement, le HSV-1 est responsable de l'herpès oral et le HSV-2 est responsable de l'herpès génital. Par conséquent, comme le HSV-1 est particulièrement présent dans la cavité buccale, il est généralement transmis aux enfants par la salive ou le liquide sur les vésicules des lèvres. (26)

HSV2 varie entre pays développés et pays en voie de développement et entre même entre pays industrialisés(27) :

- 5 à 15 % en Europe de l'Ouest et au Japon ;
- 10 à 30 % aux États-Unis, en Europe de l'Est, au Maroc, en Asie du Sud/Est, en Afrique de l'ouest
- 30 à 50 % en Amérique du Sud ;
- 40 à 80 % en Afrique Centrale et en Afrique du Sud (28)

## **6. Prévalence**

La primo- infection survient généralement avant l'âge de 20 ans, principalement dans l'enfance, et ne provoque généralement aucun symptôme. En fait, la plupart des personnes infectées n'auront jamais de symptômes et ne verront donc pas de vésicules. Le virus vit dans le corps, mais toujours inactif. (30)

Dans notre pays, la prévalence de l'herpès ne peut être définie en l'absence d'études faites à l'échelle nationale.

Si la séroprévalence est équivalente chez masculin et la féminine pour HSV-1 (respectivement 66,4% et 65%), elle est plus élevée chez le sexe féminin pour HSV-2 (17,9% contre 13,7% chez sexe masculin). (31)



*Physiopathologie*

## 1. La primo-infection

Cette première primo-infection passe pour la plupart du temps inaperçue (asymptomatique dans 90 % des cas). (32)

Le taux d'excrétion virale est plus élevé dans les premières heures de formation des vésicules, puis diminue. (33)

- La primo-infection dure en moyenne 8 jours, mais peut durer jusqu'à 20 jours. (33)
- Les virus excrétés par la muqueuse affectée peuvent durer par intermittence pendant des années, voire toute une vie. (33)

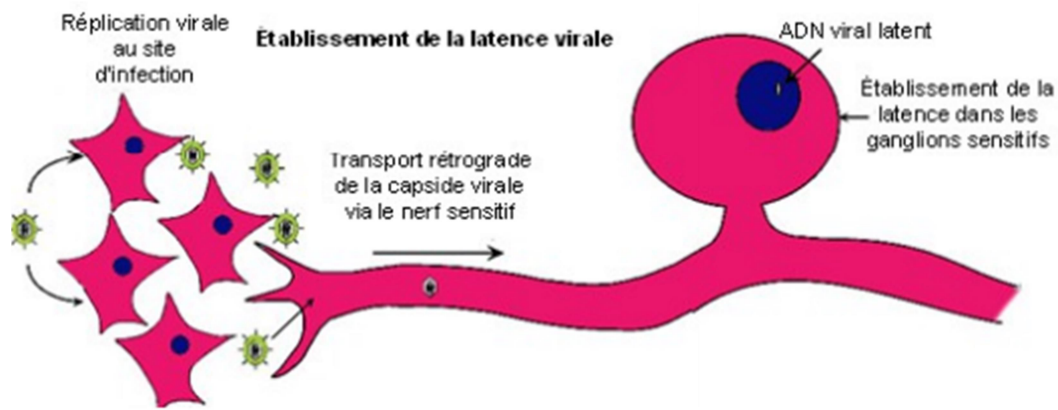
Chez certains enfants, la primo-infection peut provoquer de la fièvre, une gingivostomatite, un gonflement et des ulcères sur les gencives et à l'intérieur des joues, ou une pharyngite qui peut être confondue avec une forme de pharyngite bactérienne. (32)

La primo-infection caractérise le premier contact avec le virus herpétique. Elle survient la plupart du temps pendant l'enfance, entre 6 mois et 5 ans, après la perte des anticorps maternels, lors d'un baiser donné par un adulte porteur (23, 34, 24)

Lors de ce premier contact, le virus pénètre la muqueuse buccale par une brèche cutanéomuqueuse, à la suite d'un contact direct avec des lésions ou sécrétions infectées. Cette porte d'entrée cutanéomuqueuse devient le siège d'une multiplication virale.

La primo-infection est une période de réplication intense durant laquelle les particules virales se propagent le long des nerfs sensitifs pour rejoindre, par voie rétroaxonale, le ganglion sensitif innervant le territoire de la primo-infection,

endroit où le virus entrera en phase de latence (23) .



**Figure 15 :** Établissement de la latence virale (35)

## 2. La période de latence

Pour le virus de l'herpès labial, c'est au niveau du ganglion trigéminal (encore appelé ganglion de Gasser), rejoint grâce au nerf trijumeau qu'a lieu cette phase de latence (23).

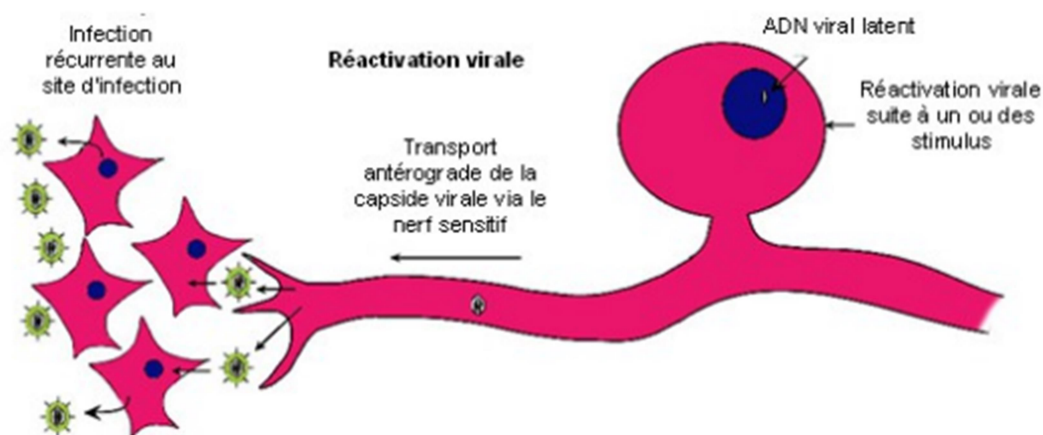
Durant cette période, le virus est latent. L'ADN viral ne s'intègre pas au génome de la cellule infectée. La réplication ainsi que l'expression des protéines virales n'ont pas lieu. Le génome n'est réduit qu'à quelques transcrits dits de latence (23)

Cet état de latence qui commence dix jours après le début de l'infection perdure toute la vie dans l'organisme de l'individu porteur sans pour autant causer de symptômes permanents (23,24). En effet, le virus, logé sous forme inactive dans le ganglion de Gasser, peut y rester des années sans être détecté par le système immunitaire et échapper aux médicaments antiviraux qui n'agissent que sur la réplication (23). Puis, alors que chez certains individus, il reste inactif, chez d'autres, des lésions d'herpès surviennent par poussées à des fréquences et des intensités variables selon chacun. C'est la réactivation de

l'infection ganglionnaire latente.

### - La réactivation

À tout moment, pour des raisons mal connues, le virus peut « se réveiller ». Il se réplique à nouveau, migre en sens inverse le long des fibres nerveuses et revient coloniser les cellules épithéliales du territoire cutané-muqueux où a eu lieu la primo-infection<sup>4</sup>.



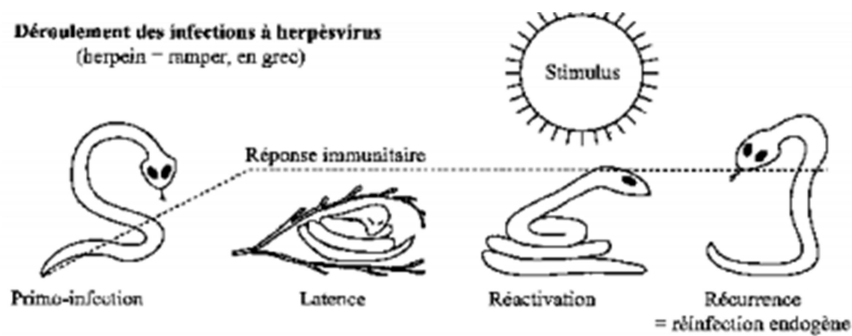
**Figure 16 :** Réactivation virale (35)

Cette réactivation peut se manifester par une récurrence clinique mais également par une excrétion asymptomatique de virus présents dans les sécrétions buccales.

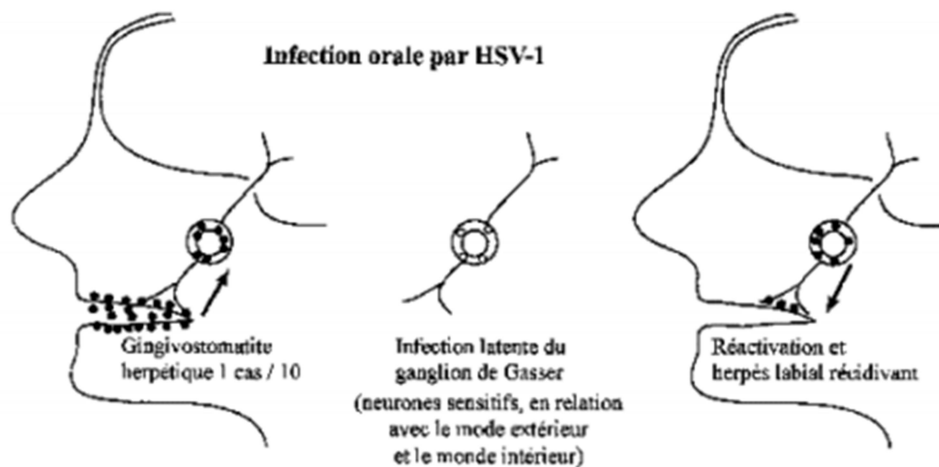
De nombreux facteurs sont évoqués dans la survenue de ces récurrences notamment (25, 24,36) :

- l'anxiété, le stress, la surcharge émotionnelle et la fatigue,
- le soleil et les rayons ultra-violets,
- la fièvre : la récurrence de l'herpès labial est 3 fois plus fréquente chez les patients fébriles.(25)

- des lèvres sèches,
- une maladie infectieuse concomitante (grippe, rhume,...)
- un écart diététique, une mauvaise alimentation
- une perturbation hormonale (grossesse, menstruations)
- un affaiblissement du système immunitaire (VIH, cancer ou provoqué par des médicaments : corticoïdes, immunosuppresseurs)
- un traumatisme physique dans la zone atteinte lors de la primo-infection (soins dentaires, coupure, gerçure)



**Figure 17** : Déroulement des infections à herpesvirus (36)



**Figure 18** : Infection orale par VHS-1(36)

### **3. Neurovirulence (37,38) :**

La neurovirulence potentielle de HSV est à l'origine de pathologies rares mais sévères en clinique humaine : méningites, encéphalites, et rétinites. Les déterminants de la neurovirulence sont certainement multiples et interviennent à toutes les étapes de l'infection :

Entrée du virus, multiplication locale dans les tissus périphériques, dissémination vers le système nerveux, échappement à la réponse immune de l'hôte. Il existe probablement des facteurs d'hôte et des facteurs viraux qui participent à cette propriété. Parmi les premiers facteurs viraux impliqués dans la neurovirulence expérimentale, il faut citer les gènes codant les protéines liées à la réplication enzymatique, ADN polymérase (pol) et thymidine kinase (TK). Ces deux protéines sont essentielles à la réplication virale dans les neurones postmitotiques, qui ne possèdent pas l'équipement enzymatique nécessaire pour suppléer leurs fonctions : des mutations de ces deux protéines limitent la virulence de l'infection.

Le mécanisme d'action d'un autre gène de virulence d'HSV a été récemment découvert et illustré dans un modèle d'interaction virus-hôte : il s'agit du gène  $\gamma$ 34.5 codant la protéine ICP34.5 (ICP pour infected cell protein).



*Tableau clinique*

## **1. Hérpes naso-labial :**

L'hérpes naso-labial est une infection fréquente, pouvant donner différentes manifestations, plus ou moins bénignes voire être asymptomatiques. Ces manifestations cliniques varient notamment selon l'âge, le fonctionnement du système immunitaire et l'histoire naturelle de la maladie (primo-infection ou récurrence).

### **1.1. Primo-infection herpétique :**

La primo-infection herpétique à un sérotype viral n'est pas immunisante à l'égard de l'autre sérotype. Celle qui est à l'origine de l'herpès naso-labial récurrent passe le plus souvent inaperçue. Elle peut cependant se manifester comme une gingivo-stomatite aiguë. Elle est due à HSV1 et survient le plus souvent chez l'enfant entre les âges de 6 mois et 4 ans. Après une incubation de 2 à 12 jours, des algies, une dysphagie et une hypersialorrhée apparaissent dans un contexte de malaise général avec hyperthermie souvent au-delà de 39°C. Les gencives sont tuméfiées et saignantes. Des érosions aphtoïdes grisâtres se développent sur la muqueuse buccale. Elles sont serties d'un liséré rouge, deviennent coalescentes en ulcérations polycycliques et se recouvrent d'un enduit diphtéroïde. Quelques vésicules groupées en bouquet et devenant croûteuses apparaissent sur le pourtour buccal ou le menton. L'haleine est fétide et l'alimentation quasiment impossible. Des adénopathies cervicales et sousmaxillaires sont sensibles et fréquentes. Malgré ces caractéristiques cliniques impressionnantes, une bonne évolution peut être obtenue en 5 à 15 jours. Le diagnostic différentiel n'est pas facile à élucider avec un syndrome de Stevens Johnson, Virus Coxsackie ou Stomatite à Candida. (39)

Après une infection herpétique primaire, le virus disparaît rapidement des lésions cutanéomuqueuses. Cependant, après avoir traversé le nerf sensoriel, il est confiné au ganglion sensoriel correspondant (ganglion de Gasser trijumeau pour HSV1 et ganglion sacré pour HSV2) où il semble rester inactif. (40, 41)

La transcription du génome viral apparaît constante, mais n'aboutit pas à l'expression de protéines virales. Sous diverses influences, cet état latent peut se décomposer, et en centrifugeant l'axone, le virus réside dans la zone muqueuse cutanée du site d'origine de l'infection, provoquant ainsi des lésions plus limitées ici. Ces épisodes sont volontiers récidivants. L'herpès récurrent peut être trouvé à divers endroits, cependant pour une personne donnée, La récurrence se produit au même site, qui est déterminé par l'emplacement de la primo- infection herpétique. Cet herpès récurrent est très peu accessible aux antiviraux actuels qui sont incapables de détruire le virus dans son repaire ganglionnaire. L'herpès de réinoculation chez un sujet préalablement séropositif ressemble cliniquement à une récurrence.

La sévérité de l'infection herpétique primaire et la survenue de récurrences dépendent de la qualité du système immunitaire, en particulier du type cellulaire. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T CD4 + et CD8 + et des cellules NK .L'effet inhibiteur de la lumière ultraviolette sur la fonction de présentation des cellules de Langerhans peut expliquer la récurrence de l'herpès au soleil. L'effet protecteur de la réponse humorale ne semble pas important. En fait, des anticorps spécifiques sont synthétisés lors de l'infection initiale, mais malgré le titre élevé, leurs niveaux ne changeront pas en raison de la récurrence. Le début de l'infection herpétique grave et chronique est favorisé par l'existence d'un déficit de l'immunité cellulaire (lymphome, dermatite atopique, désordre

de la kératinisation, corticothérapie générale, chimiothérapie antitumorale, syndrome immunodéficitaire acquis, déficit immunitaire génétique). (39)

## **1.2. Herpès naso-labial récurrent**

La très vaste majorité des grands enfants sont porteurs d'un éventuel HSV, ils peuvent donc présenter un risque de récurrence du virus à expression clinique. Cependant, seul un petit nombre (environ 20%) des enfants rechuteront, ce qui peut être dû à une défaillance temporaire de la fonction immunitaire cellulaire qui régit l'état latent du virus (42–43).

Le génome viral se transmet d'une cellule à l'autre jusqu'à la région cutanéomuqueuse où a lieu la réplication. La survenue de lésions cliniquement visibles dépend de la quantité de virus, de son type et de la rapidité de la réponse immunitaire envers le virus. La libération subclinique du virus est vraisemblablement beaucoup plus fréquente que l'herpès récurrent et représenterait le mode de transmission principal (44). La fréquence des récurrences herpétiques serait proportionnelle au nombre de neurinomes infectés dans le ganglion (45, 46).

Les symptômes fonctionnels et généraux des récurrences herpétiques sont moins bruyants que ceux de la primo-infection. Apparition de vésicules en tête d'épingle, groupées en bouquet (fig. 19), qui confluent en formant une bulle, puis se rompent laissant place à une érosion suivie d'une croûte (fig. 20) qui s'élimine enfin après avoir une sensation de cuisson, des picotements ou du prurit au niveau d'une macule érythémateuse. L'évolution de ce qui est communément appelé bouton de fièvre est de 7 à 10 jours si elle n'est pas prolongée avec des traitements locaux précoces, en particulier les dermocorticoïdes. Parfois, des taches érythémateuses ou pigmentées persistent,

qui s'estompent progressivement. Les signes généraux accompagnateurs sont exceptionnels et discrets associant une fébricule et de petites adénopathies.

Dans certains cas, l'herpès naso-labial est suivi d'un érythème polymorphe, qui peut réapparaître à chaque poussée (47).



**Figure 19 :** Herpès labial récurrent dans sa phase initiale vésiculeuse (39)



**Figure 20 :** Herpès labial bipolaire dans sa phase tardive pustulo-croûteuse(39)

## 2. Herpes naso-labial chez l'immunodéprimé :

### 2.1. Encéphalite hérpétique:

L'encéphalite herpétique (EH) est une complication rare mais potentiellement mortelle de l'infection herpétique, elle-même très répandue dans la population et le plus souvent bénigne(48).

L'incidence est plus élevée chez les enfants de moins de 3 ans (primo-infection), mais elle peut survenir à tout âge.

Les manifestations cliniques sont habituellement de début brutal, quelques jours ou semaines après l'infection ou la vaccination, et comprennent une altération de l'état de conscience, des crises convulsives et des signes déficitaires chez un enfant peu ou pas fébrile. Ces symptômes ne sont pas spécifiques de l'encéphalite herpétique et peuvent être rencontrés dans d'autres infections du système nerveux central comme les méningites bactériennes et les abcès cérébraux, qui nécessitent un traitement spécifique urgent. (49)

L'encéphalite herpétique entraîne une synthèse intrathécale d'anticorps antiherpétiques de façon retardée et durable, permettant un diagnostic rétrospectif. À la phase aiguë, la polymérase chain reaction (PCR) constitue la méthode diagnostique de choix de l'encéphalite herpétique. Elle est due à une dysrégulation immunitaire déclenchée par le virus, dirigée contre certains constituants du parenchyme cérébral, sans contamination directe des cellules cérébrales. (49)

L'IRM cérébrale est anormale dans 90 % des cas. Elle montre des images unilatérales (ou asymétriques) au niveau des lobes temporaux ou frontaux. Elles ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvées dans d'autres encéphalites, infectieuses ou non(50).

Le scanner crânien peut être normal dans un tiers des cas lorsqu'il est trop précoce. Le pronostic de la maladie reste peu satisfaisant, malgré les moyens actuels du diagnostic et du traitement. Seule une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu dans la survenue et le déroulement de la maladie permettront d'améliorer significativement sa prise en charge. (50)

Le traitement repose sur l'administration d'aciclovir en intraveineuse pendant deux à trois semaines, débutée dès la suspicion de l'atteinte, avec une diminution importante de la mortalité de la maladie. Un traitement antiépileptique comme la carbamazépine peut être prescrit sur plusieurs années après la maladie et si besoin pour réguler des crises convulsifs et le changement d'humeur qui sont les signes des antécédents d'une encéphalite herpétique(51,52).

Cela reste une maladie grave avec une mortalité dépassant 10% et un taux de séquelles neurologiques graves atteignant 20% (53)

## **2.2. Hépatite herpétique :**

Chez le prématuré ou le nouveau-né et chez l'enfant immunodéprimé, l'infection herpétique est le plus souvent généralisée et l'atteinte hépatique est très fréquente et souvent sévère. Ainsi, dans l'expérience française, le virus herpès représente la moitié des indications de transplantation hépatique pour hépatites virales fulminantes soit 7,5 % des indications de transplantation hépatique chez les enfants de moins d'un an [55].

Le taux de mortalité élevé résulte souvent d'un retard dans l'initiation du traitement du fait de l'absence fréquente de lésions caractéristiques et de la clinique peu spécifique de l'affection. En effet, dans plus de la moitié des cas, on n'observera pas de lésion cutanéomuqueuse typique. Il est cependant

nécessaire de rechercher la présence de ces vésicules herpétiques au niveau buccal, vulvaire, vaginal et cervical (56).

Les symptômes sont peu spécifiques, les patientes présentent de la fièvre (98%), une anorexie avec nausées et vomissements (18%), des douleurs abdominales (33%), une leucopénie (43%), et une coagulopathie (20%). Les transaminases sont plus de 100 fois supérieures à la norme(4,5) (57).

Le traitement consiste en l'administration par voie systémique d'acyclovir à raison de 10 mg/ kg/8h. Il est recommandé d'initier ce traitement de manière empirique le plus rapidement possible avant la confirmation du diagnostic. Le risque de décès diminue alors à 50% (54).

Même si l'acyclovir reste le premier traitement, il n'est pas rare de voir, à l'heure actuelle, des résistances à ce traitement (58). L'utilisation du foscavir est alors recommandée. Lorsque ces traitements n'améliorent pas l'insuffisance hépatique aiguë, il est nécessaire de recourir en urgence à une transplantation hépatique.

Pour le nouveau-né, le sepsis à HSV est responsable d'un taux de mortalité de 29%. Il est associé à de nombreuses séquelles à long terme comme des difficultés d'apprentissage, des paralysies cérébrales et une cécité (59).

### **3. Herpès naso-labial chez l'atopique**

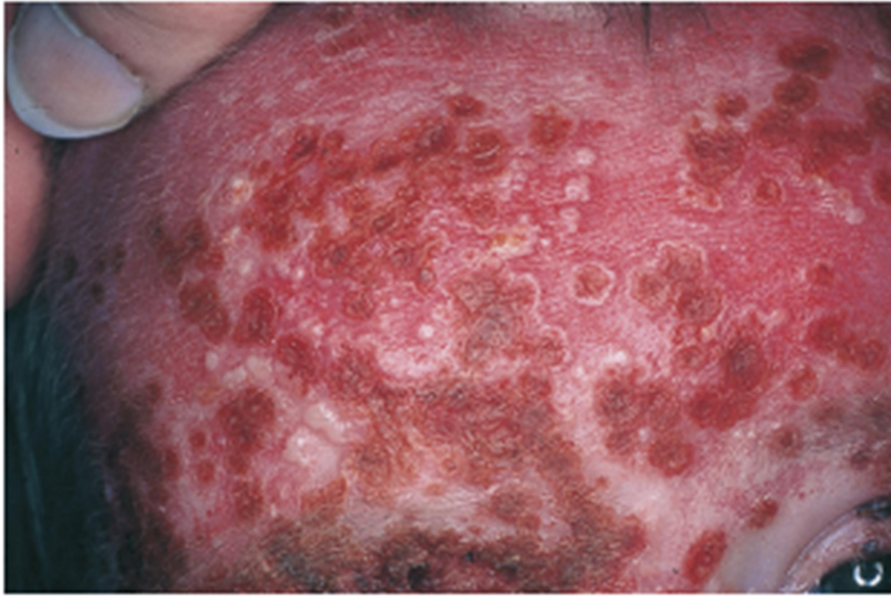
Parmi les virus dermatropes, l'herpès fut un temps redoutable. Le traitement de la DA, le traitement spécifique de l'herpès, les conseils de prévention, ont fait s'éloigner cette surinfection. Cependant un adulte porteur d'un herpès naso- labial (communément bouton de fièvre) ne doit pas embrasser un enfant atopique (60).

Le syndrome de Kaposi-Juliusberg peut être développé en transplantant un virus de l'herpès sur un eczéma profus. Dans un contexte d'altération de l'état générale, les vésicules hémorragiques et les pustules ombiliquées se propagent rapidement du visage à tout le corps. Les résultats de la thérapie antivirale parentérale sont favorables. Parfois, le syndrome de Kaposi-Juliusberg peut être causé par une récurrence (61).

Dans Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique En 1998 noté aussi que L'herpès (HSV1 essentiellement) est responsable de poussées aiguës parfois dramatiques (pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg). Une modification rapide de l'aspect des lésions et / ou la présence de vésiculopustules, en association avec de la fièvre doivent suggérer cette complication et faire mettre en œuvre d'un traitement antiviral. (62)

Dans une étude en 2002 par J. Lübbe série de cinquante-deux patients atopiques sous traitement topique au tacrolimus, quatorze cas de récurrence naso-labiale de HSV1 ont été observés, mais les quatre cas d'eczéma herpétique sont survenus chez des patients sans antécédent connu d'herpès simplex ou sans association avec une récurrence herpétique. (64)

Une enquête récente de février 2012, diligentée par les laboratoires Pierre Fabre ([www.fondationdermatite-atopique.org](http://www.fondationdermatite-atopique.org)) a réuni 4000 réponses de mères d'enfants de 0 à 10 ans. Plus d'un quart avait un enfant porteur d'une maladie allergique et 13 % soit 525 enfants étaient porteurs d'une DA. Une des questions posées concernait l'utilisation des dermocorticoïdes en phase aiguë : au total 28% des mamans refusent d'utiliser ce produit et lorsque l'eczéma est considéré comme sévère, elles sont 18% à ne pas en utiliser ! La corticophobie existe donc.(64)



**Figure 21** : Herpes (Syndrome de kaposi- Juliusberg ) compliquant une DA(65)



**Figure 22** : Greffe herpétique dans une dermatite atopique du visage (pustulose varioliforme de Kaposi- Juliusberg)(65)



*Diagnostic virologique*

## **1. Prélèvement :**

### **1.1. Technique de prélèvement :**

La technique de prélèvement et sa conservation conditionnent les résultats.

D'après les recommandations de la conférence de consensus sur les herpes virus, L'échantillon doit être prélevé par le médecin ou le biologiste du laboratoire.

La qualité du prélèvement utilisé pour détecter le virus ou ses constituants - génome ou antigène - est essentielle. Il doit être le plus précoce possible, et en cas de lésions vésiculeuses ou ulcéreuses porter sur des lésions fraîches, avant toute application d'antiseptique, avant le stade des croûtes . (66)

Dans le cas d'une éruption vésiculeuse typique, le liquide vésiculaire et les cellules du plancher des vésicules les plus fraîches doivent être prélevés à l'aide d'un écouvillon par rotation ferme, sans faire saigner. Dans le cas d'infections asymptomatiques il faut écouvillonner largement la surface de la muqueuse et recueillir les sécrétions. L'écouvillon ou les sécrétions doivent être déchargés sur des lames pour le cytodiagnostics et le diagnostic direct par immunofluorescence et dans un milieu de transport pour les autres techniques. La totalité de l'écouvillon doit être mise dans le tube contenant le milieu de transport. Si l'écouvillon est trop long, il faudrait le couper afin de pouvoir fermer le tube hermétiquement.

## 1.2. Matériel nécessaire :

- écouvillon stérile ;
- milieu de transport fabriqué au laboratoire de virologie contenant des antibiotiques et des antifongiques. Milieu Eagle additionné de sérum de veau foetal (1%) de glutamine et (1%) d'antibiotiques (pénicilline streptomycine).

Les milieux commercialisés comme le milieu de transport Multi-Microbe Média (M4) prévus pour la survie des chlamydia et mycoplasma, peuvent être utilisés pour les herpès virus. (67-68)

## 2. Modalités de transport :

Le prélèvement doit être envoyé au laboratoire dès que possible, idéalement entre 1 heure et 4 heures. Si l'expédition est retardée, les échantillons doivent être conservés à + 4 ° C ou -80 ° C (si le temps dépasse les 36 heures). (69). Pour des études différées, la congélation à -80 °C préserve l'infectiosité du prélèvement, mais non la congélation à -20 °C. Cette température est tout à fait déconseillée pour l'isolement, mais reste acceptable pour la PCR. (66)

## 3. Techniques de diagnostic

- Plusieurs techniques de diagnostic peuvent être mises en œuvre au laboratoire:
- diagnostic direct : recherche d'antigènes, culture, PCR, cytologie. La sensibilité est la plus grande lorsque l'échantillon est correctement prélevé sur des lésions récentes.
- diagnostic indirect par la sérologie, qui a un intérêt limité.

### 3.1. Diagnostic direct :

Le prélèvement du liquide se fait à partir des vésicules récupéré à l'aide d'un écouvillon. Le transport du prélèvement au laboratoire doit être rapide.

### **3.1.1. Culture virale :**

La culture virale est une méthode virologique de référence. Les prélèvements ont été inoculés en culture cellulaire, et l'effet pathogène des cellules a été observé entre 2 à 3 jours.

- Isolement du virus après inoculation dans des cellules in vitro: preuve de l'effet cytopathogène en 24 à 48 heures.
- Méthode de référence, la plus fiable. Très spécifique, mais pas très sensible sauf pour les vésicules.

La lecture des résultats sur culture cellulaire se fait après quelques jours.

#### **Isolement du virus :**

L'isolement du virus par inoculation à des cellules en culture in vitro a été qualifié de technique de référence, pour cinq raisons :

- IL est d'exécution facile avec, en cas de lésions vésiculeuses fraîches, un effet cytopathique (ECP) très évocateur en un à deux jours. En cas d'excrétion asymptomatique, salivaire ou génitale, l'ECP peut prendre 4 à 5 jours, mais on pourrait rendre un résultat plus tôt en détectant des antigènes viraux très précoces par immunomarquage de la culture cellulaire inoculée depuis 24 heures;
- l'isolement détecte les virions véritablement infectieux qui peuvent persister, malgré leur fragilité, dans le prélèvement si les conditions de transport sont respectées ;
- le prélèvement, dans le cas de l'herpès, porte sur des lésions ou des

sécrétions d'accès facile ;

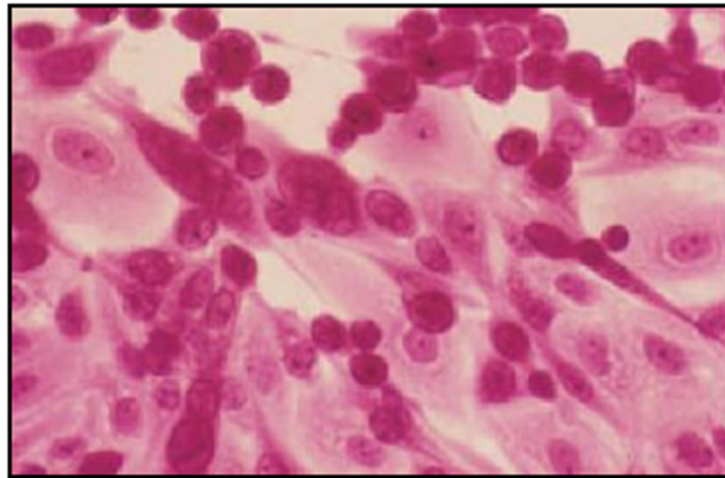
- L'isolement est nécessaire à la détermination de la concentration efficace médiane (CE50) des antiviraux usuels, en cas de résistance au traitement. (66)
- L'isolement du virus en culture cellulaire constitue la méthode de référence du diagnostic d'herpès, mais actuellement les techniques d'amplification génique PCR (polymerase chain reaction) sont plus largement utilisées.

Les échantillons sont inoculés sur des cellules en culture (par exemple des fibroblastes (MRC-5), des cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain (A549), des cellules épithéliales de rein extraites d'un singe vert africain (Vero), qui sont susceptibles à l'infection et développent des effets cytopatiques suite à la réplication des VHS. Ces effets se produisent généralement entre 24 et 48 heures après l'inoculation et se caractérisent par un gonflement, une lyse et un décollement des cellules infectées. Il est possible d'isoler du virus à partir de lésions cutanées, de LCR, de l'urine, d'écouvillon génital, du sang, de la gorge, du nasopharynx, des conjonctives, du liquide amniotique et d'aspiration duodénale (chez les enfants). (69)

Les cellules les plus couramment utilisées sont les cellules diploïdes de fibroblastes humains MRC5. Après filtration du prélèvement, le liquide filtré est mis en culture dans des boîtes contenant les cellules (MRC5) et incubées à 37°C. Le délai d'apparition de l'effet cytopathogène varie entre 24 heures et 15 jours. Il dépend de la quantité de virus présente dans les lésions.

L'effet cytopathique (ECP) (figure 33) est fait initialement de foyers de

cellules rondes et réfringentes, tendant à s'empiler en grappe de raisin avec des foyers rapidement confluents. À partir de liquide de vésicule fraîche, il est habituel d'avoir en 24 heures un ECP évocateur. À l'isolement, les souches d'HSV2 donnent souvent quelques syncytiums à deux ou trois noyaux. En coloration, le noyau est hypertrophié (ballonné), occupé par une vaste inclusion éosinophile amorphe, tandis que le nucléole a disparu, et que la chromatine est marginée en mottes basophiles sur la membrane nucléaire.



**Figure 23** : Effet cytopathique d'un HSV.

À côté de quelques cellules claires au noyau normal où l'on distingue le réseau de chromatine et le nucléole, on observe dans les cellules plus colorées l'ECP du virus. Il se traduit par l'augmentation de volume du noyau rempli par une inclusion éosinophile homogène, par la disparition du nucléole et par la margination de la chromatine le long de la membrane nucléaire qui apparaît épaissie. (70)

## **Quelle méthode ?**

La culture cellulaire est la méthode de référence puisqu'elle présente comme avantages :

- La mise en évidence du caractère infectieux du virus ;
- Le typage possible de l'HSV ;
- Le diagnostic des infections asymptomatiques.

Toutefois, le résultat peut être influencé par la qualité du prélèvement et le transport. De plus, elle est réservée au laboratoire équipé pour la culture cellulaire. (71)

La confirmation définitive des effets cytopathiques nécessite l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques à chaque type de HVS à l'aide des méthodes immuno-enzymatiques (ELISA) ou d'immunofluorescence.

Ces résultats combinés avec les examens cliniques permettent de définir le statut de la maladie. En effet, la culture possède l'avantage d'isoler le virus infectieux qui est la preuve définitive d'une infection par l'un des VHS. Ainsi il est de plus possible d'évaluer la sensibilité du virus isolé aux antiviraux et déterminer son empreinte moléculaire pour des données épidémiologiques ou des enquêtes de contrôle des infections. (72-73)

Le délai de rendu des résultats peut être long en fonction du délai d'apparition de l'effet cytopathogène qui varie entre 24 heures et 2 semaines (74)

### **3.1.2. Recherche d'antigènes viraux :**

L'examen immunopathologique détecte certains antigènes viraux avec des anticorps monoclonaux. C'est un examen rapide, spécifique et différencie entre HSV1, HSV2. La microscopie électronique est très peu pratiquée car coûteuse et ne différenciant pas HSV des autres Herpès virus. (75)

L'immunofluorescence et ELISA sont deux méthodes d'usage courant et rapide (temps de réalisation: 1 à 5 heures) à la recherche d'antigènes viraux , mais la sensibilité est faible quand la lésion est de stade avancée. (73)

### **Révélation par immunofluorescence (67) :**

Elle est effectuée sur un frottis des cellules de la base de la vésicule herpétique ou sur le culot cellulaire obtenu après centrifugation du prélèvement déchargé dans le milieu de transport. Après fixation avec l'acétone refroidie, les anticorps monoclonaux sont déposés sur le frottis. Après incubation et lavage, le conjugué marqué à la fluorescéine permet de révéler la réaction. Ainsi la lecture microscopique montre une inclusion nucléaire fluorescente au stade précoce de l'infection et une fluorescence diffuse dans toute la cellule au stade tardif de l'infection.

- Avantages : rapidité (1 à 2 heures), simplicité, typage possible de l'herpès simplex.
- Inconvénients : le résultat n'est interprétable que si le nombre de cellules prélevées est supérieur à 20.
  - ✓ La sensibilité varie entre 74 et 100 % selon les auteurs par rapport à la technique de culture.
  - ✓ La subjectivité de lecture avec possibilité de résultats faussement négatifs en présence d'anticorps anti-herpes dans les produits biologiques. C'est donc une technique inadaptée au dépistage d'infection asymptomatique.

### **3.1.2.1. Révélation par ELISA (67):**

Ces méthodes de détection d'antigènes appliquées au HSV ont l'avantage d'être automatisables. Son principe est basé sur une immunocapture de l'antigène sur un support de plaque et une révélation par un deuxième anticorps marqué avec une enzyme.

Cette technique est réalisable sur des liquides de vésicules, mais non adaptée au dépistage des infections asymptomatiques, où il serait souhaitable de couper le test ELISA avec les cultures cellulaires pour augmenter la sensibilité de la détection.

- Avantage :
  - ✓ rapidité (délai 5 heures),
  - ✓ lecture automatique de densité optique.
- Inconvénients :
  - ✓ Possibilité de faux positifs nécessitant un test de confirmation.
  - ✓ Coût plus élevé que l'immunofluorescence.
  - ✓ Possibilité de résultats faussement négatifs en présence d'anticorps anti-herpès dans les produits biologiques.

### **3.1.3. Détection du génome par PCR**

La détection de l'ADN viral par hybridation in situ ou PCR est une technique spécifique extrêmement sensible mais exposant au risque de faux positifs.

La PCR fait appel à l'amplification des séquences d'ADN viral, permettant la détection du virus en très faible quantité dans un tissu suspect. C'est la méthode de choix la plus sensible pour le diagnostic de la méningoencéphalite herpétique

Les techniques d'amplification génique sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic des infections herpétiques. Plusieurs gènes peuvent être ainsi amplifiés : le gène de l'ADN pol, de la TK ou des glycoprotéines gB, gD et gG.

Ce sont des techniques d'amplification génique suivie ou non de technique d'identification par hybridation sur sonde spécifique. Les techniques de PCR en temps réel automatisées, quantitatives ou qualitatives ont montré une très bonne sensibilité et spécificité. La rapidité de ces techniques permet un rendu de résultat dans les deux heures qui suivent le prélèvement. La qualité des résultats dépend du choix de la technique d'extraction, du type d'amplification (qualitative ou quantitative) et de la méthode de détection.

Cette technique est actuellement réservée pour le diagnostic des méningites et méningo-encéphalites herpétiques. Elle pourrait également être appliquée aux autres localisations et au diagnostic des infections asymptomatiques.

Elle est aussi très utile pour détecter une excrétion virale asymptomatique ou une lésion tardive. (71,76)

- Avantages : c'est une technique sensible et le résultat dépend moins des conditions de transport et de conservation. De plus, le prélèvement peut être congelé à  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- Inconvénients : sont représentés par le risque de contamination (faux positifs), et la présence d'inhibiteur (faux négatifs) dans certains prélèvements, et le coût élevé des essais de réacteurs et d'équipements, examen hors nomenclature.

Les tests PCR peuvent être réalisés sur les écouvillons cutanés, l'urine, les selles, le LCR, les biopsies et plusieurs autres tissus. Plusieurs amorces ciblant d'autres gènes dont U, la gD ou la TK peuvent aussi être utilisées et permettent de déterminer le type du VHS par digestion de l'ADN amplifié avec des enzymes de restriction (80). Le PCR est plus sensible que la détection d'antigènes ou la culture de virus et remplace donc progressivement ces techniques de détection (78).

Par conséquent, la détection et la quantification de l'ADN viral par PCR est un examen de plus en plus pratiqué, notamment la PCR en temps réel, qui a l'avantage de réduire le risque de faux positif par contamination du prélèvement par les produits amplifiés d'une réaction précédente et de quantifier les copies de l'ADN viral. La PCR est remarquablement sensible, par exemple trois à quatre fois plus sensible que l'isolement par inoculation à des cellules en culture pour déceler une sécrétion génitale asymptomatique. Cependant, lorsqu'elle est positive, elle ne signifie pas obligatoirement que le prélèvement contient du virus infectieux, puisque la relation entre quantité de l'ADN viral appréciée par PCR en temps réel et la contagiosité n'ayant pas été établie. Quoiqu'il en soit, appliquée au LCR, la PCR est devenue l'examen de référence pour le diagnostic de l'encéphalite herpétique(66)

#### **3.1.4. Cytodiagnostic de tzanck :**

Montre l'effet cytopathogène du groupe des virus de l'herpès: œdème cellulaire, cellules multinucléaires, inclusions intranucléaires. C'est une méthode simple, rapide et moins coûteuse, mais pas très sensible. Il n'est pas utilisé dans la pratique quotidienne. (61)

Le cytodiagnostics de Tzanck sur un frottis repose sur la mise en évidence de l'effet cytopathogène du virus responsable d'un œdème cytoplasmique, de cellules multinucléées, et d'inclusions intranucléaires. La méthode est simple et rapide, mais son interprétation est parfois difficile.(43)

C'est un outil important du diagnostic de maladies bulleuses telles que l'herpès. Il s'agit d'un examen cytologique permettant de visualiser après coloration, des lésions cellulaires dues aux herpes virus. Ces lésions se traduisent par la présence d'inclusions nucléaires éosinophiles entourées d'un halo clair avec une margination de la chromatine au niveau de la membrane nucléaire. (79)

- avantages: faible coût, simplicité, rapidité (identique à celle de l'immunofluorescence); permet l'élimination rapide des diagnostics différentiels (maladies bulleuses, etc.)
- inconvénients: faible sensibilité, nécessite une bonne habitude, ne permet pas de différencier les infections à herpès simplex et à VZV. (80)

### **3.1.5. Microscopie électronique :**

La microscopie électronique sur liquide de vésicule permet le diagnostic rapide en quelques minutes d'éruption à Herpesviridae, mais ne permet pas de différencier HSV, VZV et CMV.

L'introduction rapide de techniques modernes de diagnostic a réduit son utilisation malgré ses avantages objectifs. (71)

### 3.2. Diagnostic indirect(Sérologie)

Le diagnostic de primo-infection repose sur la mise en évidence d'une séroconversion entre un sérum précoce et un sérum tardif (au moins 10 jours après le premier). Les techniques actuelles ne présentent aucun intérêt.

#### **Titration des anticorps (81) :**

La sérologie n'a de valeur que dans la primo-infection, révélant une séroconversion entre deux prélèvements réalisés à deux semaines d'intervalle. Les techniques sérologiques de routine ne permettent pas de discriminer les anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2

Le titrage dans le sérum des anticorps, communs aux deux types de HSV, ou spécifiques de type (anticorps anti-HSV-1 et anticorps anti-HSV-2, le plus souvent dirigés contre la glycoprotéine G [gG]) est très utile aux études épidémiologiques. Toutefois, il est sans intérêt pratique évident pour le diagnostic individuel d'infection à HSV et pour une décision thérapeutique. En effet, en cas de primo-infection, la réponse en anticorps exige un délai alors qu'en cas de réinfection, préexiste d'emblée un titre d'anticorps qui généralement n'augmente pas. Quant aux immunoglobulines M (IgM) anti HSV, leur intérêt n'est nullement démontré puisque leur présence ne pouvant être considérée comme caractéristique ni de primo-infection, ni de récurrence en cours.

Les tests sérologiques sont cependant peu utilisés pour le diagnostic des infections causées par les HSV car ils nécessitent 2 sérums à 2-3 semaines d'intervalle pour observer l'augmentation des titres viraux. Les tests sérologiques permettent d'identifier une infection aux VHS par la détection d'anticorps dans le sérum.

Le test «Food and Drug Administration» aux États-Unis a déjà approuvé plusieurs tests sérologiques de type VHS-spécifique qui sont disponibles commercialement. Ces tests sont basés sur la glycoprotéine G du VHS-1 (gG-1) et du VHS-2 (gG-2) qui possèdent seulement 35 % d'homologie entre elles, ce qui permet de déterminer le type de l'infection. (82-83)

### **Sérologie non spécifique de type :**

Les tests sérologiques non spécifiques de type utilisent comme fraction antigénique des lysats de souches virales HSV1 et HSV2 et détectent les anticorps communs aux deux types viraux. Fréquemment, seul un lysat de virus HSV1 est utilisé pouvant alors réduire la sensibilité de la détection des anticorps anti-HSV2.

Les trousseaux actuellement commercialisés révèlent la présence d'IgM ou d'IgG par des techniques ELISA ou par immunofluorescence indirecte. En effet, une séropositivité permet uniquement d'établir qu'un individu est infecté par le virus HSV1 ou HSV2 ou les deux. Par contre, une sérologie négative éliminant une infection par l'un ou l'autre des 2 virus est plus contributive, à condition que la sensibilité du test soit identique vis-à-vis des deux virus. En l'absence d'IgG et d'IgM, elle permet d'exclure une étiologie herpétique dans un contexte d'ulcérations récurrentes. Elle permet aussi d'établir un diagnostic de primo-infection herpétique en cas de séroconversion lorsqu'on dispose de deux sérums distincts mais est ininterprétable en présence d'une primo-manifestation.

La recherche des IgM doit être réservée au seul cas de suspicion de primo-infection et n'est interprétable que s'il existe un profil de séroconversion. Au cours de la primo-infection herpétique, les anticorps anti-HSV non spécifiques de type apparaissent après le contact infectant dans un délai de 5 à 10 jours pour

les IgM et de 1 à 2 semaines pour les IgG. Après la primo-infection, les IgM disparaissent en quelques semaines, alors que les IgG vont persister toute la vie.

Certaines récurrences peuvent néanmoins s'accompagner d'une réapparition des IgM, notamment chez le sujet immunodéprimé mais la présence d'IgM n'est pas toujours synonyme de réactivation. (84-85)

### **Sérologie spécifique de type :**

Pendant longtemps, la sérologie HSV non spécifique de type a été la seule disponible, étant donné les difficultés de mise au point de tests permettant de détecter spécifiquement les anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2. (85)

Actuellement, les tests sérologiques spécifiques de type détectent les anticorps dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe gpG1 et gpG2, spécifiques de HSV1 et HSV2 respectivement. Les trousse commercialisées utilisent les techniques Elisa ou immunoblot et la plupart révèlent exclusivement les IgG. Lorsque le virus est isolé ou mis en évidence par PCR, la sérologie spécifique de type n'a pas d'utilité. Dans le cas contraire, la sérologie permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic, si aucun autre diagnostic microbiologique n'est évoqué. (86-87)

### **Western blot :**

La détection peut se faire selon différentes techniques, mais le Western blot et ELISA sont les plus courantes. Bien que le Western blot soit la référence, il est beaucoup plus complexe à réaliser et coûteux par rapport à ELISA. (88)

Le western blot détecte des anticorps dirigés contre plusieurs dizaines de protéines virales, glycoprotéines incluses : c'est un test d'une grande spécificité et d'une excellente sensibilité. (89)

Toutefois, cette technique est réservée aux études cliniques ou épidémiologiques pour l'interprétation des sérologies douteuses puisqu'elle est moins sensible que certaines techniques ELISA dans un contexte de primo-infection. (86)

### **Interprétation des résultats de la sérologie**

**Séroconversion:** L'existence d'une séroconversion, avec absence d'anticorps sur un prélèvement précoce (réalisé dès les premiers symptômes) et présence d'anticorps sur un prélèvement tardif permet de porter le diagnostic de primo-infection ou primo-manifestation.

**Séropositivité:** La présence d'anticorps sur un premier prélèvement indique que le sujet a déjà été en contact avec le virus, sans qu'il soit possible de dater le moment de la contamination. La sérologie non spécifique de type ne permet pas de préciser le virus en cause et donc de faire la preuve d'un herpès génital. Avec la sérologie spécifique de type, une séropositivité à HSV2 traduit presque toujours un herpès génital car les herpès orofaciaux à HSV2 sont exceptionnels. À l'inverse, une séropositivité à HSV1 peut aussi bien témoigner d'un herpès génital que d'un herpès orofacial, compte tenu de la prévalence croissante des herpès génitaux à HSV1 et de la fréquence élevée de la contamination orofaciale par HSV1 dans la population générale

**Séronégativité:** L'absence d'anticorps élimine avec une très forte probabilité le diagnostic d'infection herpétique. (86)



*Evolution  
et  
Complication*

Les données évolutives les plus précises sont fondées sur la seule étude thérapeutique contrôlée d'effectifs suffisants. Le groupe placebo de l'étude (30 enfants) a eu des lésions buccales pendant une durée médiane de 10 jours (de 2 à 12 jours) et une fièvre pendant une durée médiane de 3 jours (de 1 à 6 jours). (157)

Le groupe de malades traités par Aciclovir (15 mg/kg, 5 fois par jour 7 jours) présentent une durée réduite de tous des symptômes de la PIH, ainsi que celle de l'excrétion virale, ce qui peut avoir un intérêt prophylactique.

Dans les formes graves, L'utilisation intraveineuse d'Aciclovir pourrait être bénéfique. (157)

L'herpès naso-labial est en général bénin et ne donnent pas lieu à des complications. Cependant, dans des cas très rares, l'herpès peut provoquer une infection grave du cerveau: l'encéphalite herpétique, dont l'incidence est plus élevée chez les enfants de moins de 3 ans. Elle se caractérise par un début rapide (moins de 48 heures), avec fièvre à 40°C, des céphalées, des troubles du caractère, du langage et de la mémoire, des crises convulsives et peut entraîner le coma. (29,158)

### **1. Erythème polymorphe :**

La récurrence herpétique peut être suivie d'un érythème polymorphe avec des lésions cutanées maculopapuleuses fréquemment associées à des ulcérations muqueuses très douloureuses (lèvres, bouche).(61)

L'érythème apparait 7 à 21 jours après la poussée d'herpès, et guérit en 1 à 4 semaines.

Celle-ci est susceptible de récidiver à chaque poussée et justifie alors une prophylaxie virale au long cours. L'herpès est la cause la plus fréquente de récurrence de l'érythème polymorphe. (81)

## **2. Le panaris herpétique (159,160)**

Les doigts sont très sensibles au virus de l'herpès, car la contamination peut se produire par contact étroit entre les enfants. Le doigt devient enflé et rouge avec parfois quelques vésicule ou une collection de vésicules en forme de bulle. Au début de la contamination, l'enfant présente une fièvre, des adénopathies axillaires. par contre, un panaris bactérien est non douloureux.

Les enfants qui sucent leurs doigts lorsqu'ils ont une infection herpétique de la bouche produisent souvent une auto-inoculation. Le simple fait de toucher un herpès naso-labial peut infecter les doigts.

Les doigts vont ainsi transporter le virus herpès sur tous les autres endroits du corps : les oreilles ,les paupières, .... Les endroits où le virus est déposé deviennent aussi diversifiés que les possibilités pour les doigts de «voyager». C'est pourquoi il est recommandé de se laver soigneusement les mains après avoir touché la lésion pour éviter de contaminer d'autres parties du corps.

## **3 . kératite herpétique (161-162):**

L'infection oculaire herpétique est la principale cause de cécité infectieuse dans les pays industrialisés. Après l'auto-contamination par les doigts, les yeux peuvent être infectés par le virus de l'herpès.

Dans la plupart des cas, l'existence de vésicules herpétiques se retrouve à la fois dans les lèvres et dans d'autres parties du corps. Les doigts sont souvent responsables de cette contamination aux yeux. Les infections oculaires primaires n'entraîneront pas de conséquences graves. D'autre part, les récives d'herpès oculaires sont dangereuses pour la vision. Dans les yeux, le virus de l'herpès ne provoque pas de vésicules mais s'installe dans la cornée et provoque une inflammation :

- c'est la kératite herpétique qui se manifeste par des douleurs, rougeurs des yeux avec une sensation d'irritation et un larmolement.
- Des cicatrices peuvent subsister après la guérison d'une kératite.
  - Ce sont elles qui provoquent des troubles de la vision.
  - Les traitements.

## - Traitement de kératite hérpétique

### 2.1. Par voie topique

Tous les anti-herpétiques finalement commercialisés agissent sur la réplication du virus en bloquant l'enzyme clé de cette étape, à savoir l'ADN polymérase. Il y'a deux générations d'anti-herpétiques:

– ceux qui sont directement actifs.

– et ceux qui ont besoin d'une enzyme codée par le virus HSV (ou VZV), appelée "thymidine kinase", pour devenir actifs [163]. L'avantage de la seconde génération est que les cellules infectées sont plus sélectives (moins de toxicité pour les cellules cutanées saines), mais en revanche, elles sont plus sensibles à toute mutation échappant à la pression antivirale.

La France propose actuellement trois médicaments antiviraux: le Zovirax (pommade à l'aciclovir), le Virophtha (collyre à la trifluridine), et le Virgan (gel de ganciclovir) [164, 165]. Ils bloquent tous la même enzyme essentielle à la réplication du virus. Cependant, l'aciclovir et le ganciclovir nécessitent la thymidine kinase pour devenir actifs. Ceci explique leur forte sélectivité dans les cellules infectées, et par conséquent leur moindre toxicité sur les cellules épithéliales non encore infectées (moins de risque de kératite toxique).

### Par voie générale

Actuellement il existe deux médicaments antiviraux bénéficiant d'une AMM pour l'herpès oculaire: l'aciclovir (Zovirax) est présenté sous forme de comprimé et de solution injectable, et le valaciclovir (Zelitrex) pour une prise orale. En effet, le valaciclovir n'est rien de plus qu'un prodrogue d'acyclovir, qui est produit après avoir traversé la barrière digestive.

Le principal avantage du zelitrex est que, par rapport à Zovirax, la dose finale d'acyclovir dans le sang est plus reproductible. En outre, cette modification de la molécule ingérée augmente la demi-vie, de sorte que le nombre d'ingestions orales peut être réduit et en même temps une meilleure couverture de nyctémère peut être obtenue [163]. Par conséquent, le 3 g / jour en trois doses de Valtrex est bioéquivalent au 4 g / jour en cinq doses de Zovirax ou 500 mg en une dose comparé à 800 mg en deux prises En raison de la forme intraveineuse de l'aciclovir, il est particulièrement utile dans les lésions stromales nécrotiques et dans certaines formes d'endothélite [166].

### **Le débridement**

C'est le moyen le moins cher et pourtant l'un des plus judicieux dans la thérapie de la kératite épithéliale. Il aide à réduire la charge virale locale et à accélérer la cicatrisation des plaies, même avec un antiviral approprié [167]. Il peut être réalisé avec une lampe à fente sous anesthésie locale à l'aide d'une éponge microchirurgicale stérile. Lorsque la technique est disponible, elle permet également d'envoyer des échantillons au laboratoire pour confirmer le diagnostic.

### **Les larmes artificielles**

Elles aident également à réduire la charge virale à la surface des ulcères

dans la phase aiguë des formes épithéliales. Elles permettent également la dilution des effecteurs inflammatoires, ce qui favorise le phénomène de guérison. Chez les enfants avec des récurrences fréquentes, l'application régulière de larmes artificielles semble être efficace pour réduire le taux de récurrence [168].

## **2.2. La cycloplégie (atropine 1 %)**

Elle est particulièrement appréciée des patients atteints de kératite épithéliale car elle soulage significativement les douleurs d'origine ciliaire. Le pansement occlusif sert également dans la phase aiguë à réduire une photosensibilité.

## **2.3. Les antiseptiques**

Certaines personnes les ont prescrites pour éviter une infection bactérienne excessive, mais cette complication est rare. Il n'y a aucune indication des antibiotiques .

## **2.4. Les corticostéroïdes**

Ils peuvent être utilisés sous forme de collyre, de pommade, d'injections sousconjonctivales, ou encore par voie orale, voire intraveineuse.

Leurs contre-indications formelles dans l'herpès cornéen: ils ne doivent pas être utilisés dans les atteintes épithéliales, pour ne pas aggraver le tableau (par exemple en transformant une simple dendrite en une atteinte géographique), et ils ne doivent pas non plus être utilisés en cas d'atteinte nécrotique, car ils pourraient faciliter une fonte cornéenne.

D'autre part, ce sont des outils précieux dans la prise en charge des complications inflammatoires de l'infection herpétique, surtout dans les formes stromales non nécrotiques et/ou endothéliales, Mais le principe est que la réplication des virus doit être contrôlée avant de pouvoir être introduits.

En pratique, il est conseillé d'attendre quelques jours après le démarrage des antiviraux et dès qu'une amélioration est observée ou du moins que la lésion est stable, le traitement est instauré. (169)

### **Syndrome de kaposi-juliusberg :**

Cette urgence diagnostique et thérapeutique est une complication redoutable de l'eczéma du nourrisson. Elle touche l'enfant de moins de 2ans, après contact avec un adulte présentant un herpès labial récidivant le plus souvent.

En moins de 24h, la dermatite atopique se transforme, prenant un aspect vésiculeux qui diffuse sur la peau normale voisine.

Les vésicules siègent surtout sur le visage et sur le cuir chevelu et s'étendent à la cavité buccale, au thorax, aux membres. Les vésicules confluent et donnent des pustules s'accompagnant d'œdèmes et de suintement abondant.

Une fièvre à 40°C, des adénopathies et une altération de l'état général complètent le tableau. L'évolution peut être mortelle par collapsus, surinfection et dissémination viral, avec complications neurologiques graves ou viscérales ou septicémiques possibles (170).

L'administration d'aciclovir par voie IV à la dose de 5mg/kg/8h est une urgence.



# *Traitement*

De nos jours, aucun médicament ne peut éradiquer les virus latents de l'organisme. En effet, les médicaments antiviraux sont virostatiques, ils n'agissent que sur les virus en phase de réplication en inhibant l'ADN-polymérase virale qui assure la réplication des chaînes d'ADN.

Les traitements antiviraux locaux n'ont pas montré d'efficacité dans tous les cas.

Dans la prise en charge de l'herpès labial, instauré pendant les poussées, le traitement vise à limiter l'intensité des symptômes, réduire le délai de guérison ainsi que la durée de contagiosité. D'autre part, en prévention, il est mis en place dans le but de diminuer le nombre de récurrences et d'excrétion virale asymptomatique et, par conséquent, le risque de contagion (90).

## **1. Les agents antiviraux**

Selon L'OMS Les médicaments antiviraux comme l'aciclovir, le valacyclovir et le famciclovir sont les médicaments les plus efficaces pour les enfants infectées par le virus de l'herpès naso-labial. Ils réduisent la sévérité et la fréquence des symptômes mais ne peuvent pas guérir l'infection (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>) (29)

### **1.1. Les antiviraux oraux**

À ce jour, 2 antiviraux oraux, l'aciclovir et le valaciclovir, disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'affection de l'herpès labial.

L'aciclovir (Zovirax®, Aciclovir®) est un analogue nucléosidique de la guanosine. Dans la prise en charge de l'herpès labial, il est utilisé par voie locale, par voie orale ou par voie injectable notamment dans les gingivostomatites aiguës.

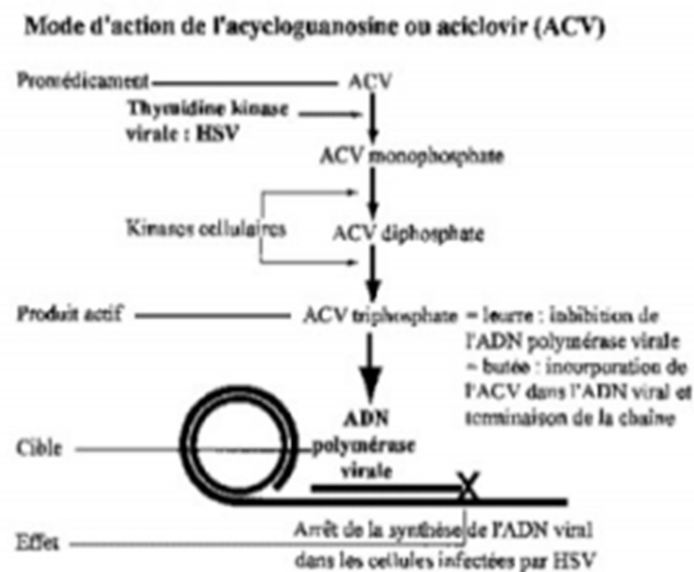
Dans cette affection, cet analogue nucléosidique est indiqué dans la prévention

des infections chez les sujets immunodéprimés ou immunocompétents souffrant d'au moins 6 récurrences par an ainsi qu'en traitement des gingivostomatites aiguës (91) .

Pharmacodynamiquement inactif, il doit tout d'abord être phosphorylé en aciclovir triphosphate pour inhiber la synthèse de l'ADN vira (91,92).

Cette phosphorylation se fait en 3 étapes. La première est assurée par une enzyme virale spécifique, uniquement présente dans les cellules infectées. C'est la thymidine-kinase. Le composé obtenu, l'aciclovir monophosphate, est ensuite transformé en aciclovir di- et tri- phosphate grâce à des kinases cellulaires(92,93)

L'aciclovir tri-phosphate étant un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, entre en compétition avec les nucléosides naturels. Par son incorporation dans l'ADN viral, il bloque l'action de l'ADN-polymérase, stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN et, par conséquent, la synthèse de l'ADN viral (91,92,93).



**Figure 24 :** Mécanisme d'action de l'Aciclovir (94)

La phosphorylation du « pro-médicament » n'étant amorcée que par la

thymidine-kinase, n'est possible que dans les cellules infectées. L'aciclovir n'interfère donc pas avec le métabolisme des cellules saines (91).

D'autre part, par voie orale, cet antiviral présente une biodisponibilité assez faible (20%) et une demi-vie plasmatique courte d'environ 3 heures qui nécessitent 5 prises par jour (34).

Quant au valaciclovir (Zélitrex®, Valaciclovir®), c'est une prodrogue de l'aciclovir. Cet antiviral indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans est quasiment complètement métabolisé en aciclovir et en valine probablement sous l'effet de « l'hydrolase valaciclovir » retrouvée dans le foie humain (95).

Grâce à sa meilleure disponibilité (3,3 à 5,5 fois supérieure à celle de l'aciclovir), la posologie est réduite à 2 prises quotidiennes pour une même efficacité (96,23,97).

Une méta-analyse récente a révélé que l'efficacité thérapeutique des anesthésiques topiques en vente libre et des crèmes à base de zinc dans le traitement de l'herpès labial n'est pas concluante en raison de preuves limitées(98). Les thérapies antivirales topiques en vente libre appliquées plusieurs fois par jour pendant jusqu'à 5 jours sont largement utilisées. Des études cliniques ont montré que ces produits apportent un petit bénéfice clinique en réduisant la durée des symptômes. (98) Les patients atteints d'une maladie particulièrement sévère, fréquente ou compliquée nécessitent un traitement précoce et peuvent également bénéficier d'une prophylaxie chronique avec un médicament systémique autorisé et approuvé pour l'indication. Les antiviraux topiques ne sont pas efficaces en prophylaxie(99) car l'application topique n'amènera pas le médicament au site de réactivation.

Les médicaments antiviraux topiques n'ont pas d'impact sur la réponse immunitaire de l'hôte et la cascade inflammatoire qui en résulte, mais la co-administration d'un corticostéroïde topique peut limiter l'inflammation. (100-101) Une association topique expérimentale d'aciclovir et d'hydrocortisone s'est avérée apporter un bénéfice clinique, mais la nécessité d'une application fréquente (cinq ou six fois par jour) la rendrait moins pratique qu'une thérapie antivirale orale de courte durée à forte dose.(102) Un essai contrôlé a montré que la crème aciclovir / hydrocortisone réduisait significativement la fréquence des récives ulcéreuses et non ulcéreuses chez les adultes et adolescents immunocompétents. (101)

Pour le traitement de l'épidémie initiale de gingivostomatite herpétique, l'aciclovir oral présente certains avantages(98) en réduisant le temps de guérison.(103) La FDA, cependant, n'a approuvé aucun agent antiviral pour la gingivostomatite primaire initiale. Pour le traitement de l'herpès labial récidivant, une méta-analyse de cinq études contrôlées par placebo et de deux études de comparaison de doses évaluant l'aciclovir, le famciclovir ou le valaciclovir indique que le traitement antiviral oral diminue la durée de l'épidémie et la douleur associée d'un jour(104). Cependant, aucune des études n'était de comparaison directe. La thérapie antivirale de courte durée à forte dose offre une plus grande commodité pour le patient et le médecin,(99) sont rentables, (99-105)et peut améliorer l'observance du patient. (105)

Aux USA Le diagnostic de l'herpès labial par les médecins généralistes est généralement basé sur les antécédents du patient de cette affection, les signes cliniques et les symptômes. Cependant, une confirmation de laboratoire peut être requise chez les patients immunodéprimés si la présentation clinique est

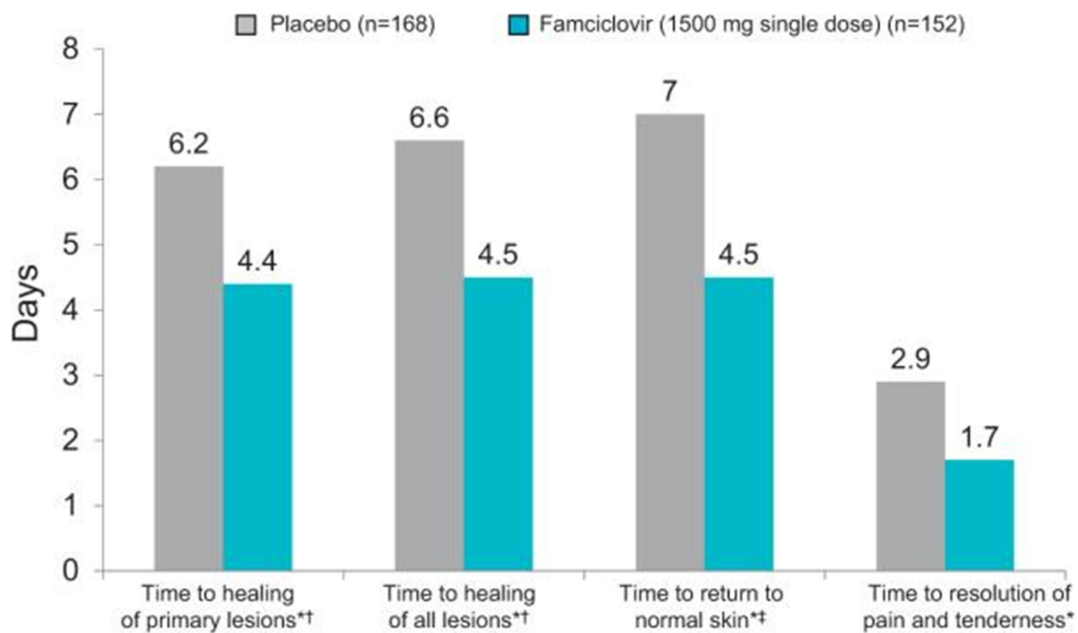
atypique. De nombreux patients ne nécessitent ni n'utilisent de traitement car la maladie est spontanément résolutive. (106) Pour les personnes ayant des récurrences fréquentes, l'application d'un écran solaire ou d'oxyde de zinc pour réduire la probabilité de récurrences peut aider. (98-107) Certains ont recours à des thérapies alternatives disponibles en vente libre pour la prophylaxie et / ou le traitement, tels que les produits à base de plantes et les compléments alimentaires, malgré une efficacité non prouvée, (108-109) ou utilisent des anesthésiques topiques, des analgésiques, des antipyrétiques, des antiseptiques et des émoullients en vente libre. Pour beaucoup, cependant, la douleur, l'apparence inesthétique et embarrassante, et la stigmatisation sociale justifient l'utilisation d'un traitement antiviral approuvé (Tableau 1)

**Tableau I : Agents antiviraux approuvés pour le traitement de l'herpès labial au Royaume-Uni et aux États-Unis.**

<b>Agent antiviral [nom commercial]</b>	<b>Calendrier de dosage</b>	<b>Fabricant</b>	<b>Pays (statut juridique)</b>
<b>Crème au penciclovir (1%)</b>	Environ 8 fois par jour (intervalles de 2 heures) pendant les heures d'éveil pendant 4 jours	Novartis Consumer Health	Royaume-Uni (contrôlé par un pharmacien)
<b>[Fenistil® Cold Sore Cream<sup>68</sup> ; Denavir®,<sup>69</sup> ]</b>		New American Therapeutics	États - Unis (Rx uniquement)
<b>Crème d'aciclovir (5%) [Zovirax®;<sup>48,70</sup> Clearsoire Aciclovir; Action Coldsore; Aviral; Soothelip; Virasorb]</b>	Environ 5 fois par jour (intervalles de 3 à 4 heures) pendant les heures d'éveil pendant 4 jours	GlaxoSmithKline Santé grand public	Royaume-Uni (contrôlé par un pharmacien)
		BTA Pharmaceuticals Inc	États - Unis (Rx uniquement)
<b><u><a href="#">Famciclovir [Famvir®, 49 ]</a></u></b>	1500 mg en une seule dose	Novartis Pharmaceuticals Corporation	USA (Rx uniquement)
<b><u><a href="#">Valaciclovir (Valtrex®, 50 )</a></u></b>	2 g toutes les 12 h pendant 1 jour	GlaxoSmithKline	USA (Rx uniquement)

## 1.2. Efficacité

La FDA américaine a approuvé des schémas thérapeutiques de courte durée à base de valaciclovir et de famciclovir comme traitements oraux prescrits pour l'herpès labial récurrent (110) sur la base des résultats d'efficacité résumés dans Tableau 1 et Figure 1. L'approbation d'un schéma thérapeutique oral de courte durée pour l'herpès labial est le reflet de la tendance vers une plus grande commodité et une meilleure gestion des ressources en médecine, les prestataires de soins de santé, les patients et les payeurs pouvant tous en bénéficier. De tels traitements sont désormais recommandés pour les herpès labiaux récurrents ayant montré qu'ils peuvent accélérer la cicatrisation et diminuer la douleur. (105-111) En outre, l'aciclovir par voie orale suppressive, (98-106) famciclovir (112) et valaciclovir (107) ont tous été révélés efficaces pour la prise en charge d'une maladie grave, fréquente ou compliquée.



**Figure 25 :** Efficacité du famciclovir et du valaciclovir de courte durée dans le traitement de l'herpès labial.

Le famciclovir à dose unique de 1500 mg pendant 1 jour a considérablement réduit le temps de guérison des lésions primaires de l'herpès labial vésiculaire. <sup>38</sup> \*  $p < 0,001$  vs placebo; † lésions vésiculaires; ‡ Peau normale définie comme une perte de croûte, un gonflement et une desquamation sèche pour toutes les lésions (vésiculaires et avortées).

**Tableau II :** Résumé des études examinant l'efficacité des antiviraux oraux pour la gestion des poussées d'herpès labial récurrentes.

Étudier le design	N	Résultat
<i>Aciclovir</i>		
400 mg deux fois par jour, 12 h avant l'exposition aux ultraviolets vs placebo (101-116)	147	L'aciclovir a réduit la fréquence des crises et la durée globale des symptômes ( $p < 0,05$ ) Moins de lésions avec l'aciclovir (7%) par rapport au placebo (26%)
400 mg 5 fois par jour pendant 5 jours vs placebo pris au stade des picotements (101-117)	174	Durée plus courte des symptômes avec l'aciclovir (8,1 jours) par rapport au placebo (12,5 jours) ( $p = 0,02$ ) Durée moyenne de la douleur plus courte avec l'aciclovir (2,5 jours) par rapport au placebo (3,9 jours) ( $p = 0,02$ )
800 mg deux fois par jour pendant 3 à 7 jours vs placebo (118)	237	Aucune différence significative dans la survenue des lésions entre l'aciclovir et le placebo
200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours vs placebo pris dans les 12 h suivant le début du premier épisode (101-119)	149	Aucune différence significative dans le temps de guérison ou la durée de la douleur avec l'aciclovir par rapport au placebo
400 mg deux fois par jour pendant 4 mois vs placebo (120)	20	Délai médian de récurrence plus long avec l'aciclovir (118 jours) par rapport au placebo (46 jours) ( $p = 0,05$ ) 53% de récurrences cliniques en moins avec l'aciclovir par rapport au placebo ( $p = 0,009$ )
<i>Valaciclovir</i>		
500 mg une fois par jour pendant 4 mois vs placebo (101-121)	98	Temps moyen de récurrence significativement plus long avec le valaciclovir (13,1 semaines) par rapport au placebo (9,6 semaines) ( $p = 0,016$ )

		Plus de patients étaient sans récurrence avec le valaciclovir (60%) par rapport au placebo (38%) ( $p = 0,041$ )
2 g deux fois par jour pendant 1 jour vs 2 g deux fois par jour le jour 1, puis 1 g deux fois par jour le jour 2 vs placebo (101-121)	954	Durée médiane plus courte de l'épisode avec 1 jour de valaciclovir (5,0 jours; $p < 0,001$ ) et 2 jours de valaciclovir (4,5 jours; $p = 0,009$ vs placebo) vs placebo (5,0 jours)
2 g deux fois par jour pendant 1 jour vs 2 g deux fois par jour le jour 1, puis 1 g deux fois par jour le jour 2 vs placebo (101-121)	902	Durée médiane plus courte de l'épisode avec 1 jour de valaciclovir (4,0 jours; $p < 0,001$ vs placebo) et 2 jours de valaciclovir (4,5 jours; $p = 0,009$ vs placebo) vs placebo (5,0 jours)
<i>Famciclovir</i>		
125, 250 ou 500 mg, 3 fois par jour pendant 5 jours vs placebo (123)	248	Aucune différence significative du nombre de lésions entre quatre groupes.
		Le famciclovir 500 mg a réduit le délai médian de guérison (4 jours) par rapport au placebo (6 jours; $p = 0,010$ ).
		Réduction de la taille moyenne des lésions dans tous les groupes de famciclovir de manière proportionnelle à la dose par rapport au placebo
1500 mg dose unique pendant 1 jour vs 750 mg deux fois par jour pendant 1 jour vs placebo (124)	701 <sup>un</sup>	Réduction du temps de guérison médian des lésions primaires avec le famciclovir à dose unique (4,4 jours; $p < 0,001$ vs placebo) deux fois par jour avec le famciclovir (4,0 jours; $p < 0,001$ vs placebo) vs placebo (6,2 jours)

### **1.3. La crème topique à 5% d'acyclovir-1% d'hydrocortisone (ME-609) pour le traitement de l'herpès labial**

L'utilisation des propriétés antivirales de l'acyclovir en combinaison avec les propriétés immunomodulatrices de l'hydrocortisone dans le traitement de la maladie récurrente à HSV est un nouveau concept déjà testé dans une étude pilote plus petite (122). Cette étude diffère de celle rapportée ici en termes à la fois des médicaments utilisés et du moment du traitement. Spruance et McKeough (122) ont exposé 49 patients aux rayons UV afin d'induire l'herpès labial. Tous les patients ont reçu pour instruction de commencer le traitement avec les médicaments à l'étude pendant 5 jours au premier signe ou symptôme d'une récurrence et ont reçu du famciclovir à haute dose (500 mg trois fois par jour par voie orale) en association avec une crème corticostéroïde puissante (0,05% de gel Lidex trois fois par jour) ou une crème placebo. Le traitement étant initié au début de la survenue d'une lésion dans l'étude pilote, l'incidence des récurrences ne pouvait, par définition, pas être modifiée par le traitement. Le résultat le plus bénéfique de cette étude était une lésion avortée, qui est une lésion qui ne progresse pas vers les stades typiques de la lésion de l'herpès labial classique (vésicule, ulcère, croûte). Les enquêteurs ont constaté que 41% des patients traités par la polythérapie avaient développé des lésions avortées, alors que 8% des patients du bras ayant reçu du famciclovir n'ont développé que des lésions avortées. Les résultats de la présente étude, ainsi que les résultats de l'étude pilote, indiquent que jusqu'à un tiers des patients atteints d'herpès labial ont des épisodes qui peuvent être évités ou interrompus par une thérapie combinée.

Le traitement combiné (ME-609) utilisé dans notre étude a réduit les temps de guérison pour les 50 patients qui ont développé des lésions classiques retardées d'environ 11 à 19% par rapport aux temps de guérison pour les 70 patients traités par placebo. Outre le bénéfice apporté par la diminution de 29% de l'incidence des lésions classiques retardées, le ME-609 a donc également réduit les temps de guérison et la taille maximale des lésions chez les patients qui ont développé des lésions, nonobstant le traitement. La réduction des temps de guérison observée dans la présente étude est similaire à la réduction des temps de guérison trouvée dans les essais sur le terrain à grande échelle du traitement de l'herpès labial avec des formulations topiques de composés antiviraux tels que l'aciclovir et le penciclovir (123-124) On ne s'attend pas à ce que les corticostéroïdes accélèrent la cicatrisation des plaies, et c'est en fait le résultat de la présente étude et de l'étude pilote avec la crème famciclovir-corticostéroïde (gel Lidex). Les résultats d'efficacité dans un essai de traitement présomptif avec le modèle UVR n'impliquent pas nécessairement l'efficacité dans une étude d'histoire naturelle. Néanmoins, en raison des résultats prometteurs obtenus avec le modèle UVR décrit ici, une étude évaluant le traitement précoce des infections à herpès simplex récurrentes naturelles est justifiée.

#### **1.4. Les antiviraux locaux**

Dans la prise en charge de l'herpès labial, on retrouve principalement 2 antiviraux locaux: l'aciclovir ou l'ibacitabine. Bien que fréquemment rencontrés, leur efficacité est souvent remise en cause (23,90) .

L'aciclovir (Zovirax 5% crème dermique et génériques) agirait lors des récurrences, en diminuant le délai de guérison à condition que le traitement soit initié dans les 12 premières heures qui suivent les prodromes. La posologie est de 5 applications par jour (10 jours maximum) (90,125)

L'ibacitabine (Cuterpès® 1% gel) est indiqué uniquement dans le traitement de l'herpès labial localisé. Son efficacité clinique n'est pas démontrée. Il est recommandé d'appliquer le plus précocement possible cet antiviral 3 à 10 fois par jour sans dépasser 10 jours (90) .

### **1.5. Risques par rapport aux avantages de la reclassification du traitement antiviral**

Malgré la publication récente d'une revue factuelle suggérant que les agents antiviraux oraux sont plus bénéfiques que les agents topiques pour traiter les épisodes récurrents (98) Les comprimés antiviraux ne sont actuellement disponibles que sur ordonnance (POM ou Rx uniquement) dans la plupart des pays. La disponibilité serait facilitée par le reclassement d'un produit en tant que médicament réservé à la pharmacie (contrôlé par un pharmacien). Ceci est défini comme un produit qui peut être obtenu sans ordonnance à condition qu'un pharmacien soit présent au moment de la vente et que le médicament soit contrôlé par le pharmacien suite à la demande d'un patient. Le pharmacien peut interroger le patient pour s'assurer que le médicament est à la fois justifié et correctement utilisé pour ses pieds labiaux. Cette approche devrait faire gagner du temps au patient et offrir une plus grande commodité, ainsi qu'une plus grande responsabilité personnelle dans le choix thérapeutique et l'administration précoce du médicament lorsque les premiers symptômes apparaissent pendant la brève fenêtre d'opportunité thérapeutique (126-127) De plus, le temps consacré par un médecin aux consultations et à la rédaction des ordonnances peut être réduit. (126)

Cependant, quatre facteurs principaux doivent être pris en compte lors du reclassement d'une thérapie d'un statut de prescription uniquement à un médicament uniquement en pharmacie ou en vente libre: la preuve de l'efficacité; sécurité documentée; probabilité de développement d'une résistance; et une surveillance continue.

Prescrits pour les herpès naso-labial récurrents (103) basé sur les résultats d'efficacité résumés dans Tableau 2 et Fig. 1. L'approbation d'un schéma thérapeutique oral de courte durée pour herpès naso-labial est le reflet de la tendance vers une plus grande commodité et une meilleure gestion des ressources en médecine, les prestataires de soins de santé, les patients et les payeurs pouvant tous en bénéficier. De tels traitements sont désormais recommandés pour les herpès naso-labiaux récurrents ayant montré qu'ils peuvent accélérer la cicatrisation et diminuer la douleur. (108, 130)

**Tableau III : Agents antiviraux approuvés pour le traitement de l'herpès labial au Royaume-Uni et aux États-Unis.**

<b>Agent antiviral [nom commercial]</b>	<b>Calendrier de dosage</b>	<b>Fabricant</b>	<b>Pays (statut juridique)</b>
Crème de Penciclovir (1%)	Environ 8 fois par jour (2 heures	Novartis Consumer Health	Royaume-Uni (contrôlé par un pharmacien)
[Fenistil <sup>®</sup> Crème pour boutons de fièvre (131);	intervalles) pendant les heures d'éveil pendant 4	Nouvelle thérapeutique américaine	USA (Rx uniquement)
Denavir <sup>®</sup> , ] (132)	journées		
Crème d'aciclovir (5%) [Zovirax <sup>®</sup> (133-134)	Environ 5 fois par jour (3 à 4	Consommateur GlaxoSmithKline	Royaume-Uni (contrôlé par un pharmacien)
Clearsore Aciclovir; Action Coldsore;	intervalles horaires) pendant les heures d'éveil	Soins de santé	USA (Rx uniquement)
Aviral; Soothelip; Virasorb]	pendant 4 jours	BTA Pharmaceuticals Inc	
Famciclovir [Famvir <sup>®</sup> , ] (135)	1500 mg en une seule dose	Novartis Pharmaceuticals	USA (Rx uniquement)
		société	
Valaciclovir (Valtrex <sup>®</sup> ,)(136)	2 g toutes les 12 h pendant 1 jour	GlaxoSmithKline	USA (Rx uniquement)

## 2. Mécanisme d'action des antiviraux (134)

Les HSV possède une thymidine kinase (TK) virale, Ceci est nécessaire pour l'activation de certains agents antiviraux par phosphorylation de nucléosides antiviraux synthétiques. CMV et HHV-6 possèdent une phosphotransférase qui assure la même fonction que le TK mentionné ci-dessus. Ces deux enzymes semblent jouer un rôle viral physiologique.

Il existe trois mécanismes d'action différents pour les antiviraux actifs contre les herpèsviridae. Mais en générale, il s'agit d'une action virustatique. Ils ne fonctionnent que sur les virus en phase de multiplication.

- a. **Inhibition de l'ADN polymérase virale après une phosphorylation** réalisée par une enzyme viral (Thymidine kinase pour les virus HSV et VZV ou par la phosphotransférase dépendante du gène viral UL 97 du CMV).

Il y a alors deux autres phosphorylations réalisées par des enzymes cellulaires. C'est une inhibition compétitive de l'ADN polymérase virale sur le site actif. Il n'y a plus de terminaison de chaîne. Le métabolite actif est la forme tri-phosphorylée.

Il s'agit du ganciclovir (un analogue structurel de la guanosine), de l'acyclovir, de deux promédicaments (valacyclovir et valganciclovir ) et du famciclovir (structure dérivée de la purine similaire à l'acyclovir).

Avantages: seules les cellules infectées par le virus contiennent des métabolites actifs, ce qui limite le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses.

Il existe toujours un risque de cytotoxicité dû à l'accumulation de ces molécules dans les cellules.

- b.** Inhibition de l'ADN polymérase virale après deux phosphorylations consécutives par des phosphorylases cellulaires: CIDOFOVIR.

Le cidofovir est un analogue nucléotidique de la cytidine. Le métabolisme du cidofovir n'est pas dépendant ou favorisé par une infection virale. Le métabolite actif est la forme bi-phosphorylée. Des données biochimiques confirment l'inhibition sélective de l'ADN polymérase des virus HSV1, HSV2 et CMV par le diphosphate de cidofovir. Le diphosphate de cidofovir inhibe ces polymérases virales à des concentrations 8 à 600 fois inférieures à celles nécessaires pour inhiber les ADN polymérases cellulaires humaines.

- c.** Inhibition de l'ADN polymérase virale sans phosphorylation préalable : FOSCARNET. C'est un analogue du pyrophosphate avec une action sur l'ADN polymérase. Le foscavir bloque la réplication de l'ADN viral en agissant sur un site proche mais différent du site de liaison nucléosidique naturelle. C'est une inhibition non compétitive. Par conséquent, il est actif contre les virus HSV mutants déficients en TK.

**d. Pharmacologie et toxicité (135-136)**

**2.1. Acyclovir et valacyclovir**

**2.1.1. Pharmacocinétique**

- La Biodisponibilité orale de l'ACV est basse (10 %), mauvaise absorption digestive.
- VCV : la biodisponibilité orale /ACV est de 50 % +++
- VCV est transformé rapidement et complètement en ACV.
- La demi-vie d'élimination plasmatique est de 150 min.
- La demi-vie d'élimination intracellulaire (TP) est de 60 min.

- Le Tmax est de 120 min.
- Le Métabolisme est de 15 %.
- L'élimination rénale sous forme inchangée est entre 60 et 90 %.

### 2.1.2. Effets indésirables

- cristallisation intra-tubulaire des reins (IR réversible) si dose élevée, voie intraveineuse et si IR et hydratation insuffisante.
- La toxicité neurologique (délire, tremblements, coma) est retardée de 2 à 4 j/pic sérique si les concentrations plasmatiques sont élevées.

### 2.1.3. Indications actuelles

- Herpès .
- Cytomégalovirus .
- Zona (VZV).

## 2.2. Ganciclovir (DHPG) et valganciclovir

C'est un analogue nucléosidique (guanosine), sa Structure est très proche de l'ACV (+ C avec groupe hydroxyl en 3').

### 2.2.1. Mode d'action

Décélération de l'élongation de la chaîne d'ADN viral Actif sous forme de triphosphate.

- Les HSV, EBV, VZV : 1<sup>ère</sup> phosphorylation par Tymidine Kinase virale.
- Le CMV : 1<sup>ère</sup> phosphorylation par UL97 (phospho-transférase virale).

### 2.2.2. Activité anti-virale

Actif sur tous les types d'herpès virus.

**100 fois plus actif sur le CMV** que l'ACV ( $IC_{50} = 3-5,9 \mu\text{mol/l}$ )

Toxicité sur cellules de mammifères : 40 à 240  $\mu\text{mol/l}$  (moëlle)

### 2.2.3. Pharmacocinétique

- La biodisponibilité orale est inférieure à 10 %, VGCV  $\times 10$
- La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 à 4 h
- La demi-vie d'élimination intracellulaire est supérieure à 24 h
- L'élimination rénale est supérieure à 90 % (dosage IR)-métabolisme négligeable

### 2.2.4. Effets indésirables

Ils sont fréquents chez les immunodéprimés (SIDA)

Myélotoxicité+++ dose dépendante, réversible après l'arrêt

Neutropénie (16 % des cas)-arrêt 1 fois /5

Thrombopénies, anémies

additif avec AZT

Surveillance hématologique, CI si  $PNN < 500/\text{mm}^3$

- Effets neurologiques : rêves anormaux, coma, crises convulsives, ataxie, psychose, somnolence, céphalées, paresthésies, tremblements.
- Effets digestifs : nausées ; bilan hépatique perturbé.

## 2.3. Foscarnet

Analogue de pyrophosphate

### 2.3.1. Mode d'action

Inhibition de l'ADN polymérase virale (site de liaison du pyrophosphate)

sans phosphorylation préalable.

### 2.3.2. **Activité anti-virale**

- Tous les herpes virus (y compris les HSV/VZV déficients en TK, donc ACV résistants)
- HBV, HIV

### 2.3.3. **Pharmacocinétique**

- La Biodisponibilité orale est de 12 à 22 %
- La Décroissance plasmatique se fait en deux phases :
  - $t_{1/2}$  (1) : 180 min à 360 min
  - $t_{1/2}$  (2) : 3j et 16H
- Cmax et Cmin identiques après une perfusion continue, 2 ou 3 perfusions/24 h.

Mais grande variabilité inter-et intra-individuelle ++

(Fixation osseuse avec relargage ± long)

- Elimination rénale est supérieure à 80 %

### 2.3.4. **Effets indésirables**

- Insuffisance rénale
- Néphrite tubulaire interstitielle ou Nécrose tubulaire aiguë.
- Toxicité hématologique : Anémie modérée, Rarement thrombopénie, neutropénie

- Hypocalcémie.
- Troubles digestifs

### **3. Indications thérapeutiques**

Elle est indiquée dans les infections de la cavité buccale (gingivite, aphtes, stomatite ,abcès,...), oto-rhino-laryngologie (rhinite ,sinusite, angine, otite, pharyngite, bronchite), urinaire et gynécologique (urétrites, cystites , vaginites, salpingites ,leucorrhées) et intestinale (parasitoses) (137,138,139,140) .

Elle peut aussi démontrer son efficacité dans l'état de fatigue générale, dans la prévention des brûlures radio-induites et de troubles circulatoires (œdème lymphatique, varices, jambes lourdes, hémorroïdes).(137,138,139,140) .

Elle prouvera également une action sur le plan cutané, dans le traitement de l'eczéma, les mycoses (cutanées, interdigitales, génitales), la gale, la teigne mais aussi dans l'herpès pour lequel le mécanisme d'action sera détaillé dans le chapitre précédant (138,139).



*Résistance des HSV  
aux antiviraux*

Malgré l'utilisation croissante d'agents antiviraux spécifiques au HSV pour l'herpès labial récurrent au cours des 20 dernières années, ainsi que diverses autres infections à herpèsvirus, l'incidence des souches résistantes au HSV-1 reste faible (<0,5% chez l'hôte immunocompétent pour les agents anti-HSV-1 couramment utilisés). (141-142) Chez les patients immunodéprimés, bien que plus élevés que chez les patients immunocompétents, les taux de résistance sont encore faibles: aciclovir 7% vs <0,5% (143) et penciclovir 2,1% vs 0,22%, respectivement. (144) En outre, l'analyse des isolats de l'herpès des patients immunocompétents génital souvent récurrentes de l'herpès qui se sont arrêtés un traitement efficace de l'aciclovir suppressive après 6 ans ont montré qu'il n'y avait pas de sélection pour la résistance. (145) Ainsi, bien que préoccupant, il est peu probable que le développement d'une résistance aux agents antiviraux oraux lorsqu'ils sont utilisés de manière épisodique chez des patients immunocompétents se produise.

## **1. La résistance à l'aciclovir**

Comme pour beaucoup d'anti-infectieux, la résistance des virus de l'herpès simplex aux antiviraux a été décrite. Cette dernière conduit à un échec thérapeutique qui se traduit notamment par la persistance, la dissémination ou l'ulcération des lésions mais aussi par des œsophagites, des pneumonies, des encéphalites qui peuvent être fatales. (146)

La résistance des virus VHS à l'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir, est une préoccupation qui concerne principalement les patients immunodéprimés. En effet, dans ce type de population, la prévalence est largement supérieure et varie entre 3,5 et 10% alors qu'elle n'excède pas 0,5% chez les individus immunocompétents. (146)

Cette résistance est, dans 95% des cas, liée à une mutation localisée sur un gène codant la thymidine-kinase nécessaire à la première étape de phosphorylation de l'aciclovir. Dans les 5 % restant, c'est une mutation du gène codant pour l'ADN-polymérase qui en est la cause (25,146)

L'alternative thérapeutique à ces infections résistantes à l'aciclovir repose sur l'utilisation du Foscarnet® lorsque les souches virales résistantes sont dépourvues de thymidine-kinase. Cette spécialité à base de Foscavir, réservée à l'usage hospitalier, n'est disponible que par voie intraveineuse. Elle inhibe l'ADN-polymérase virale, sans activation préalable par la thymidinekinase (90).

### **1.1. Epidémiologie de la résistance**

Chez les patients immunocompétents, l'apparition d'une résistance à l'ACV est peu fréquente malgré sa large utilisation.

La prévalence des souches résistant à l'ACV est estimée autour de 0,3 %. Les HSV résistants sont le plus souvent isolés au cours d'infections génitales. Quelques cas d'infections orolabiales dues à des souches résistant à l'ACV ont cependant été décrits. Dans la très grande majorité des cas, l'apparition d'une résistance à l'ACV survient chez les patients sous traitement. Ces souches résistantes ne constituent pas un réel problème en clinique, car elles sont rarement associées à un échec thérapeutique et dans la plupart des cas, l'infection évolue favorablement.

Chez les enfants immunodéprimés, les infections à HSV peuvent être disséminées avec atteinte pulmonaire, hépatique ou encéphalique. Les cas de résistance à l'ACV sont marqués par la sévérité de l'infection associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité [66].

Les infections à HSV résistants peuvent survenir malgré un bon contrôle immunovirologique de l'infection VIH et sont favorisées par la prise d'antiviraux. Parmi les alternatives thérapeutiques, le FSC est le traitement le plus efficace à condition d'être utilisé aux doses recommandées [147].

Des cas de résistance à l'ACV sont observés chez 5 à 7 % des immunodéprimés en particulier les enfants VIH traités au long cours pour des herpès chroniques [147].

Les souches ACV-R sont résistantes à tous les nucléosides dont l'activation, comme l'ACV, est dépendante de la TK virale (ValACV, FCV, PCV, et ganciclovir) [148].

## **1.2. Mécanisme de la résistance**

La résistance à l'ACV peut être due à une perte totale de l'activité de la TK (TK déficient), une altération de la TK (TK altérée) ou une altération de l'ADN pol (ADN pol altérée). L'altération ou l'absence de TK se rencontre plus fréquemment en clinique, et concerne 95 % des cas de résistance parce que la TK n'est pas indispensable à la réplication virale contrairement à l'ADN pol. La présence de mutations sur l'un de ces deux gènes est à l'origine d'une modification de leur fonctionnalité [147-149].

## **1.3. Facteurs influençant l'émergence de la résistance**

L'acquisition d'une résistance est extrêmement rare chez les patients immunocompétents et elle survient majoritairement chez les sujets immunodéprimés. Une transmission interhumaine de souches résistantes a été évoquée chez des sujets non traités préalablement (150), mais sans isolement d'une souche résistante chez les sujets sources (151). L'absence ou la rareté de la

transmission des souches résistantes explique la faible prévalence de la résistance et sa stabilité au cours du temps. L'émergence de la résistance est dépendante de facteurs liés à l'hôte, de la pathogénicité du virus résistant et de la pression des traitements antiviraux utilisés.

#### **1.4. La sensibilité aux antiviraux**

La détection de la sensibilité in vitro aux traitements est fondée sur la détection de l'inhibition de la réplication en présence de concentrations croissantes de l'antiviral à tester. On détermine ainsi la concentration d'antiviral inhibant 50 % de la réplication virale (concentration inhibitrice 50 % [CI50]). La réplication des virus est révélée par diverses techniques, dont les principales sont la méthode de réduction des plages de lyse (MRP), la détection d'antigènes viraux et le test colorimétrique au rouge neutre (dye uptake assay). (152)



*Alternatives  
thérapeutiques*

Les infections à HSV résistants peuvent survenir malgré un bon contrôle immunovirologique de l'infection VIH et sont favorisées par la prise d'antiviraux. Parmi les alternatives thérapeutiques, le FSC est le traitement le plus efficace à condition d'être utilisé aux doses recommandées [147].

Le cidofovir constitue une seconde alternative en cas de résistance à l'aciclovir.

C'est un analogue nucléotidique, donc monophosphorylé de la cytidine. Pour être actif, il doit subir deux phosphorylations par des kinases cellulaires mais il ne requiert pas la TK pour sa première phosphorylation.

L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral entraîne une réduction de la vitesse de synthèse de l'ADN viral, puisqu'il inhibe de façon compétitive l'ADN polymérase.

Comme le foscarnet, le cidofovir est actif contre les souches d'HSV résistantes à l'aciclovir ayant une mutation de la TK, et ne s'administre que par voie parentérale (153).

Son principal effet indésirable est la néphrotoxicité dose-dépendante (Dictionnaire Vidal, 2011).

Avant chaque administration de cidofovir, il est nécessaire de doser la créatinine sérique et le taux de protéines dans les urines. Le cidofovir doit être administré avec du probénécide par voie orale et du sérum physiologique par voie intraveineuse.

Ce traitement est commercialisé sous le nom de Vistide® et est réservé à l'usage hospitalier.

Le Compeed® Patch Bouton de Fièvre est un dispositif médical qui traite les boutons de fièvre comme des plaies. Sa technologie de cicatrisation garde la plaie due au bouton de fièvre au niveau d'humidité qui assure des conditions de cicatrisation optimales. Il a été prouvé cliniquement que le Compeed® Patch Bouton de Fièvre est une alternative efficace et bien tolérée à la crème à base d'aciclovir 5 % pour le traitement de lésions labiales d'herpès simplex en terme de vitesse de guérison.

Compeed® Patch Bouton de Fièvre est constitué d'un hydrocolloïde ultra fin, l'hydrocolloïde-075 qui présente une meilleure respirabilité que les hydrocolloïdes standards, ce qui implique que les exsudats de la plaie s'évaporent plus vite. Le film hydrocolloïde est imperméable à l'eau, aux impuretés et aux bactéries, ce qui réduit le risque d'infection (154).



*Perspectives  
thérapeutiques (81)*


L'amenamévir et le pritélivir apparaissent comme des traitements plus puissants que les analogues nucléosidiques, qui restent actifs sur les virus HSV résistants à l'ACV.

L'amenamévir est un traitement actif sur les VZV résistants.

L'amenamévir montre un effet synergique avec le VACV et le PCV chez HSV et VZV in vitro.

La question aujourd'hui est : le pritélivir ou un autre HPI peut-il concurrencer la suprématie des analogues nucléosidiques dans le traitement ou la prévention de l'HSV ? Cette classe des inhibiteurs de l'hélicase primase est la première à démontrer un pouvoir et une efficacité supérieurs aux traitements traditionnels depuis le foscarnet.

L'impact économique de telles recherches représente un frein au développement de ces traitements, c'est un obstacle majeur pour permettre à une nouvelle molécule de faire ses preuves aujourd'hui et de démontrer sa supériorité sur les médicaments existants. Les recherches sur l'amenamévir ont été stoppées faute de moyens. Les essais cliniques sur le pritélivir continuent, et cette molécule pourrait venir compléter les traitements actuels.



*Autres traitements  
disponibles à l'officine*

## **1. Huiles essentielles (155)**

Parmi les huiles essentielles recommandées contre l'herpès, on trouve le tea tree, le ravintsara ou encore le niaouli, reconnues pour leur effet antiviral.

De manière générale, on n'utilisera pas les huiles essentielles chez l'enfant de moins de 7ans, chez la femme enceinte et allaitante, en cas d'allergie à l'un des composants de l'huile essentielle, en cas d'asthme ou d'épilepsie.

## **2. Tea Tree (Arbre à thé, *Melaleuca alternifolia*) (156)**

L'arbre à thé est un arbuste qui se développe dans les régions humides d'Australie. Ses feuilles étroites et lancéolées sont ponctuées de glandes à essence bien visibles.

L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des rameaux de coupe.

L'utilisation traditionnelle des feuilles en tisane lui a valu son appellation (infusion).

Il s'agit d'une huile anti-infectieuse indiquée pour les états grippaux, les aphtes, les maux de bouche, les rhinites, sinusites et angines, l'acné, la perlèche, les furoncles ; elle possède une activité antimycosique mise à profit dans le traitement des mycoses cutanées.

Elle s'utilise par voie orale et cutanée principalement, mais elle peut être diffusée associée à d'autres huiles essentielles pour assainir à raison de 10 minutes par demi-heure.

Dans le traitement de l'herpès, elle est indiquée en application locale sur la lésion, utilisée pure ou en association à l'huile essentielle de Niaouli, ou encore dans une noisette de crème hydratante ou à base d'aciclovir .



# *Prévention*

## **1. Prévention de l'herpès naso-labial.( 171)**

La principale mesure pour prévenir la transmission de HSV1 au niveau oro facial consiste à proscrire tout baiser pendant toute la phase symptomatique d'une poussée, particulièrement au niveau des muqueuses. Un problème particulier est celui de la contagiosité des enfants atteints de gingivostomatite herpétique dans les collectivités (crèches, etc.). Une seule étude, menée au Japon dans un hôpital de jour pour enfants, a démontré qu'un traitement prophylactique par aciclovir était efficace pour prévenir la transmission de l'infection. Ce résultat nécessite cependant d'être confirmé dans le cadre d'autres essais

## **2. Prévention des récurrences d'herpes oculaire: (172)**

Un traitement au long cours par aciclovir par voie orale a démontré son intérêt pour la prévention des récurrences fréquentes de kératite, ainsi que de la rechute de kératite sur greffe de cornée. On peut estimer à priori que le valaciclovir et le famciclovir sont également intéressants

## **3. Vaccination anti-héropétique :(173)**

Alors que la plupart des infections à HSV sont relativement bénignes chez les patients immunocompétents, elles peuvent être graves et non contrôlées par les antiviraux chez les immunodéprimés. Ces infections sont un problème de santé publique et le développement d'une vaccination efficace serait le meilleur moyen de diminuer l'incidence des pathologies associées aux HSV.

L'utilisation de vaccins prophylactiques ou thérapeutiques pourrait être une stratégie alternative pour augmenter la réponse immunitaire et suppressive ou diminuer la fréquence et l'intensité des récurrences aux VHS. De plus, une

vaccination efficace serait le meilleur moyen de prévention afin de contrôler l'épidémie des VHS. Plusieurs vaccins ont été développés à l'aide de virus inactivés et déficients pour la réplication, de virus compétents pour la réplication, de vecteurs viraux recombinant, de plasmides d'ADN et de sous unités basées sur des protéines recombinantes. D'autres stratégies de vaccin utilisant des «viruslike particules» (VLPs), des vecteurs adénoviraux ou des lipopeptides ont été évaluées, mais aucune n'a été approuvée pour une utilisation chez l'humain. Bien qu'aucune stratégie d'immunisation n'ait démontré de bénéfice clair chez l'humain, elles ont apporté de nombreuses informations pour le développement de futurs vaccins. (174)

### **3.1. Vaccin prophylactique :**

Une vaccination prophylactique permettrait principalement de prévenir la contamination par HSV chez les patients séronégatifs. Idéalement, ce type de vaccin devrait induire une immunité loco-régionale (stérilisante) pour protéger l'individu de la primo-infection à HSV1 et HSV2 en éliminant le virus au niveau des portes d'entrées (oropharynx ,nasale, oculaire,...), avant qu'il ne pénètre dans le système nerveux périphérique pour y établir sa latence. Cependant, la plupart des études sur l'animal montrent que les vaccins prophylactiques actuellement disponibles, préviennent la primo-infection clinique, mais n'empêchent pas totalement l'entrée du virus dans le système nerveux et l'établissement d'une latence. Par contre, cette protection non optimale semble diminuer la fréquence et la sévérité des récurrences, probablement en diminuant l'intensité de la contamination virale initiale des cellules nerveuses . (175)

### 3.2. Vaccin thérapeutique :

Une vaccination thérapeutique pourrait, quant à elle, diminuer la fréquence des récurrences avec production de particules virales et réduire ainsi la transmission des HSV.

Cette stratégie exige sans doute des administrations répétées dans le temps mais ceci peut être mis en balance avec les traitements suspensifs au long cours. (172)

**Tableau IV** : Objectifs d'un vaccin anti-HSV.(175)

Vaccins prophylactiques	Prévenir l'infection (la réplication virale) Prévenir ou réduire la capacité de latence Prévenir la primo-infection clinique Prévenir ou réduire les récurrences (symptomatiques et asymptomatiques)
Vaccins thérapeutiques	Réduire les symptômes cliniques des récurrences Réduire la fréquence des récurrences Réduire l'excrétion virale lors des récurrences (symptomatiques et asymptomatiques)



# *Conclusion*

L'infection par HSV est une infection strictement humaine, contagieuse et responsable de l'herpès naso-labial ou appelé encore bouton de fièvre.

Il y'a deux types de HSV:HSV de type1 et HSV de type 2.

L'herpès naso-labial est causé principalement par le HSV1,des cas de HSV2 ont été signalés.

L'herpès naso-labial est souvent asymptomatique et, dans la majorité des cas, les porteurs ne connaissent pas leur état. L'herpès naso-labial se manifeste par des lésions vésiculaires ou des plaies ouvertes douloureuses au-dessus de la lèvre supérieure. Les enfants infectés éprouvent souvent une sensation de picotement, de démangeaison ou de brûlure autour de la bouche, avant l'apparition des lésions. Après la primo-infection, les vésicules ou les ulcères peuvent réapparaître périodiquement. La fréquence des récurrences varie d'un enfant à l'autre.

L'aspect clinique est souvent typique pour assurer un diagnostic de certitude. Chez le nouveau-né et l'immunodéprimé la mise en évidence du virus est nécessaire, ainsi que la sévérité du tableau clinique ou de ses caractères atypiques.

Chez les sujets immunodéprimés les symptômes de l'herpès naso-labial peuvent être plus sévères et les récurrences plus fréquentes. Il est rare d'observer des complications plus graves de l'infection à HSV-1, comme une encéphalite, une hépatite herpétique ou une kératite .

Les antiviraux tels que l'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir sont les médicaments les plus efficaces pour les personnes atteintes du virus de l'herpès naso-labial. Ils aident à réduire la sévérité et la fréquence des symptômes, mais

ils ne peuvent pas guérir l'infection. Alors que la plupart des infections à HSV sont relativement bénignes chez les patients immunocompétents Ces infections sont un problème de santé publique et le développement d'une vaccination efficace serait le meilleur moyen de diminuer l'incidence des pathologies associées aux HSV.



# *Résumés*

## Résumé

Titre : Herpes naso-labial virologie diagnostic et traitement chez l'enfant

Auteur : Kaoutar SLASSI

Mots clés : Herpes, enfant, virologie, diagnostic, traitement

L'herpès naso-labial est une infection virale, strictement humaine, contagieuse et transmise par contact direct avec une personne infectée.

L'herpès naso-labial est causé principalement par le HSV1, des cas de HSV2 ont été signalés.

L'herpès naso-labial se manifeste par une lésion vésiculaire ou une plaie ouverte douloureuse, située à cheval sur la demi-muqueuse de la lèvre et la peau, parfois plus étendue.

Les personnes infectées ressentent souvent une sensation de picotement, de démangeaison ou de brûlure autour de la bouche, avant l'apparition des lésions.

Le traitement de l'herpès naso-labial est généralement symptomatique et consiste en une alimentation douce, un apport hydrique suffisant, des analgésiques et des antipyrétiques visant à soulager l'inconfort. Les Anti-viraux sont indiqués pour les enfants immunodéprimés, en cas d'ulcères des enfants concernés... sévères ou lorsque la récurrence est fréquente. Lorsque le traitement est administré avant l'apparition des vésicules ou pendant les premiers jours de la symptomatologie, la résolution clinique est considérablement accélérée.

L'aciclovir est le traitement de référence dans la prise en charge de cette infection virale. Néanmoins, cet antiviral voit émerger des souches virales, résistantes à son mécanisme d'action. Ce phénomène de résistance a donc suscité la recherche de nouvelles thérapeutiques alternatives.

L'amenamivir et le pritelivir apparaissent comme des traitements plus puissants que les analogues nucléosidiques, qui restent actifs sur les virus HSV résistants à l'ACV.

La question aujourd'hui est : le pritelivir ou un autre inhibiteur de l'hélicase primaire peut-il concurrencer la suprématie des analogues nucléosidiques dans le traitement ou la prévention de l'HSV ?

Les recherches sur l'amenamivir ont été stoppées faute de moyens. Les essais cliniques sur le pritelivir continuent, et cette molécule pourrait venir compléter les traitements actuels.

## **Abstract**

Title: Nasolabial herpes virology diagnosis and treatment in children

Author: Kaoutar SLASSI

Keywords: Herpes, children, virology, diagnosis, treatment

Nasolabial herpes is a viral infection, strictly human, contagious and transmitted through direct contact with an infected person.

Nasolabial herpes is caused mainly by HSV1, cases of HSV2 have been reported.

Nasolabial herpes manifests as a vesicular lesion or a painful open sore, located straddling the semi-mucosa of the lip and the skin, sometimes more extensive.

Infected people often experience a tingling, itching, or burning sensation around the mouth, before the lesions appear.

Treatment for nasolabial herpes is usually symptomatic and consists of gentle nutrition, adequate fluid intake, pain relievers and antipyretics to relieve discomfort. Anti-virals are indicated for immunocompromised children, in cases of severe ulcers in the children concerned or when recurrence is frequent. When the treatment is given before the vesicles appear or during the first days of symptomatology, clinical resolution is considerably accelerated.

Aciclovir is the gold standard in the management of this viral infection. However, this antiviral is seeing the emergence of viral strains that are resistant to its mechanism of action. This phenomenon of resistance has therefore prompted the search for new alternative therapies.

Enamevir and pritelivir appear to be more potent treatments than nucleoside analogues, which remain active against ACV-resistant HSV viruses.

The question today is: Can pritelivir or another primary helicase inhibitor compete with the supremacy of nucleoside analogs in the treatment or prevention of HSV?

Research on aminatevir was halted due to lack of funds. Clinical trials on pritelivir continue, and this molecule could complement current treatments.

## نبذة مختصرة

**العنوان:** تشخيص وعلاج فيروسات الهربس الأنفي عند الأطفال

**المؤلف:** كوثر السلاسي

**الكلمات الأساسية:** الهربس ، الأطفال ، علم الفيروسات ، التشخيص ، العلاج

الهربس الأنفي هو عدوى فيروسية ، تصيب الإنسان تمامًا ، ومعديّة وتنتقل عن طريق الاتصال المباشر مع شخص مصاب.

يحدث الهربس الأنفي بشكل رئيسي عن طريق HSV1 ، وقد تم الإبلاغ عن حالات فيروس HSV2. يتجلى الهربس الأنفي الشفوي على شكل آفة حويصلية أو قرحة مفتوحة مؤلمة ، تقع على جانبي الغشاء المخاطي للشفة والجلد ، وأحيانًا تكون أكثر اتساعًا.

غالبًا ما يعاني الأشخاص المصابون من وخز أو حكة أو حرقان حول الفم قبل ظهور الآفات.

عادة ما يكون علاج الهربس الأنفي مصحوبًا بأعراض ويتكون من التغذية اللطيفة ، وتناول السوائل الكافية ، ومسكنات الألم وخافضات الحرارة لتخفيف الانزعاج. يشار إلى مضادات الفيروسات للأطفال الذين يعانون من نقص المناعة ، في حالات القرحة الشديدة لدى الأطفال المعنيين أو عند تكرار تكرارها. عندما يتم إعطاء العلاج قبل ظهور الحويصلات أو خلال الأيام الأولى من ظهور الأعراض، يتم تسريع الحل السريري بشكل كبير.

أسيكلوفير هو المعيار الذهبي في إدارة هذه العدوى الفيروسية. ومع ذلك ، فإن هذا الدواء المضاد للفيروسات يشهد ظهور سلالات فيروسية تقاوم آلية عملها. وبالتالي، فإن ظاهرة المقاومة هذه دفعت إلى البحث عن علاجات بديلة جديدة.

يبدو أن Enamevir و pritelivir علاجات أكثر فعالية من نظائرها من النيوكليوزيد ، والتي تظل نشطة ضد فيروسات HSV المقاومة لـ ACV.

السؤال اليوم هو: هل يمكن أن يتنافس pritelivir أو مثبط رئيسي آخر للهيليكايز مع تفوق نظائر النيوكليوزيد في علاج فيروس الهربس البسيط أو الوقاية منه؟

توقف البحث على أميناميفير بسبب نقص الأموال. التجارب السريرية على pritelivir مستمرة ، ويمكن لهذا الجزيء أن يكمل العلاجات الحالية.



# *Bibliographie*

- [1]. <http://who.int/mediacentre/news/releases/2015/herpes/fr/> [consulté le 9 février 2018]
- [2]. Lips and perioral landmarks. Bologna: Dermatology, 2nd Ed.
- [3]. Fattahi, T. T. (2003). An overview of facial aesthetic units. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 61(10), 1207-1211.
- [4]. Levignac J Chirurgie des lèvres. Paris : Masson1991; 1-17 : 240-250
- [5]. LAHLAÏDI A Anatomie topographique Volume IV : Tête, cou et des organes des sens. 1986, Livres Ibn Sina.
- [6]. Poirier J, Cohen I, Baudet J Embryologie Humaine, Paris : Maloine 1992 : 206–212.
- [7]. Rouvière H Anatomie Humaine Descriptive et Topographique. Tome I. Tête et Cou, Masson, Paris, p. 462.
- [8]. Dhem A, Gouaze A, Sobotta Atlas d'anatomie Humaine 1er Volume : Tête, Cou, Membre Thoracique, Editions Médicales Internationales, Munich, Vienne, Baltimore
- [9]. Anatomie topographique des lèvres :  
<http://www.chirurgie-dermatologique.com>
- [10]. chups.jussieu <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.html>
- [11]. Structure histologique de la muqueuse buccale  
<http://umvf.omsk-osma.ru/campus-dermatologie/Path%20Bucal/histoanatomie/structurhisto.html>
- [12]. Ricbourg, B. (2002). Vascularisation des lèvres. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 47(5), 346–356. doi:10.1016/s0294-1260(02)00139-5
- [13]. Brue E, Bey E, Corian L'artère faciale. Rappel embryologique, anatomie descriptive et d'après une revue de la littérature. *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique* 2000 ; 45 :461-84.
- [14]. Mitz U, Richung B, Lasson JP. Les branches faciales de l'artère faciale chez l'adulte : typologie, variations et territoires cutanés respectifs ; *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique* 1973 ; 18 :339-50.
- [15]. Ricbourg B. Artères et veines cutanées de la face et du cuir chevelu Les branches faciales de l'artère faciale chez l'adulte. Thèse Méd. Paris 1974

- [16]. MEMOIRE DE DESC - J. Toquet – 2000 CHIRURGIE DE LA FACE ET DU COU  
«!Réparation des pertes de substance de la columelle!»
- [17]. N. Istria, B. Ricbourg. Anatomie sensitive de la face. EMC - Médecine buccale  
2008:1-8
- [18]. Drew, W. L. (2004). Herpesviruses. In K. J. Ryan, & C. G. Ray (Eds.), *Sherris  
medical microbiology: An introduction to infectious diseases* (4th ed., pp. 555-576).  
USA: McGraw Hill.
- [19]. Jerome, K. R., & Morrow, R. A. (2007). Herpes simplex viruses and Herpes B virus.  
In P. R. Murray (Ed.), *Manual of clinical microbiology* (9th ed., pp. 1523-1536).  
Washington, D.C.: ASM Press.
- [20]. Chayavichitsilp, P., Buckwalter, J. V., Krakowski, A. C., & Friedlander, S. F. (2009).  
Herpes simplex. *Pediatrics in Review*, 30(4), 119-129.
- [21]. Kimberlin, D. W. (2005). Herpes simplex virus infections in neonates and early  
childhood. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 16(4), 271-281.
- [22]. C. Perng, H. Ghiasi, S. M. Slanina, A. B. Nesburn, and S. L. Wechsler, The  
spontaneous reactivation function of the herpes simplex virus type 1 LAT gene resides  
completely within the first 1.5 kilobases of the 8.3-kilobase primary transcript, *The  
Journal of Virology*, vol. 70, no. 2, pp. 976–984, 1996.
- [23]. R. Laurent. Herpès. EMC-Médecine. 2005 ; 2:265-275
- [24]. Caducée. Herpès labial. Disponible sur [http://www.caducee.net/DossierSpecialises/  
dermatologie/herpes-labial.asp](http://www.caducee.net/DossierSpecialises/dermatologie/herpes-labial.asp) [consulté le 10 février 2018]
- [25]. M. Fatahzadeh, R.A. Schwartz. Human herpes simplex virus infections:  
Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *Journal of  
the American Academy of Dermatology*. 2007;57(5):737-763
- [26]. Virus herpes simplex de type 1 (HSV-1) et de type 2 (HSV-2) Dr Sonia Burrel
- [27]. M. Deborah, MD. Money, C.-B. Vancouver et al. directive clinique sur la prise en  
charge du virus de l'herpès simplex pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can*, vol.  
30, n°6,. 2008, P. 520-526.
- [28]. F.Bouscart. Infections sexuellement transmises. Actualités cliniques et thérapeutiques.  
*Médecine et Maladies infectieuses* Volume 35,. May 2005, Pages 290-298.

- [29]. Herpès (virus de l'herpès) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- [30]. Bouton de fièvre (Herpès Labial) : Définition, Prévention  
<https://www.compeed.fr/boutons-de-fievre-tout-savoir/>
- [31]. Judlin., P. Herpès: le point de vue du gynécologue. . Pelv Perineol(2006) 1: 361-365. Springer 2006.
- [32]. <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/dermatologie/herpes-labial.asp>
- [33]. HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)  
<http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/HERPES.pdf>
- [34]. Campus de microbiologie médicale. La multiplication virale. Disponible sur <http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>
- [35]. J. Bestman-Smith. Caractérisation des mutations du virus Herpès Simplex impliquées dans la résistance aux antiviraux. Thèse de doctorat : microbiologie-immunologie. Québec : Faculté des études supérieures de l'Université Laval, 2004, 303 p. Format PDF. Disponible sur <https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/17876/1/21483.pdf>
- [36]. J-M. Huraux. Virologie. Université Pierre et Marie Curie. Disponible sur : [www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/viro.pdf](http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/viro.pdf)
- [37]. Booss, J. and M.M. Esiri,. Sporadic encephalitis, in Viral Encephalitis: Pathology, Diagnosis and Management. . 1986, Blackwell Scientific Publishers, Cambridge, MA: p. 55-93.
- [38]. Roizman, B., D.M. Knipe, and R.J. Whitley,. Herpes simplex viruses, in Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (eds) Fields Virology, 5th edn. . 2007, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA. p. 2502-2601.
- [39]. L. PETIT , C. BRAHAM et al ; PHARMA CLINICS COMMENT JE TRAITE... un herpès labial récurrent Rev Med Liege 2002; 57 : 2 : 67-71
- [40]. Pereira FA.— Herpes simplex, evolving concepts. J Am Acad Dermatol, 1996, 35, 503-520.

- [41]. Halford WP, Gebhardt BM, Carr DJ.— Mechanisms of herpes simplex virus type I reactivation. *J Virol*, 1996, 70, 5051-5060.
- [42]. Young TB, Rimm EB, D'Alessio DJ.— Cross-sectional study of recurrent herpes labialis. Prevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*, 1988, 127, 612-625.
- [43]. Nikkels AF, Piérard GE.— Treatment of muco-cutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol* (sous presse).
- [44]. Scott DA, Coulter WA, Lamey PJ.— Oral shedding of herpes simplex virus type 1, a review. *J Oral Pathol Med*, 1997, 26, 441-447.
- [45]. Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Straus SE.— The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which herpes simplex virus types 1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol*, 1998, 72, 2760-2764.
- [46]. Sawtell NM.— The probability of in vivo reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. *J Virol*, 1998, 72, 6888-6892.
- [47]. Hamdi D, Arrese Estrada J, Cornil F, et al.— L'érythème polymorphe et sa relation avec l'herpès simplex I et II. *Rev Med Liège*, 1992, 47, 70-74.
- [48]. Rozenberg, F. (2012). *Données actuelles sur l'encéphalite herpétique. Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012(447), 27–31. doi:10.1016/s1773-
- [49]. J.-C. Cuvellier, Encéphalites aiguës de l'enfant Service de neuropédiatrie, clinique de pédiatrie, Hôpital Roger Salengro, centre hospitalier régional et universitaire de Lille, rue du Professeur-Emile-Laine, 59037 Lille cedex, France
- [50]. Sabah M, Mulcahy J, Zeman A, « Herpes simplex encephalitis »
- [51]. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA)
- [52]. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis [archive], *N Engl J Med*, 1986;314:144-149
- [53]. Raschilas F, Wolff M, Delatour F et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study
- [54]. Norwell J, Blei AT, Jovanovic BD, et al.— Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl*, 2007, 13, 1428-1434.

- [55]. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 871-6.
- [56]. Smith IW, Peutherer JF, Hunter JM.— Cervical infection with herpes simplex virus. *Lancet*, 1981, 1, 1051.
- [57]. Giner C. , M-L. Marotta, A-S. Vaneyck, A. Thiry, J-M. Foidart (2012), Le cas Clinique du mois Hépatite herpétique au 3ème trimestre de la grossesse, *Rev Med Liège* Vol 67,557-559
- [58]. Longerich T, Einsenbach C, Penzel R, et al.— Recurrent herpes simplex virus hepatitis after liver transplantation despite acyclovir therapy. *Liver Transplant*, 2005, 11, 1289-1294.
- [59]. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al.— Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*, 2001, 108, 223-229.
- [60]. Jacques Robert ,Jean-François Nicolas , Conduite à tenir devant une dermatite atopique chez le jeune enfant [https://allergo.lyon.inserm.fr/wp-content/uploads/2020/07/PreuvesPratiques\\_DA\\_Robert-Nicolas.pdf](https://allergo.lyon.inserm.fr/wp-content/uploads/2020/07/PreuvesPratiques_DA_Robert-Nicolas.pdf)
- [61]. Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux Collège National des Enseignants de Dermatologie [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_6/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_6/site/html/cours.pdf)
- [62]. THOMAS, P., CATTEAU, B. et CARPENTIER, O. L'eczéma de la clinique à la thérapeutique. Paris : Editions MED'COM, 2005. 142 p.
- [63]. J. Lübke Actualités sur l'herpès simplex *Rev Med Suisse* 2002; volume -2. 22016 <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2381/22016>
- [64]. enquête de février 2012 par les laboratoires Pierre Fabre ([www.fondationdermatite-atopique.org](http://www.fondationdermatite-atopique.org))
- [65]. Ducournau, A., Valois, A., Brouillard, C., Pouaha, J., Rey, P., & Cuny, J. F. (2015). *Pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg lors de la maladie de Darier : faut-il adapter la posologie du valaciclovir ? Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 142(12), S622.
- [66]. Burrel S, Boutolleau D. Virus herpes simplex. *EMC - Maladies infectieuses*. 2014;11(4):1-19

- [67]. N.Houhou-Fidouh. Recherche des virus Herpes simplex 1 et 2 Diagnostic direct. *Annales de dermatologie et vénéréologie* . 2003; 130:672-3.
- [68]. Anaess. conférence de concensus. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent. *Annales de dermatologie et Vénéréologie* 2001; 128:1368-75.
- [69]. Herpès cutané et muqueux, Item n° 84 : Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétent. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130:3S27-3S35.
- [70]. Thomas, E.,. Understanding and Diagnosing Herpes Simplex Virus, in Studahl M, Cinque P, Bergstrom T (eds) *Herpes Simplex Viruses*, Taylor and Francis Group, New-York, NY 36: p. 119-152. 2005.
- [71]. C.Deback, J.-M.Hurauux. Herpès. *Encyl Méd Chir (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses*,8-052-A-10,. 2007.
- [72]. Andrei, G., et al.,. Evaluating phénotype and genotype of drug-resistant strains in herpesviruses. *Mol Biotechnol*, . 2001.18(2): p. 155-67.
- [73]. Ogilvie, M.,. Molecular techniques should not now replace cell culture in diagnostic virology laboratories. *Rev Med Virol*, . 2001.11(6): p. 351- 4.
- [74]. Asraoui, Rachid Al. Thèse Herpes simlex virus 1 et 2: ASPECTS CLINIQUES, DIAGNOSTIQUE ET TRAITEMENT,. 2009.
- [75]. Bruno Chanzy, Susanne Braig , Patrice Morand. Débats et actualités dans le diagnostic virologique de l'herpès. *Pathologie Biologie* 50 (2002) 419–424.
- [76]. R., Laurent. Herpès. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*,. 2-0697, 2005.
- [77]. Slomka, M J., et al.,. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol*, . 1998. 55(2): p. 177-83.
- [78]. Wald, A., et al.,. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis*, . 2003.188(9): p. 1345-51.
- [79]. P. Moguelet, G. Gener. Cytodiagnostic de TZANCK et cytologie des muqueuses péri-orificielles. *Revue francophone des laboratoires* . Vol 37, n° 388- janvier 2007 pp. -61-63.

- [80]. CONSENSUS, CONFÉRENCE DE. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux. Rev. Stomatol. Chir. maxillofac., 2002; 103, 2, 87-95.
- [81]. Juliette Roulleau. L'infection herpétique : état actuel des connaissances, innovation thérapeutique et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. ffdumas-01063092f
- [82]. Wald, A. and R. Ashley-Morrow,. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. Clin Infect Dis, . 2002.35(Suppl 2): p. S173-82.
- [83]. Aurelian, L., et al.,. Herpes simplex viruses, in Specter S, Hodinka RL, Young SA, Wiedbrauk DL (eds) Clinical virology manual (4th ed), . American Society for Microbiology Press, Washington, DC: p. 424-453. 2009
- [84]. T.Warren. Serology testing to diagnose herpes simplex virus infections. The journal for nurse practitioners, volume 1, issue 2,. september 2005, pages 84-90.
- [85]. Legof., J. Difficultés d'interprétation de la sérologie herpétique. Revue francophone des laboratoires n° 406,. novembre 2008, Pages 61-66.
- [86]. J. Legof, M. Aymard, S. Braig et al. quelle place pour la sérologie herpétique dans l'herpès génital? Presse médicale, maladies infectieuses gynécologie,. 2008; 37:1251-1260.
- [87]. A. Ebel, T.D. Ly, A. Bianchi. le sérodiagnostic des infections sexuellement transmissibles: évaluation critique. Immuno-analyse et Biologie spécialisée 19,. 2004 54-65.
- [88]. BOIVIN, NICOLAS. LE VIRUS HERPES SIMPLEX DE TYPE 1 ET LA RÉPONSE IMMUNITAIRE CÉRÉBRALE INNÉE. 2013.
- [89]. R.Laurent. Herpès.Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Dermatologie, 98- 290-A-10,. 2002, 11 p.
- [90]. L'herpès. Le Moniteur des Pharmacies. 24 mai 2014 ; 3033 cahier 2.
- [91]. VIDAL. Zovirax 200 mg cp – Indications. Disponible sur <https://www.vidal.fr/Medicament/zovirax-18172-indications.htm>
- [92]. D. Vital Durand. Ordonnances - 150 prescriptions courantes. Maloine, 2ème édition. 2015
- [93]. M. Fatahzadeh, R.A. Schwartz. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007;57(5):737-763

- [94]. R.C. Brady, D.I. Bernstein. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Research*. 2004;61:73-81
- [95]. VIDAL. Zovirax 200 mg cp – Pharmacodynamie. Disponible sur <https://www.vidal.fr/Medicament/zovirax-18172-pharmacodynamie.htm>
- [96]. VIDAL. Valaciclovir – Mécanisme d'action. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/8161/valaciclovir/>
- [97]. L'herpès. *Le Moniteur des Pharmacies*. 24 mai 2014 ; 3033 cahier 2
- [98]. Worrall G. Herpes labialis. *Clin Evid (en ligne)* 1704; 2009
- [99]. Gilbert SC. Prise en charge et prévention de l'herpès labial récurrent chez les patients immunocompétents. *Herpès*. 2007; 14 : 56–61.
- [100]. Spruance SL, Keough MB. Traitement combiné avec le famciclovir et un gel corticostéroïde topique versus le famciclovir seul pour l'herpès labial induit par rayonnement ultraviolet expérimental: une étude pilote. *J Infect Dis*. 2000; 181 : 1906–10.
- [101]. Hull CM, Harmenberg J, Arlander E, Aoki F, Bring J, Darpö B, et al. Le traitement précoce des boutons de fièvre avec le ME-609 topique diminue la fréquence des lésions ulcéreuses: un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, initié par le patient. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64 : 696.e1–696.e11.
- [102]. Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, Harmenberg J, Kowalski J, Spruance SL. Étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo de la crème topique à 5% d'acyclovir – 1% d'hydrocortisone (ME-609) pour le traitement de l'herpès labial induit par les rayons UV. *Agents antimicrobiens Chemother*. 2002; 46 : 1870–4.
- [103]. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. Le traitement des infections à herpès simplex: une revue factuelle. *Arch Intern Med*. 2008; 168 : 1137–44.
- [104]. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Antiviraux oraux pour le traitement aigu de l'herpès labial récurrent. *Ann Pharmacother*. 2004; 38 : 705–9.
- [105]. Corey L, Stanberry L. Recommandations pour les thérapies de courte durée dans l'herpès génital et l'herpès labial. *Herpès*. 2007; 14 (Suppl 1): 4A.

- [106]. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Lésions buccales courantes: partie I lésions de la muqueuse superficielle. *Suis un médecin de famille*. 2007; 75 : 501–6.
- [107]. Woo SB, Challacombe SJ. Prise en charge des infections orales récurrentes à herpès simplex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103 (Suppl 1): S12, e1–18.
- [108]. Pedersen A. LongoVital et herpès labial: une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Oral Dis*. 2001; 7 : 221–5.
- [109]. Milman N, Scheibel J, Jessen O. Échec du traitement à la lysine dans l'herpès labial récurrent [lettre] *Lancet*. 1978; 2 : 942.
- [110]. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. Le traitement des infections à herpès simplex: une revue factuelle. *Arch Intern Med*. 2008; 168 : 1137–44.
- [111]. Whitley R. Nouvelles approches de la thérapie des infections à HSV. *Herpès*. 2006; 13 : 53–5.
- [112]. Simpson D, Lyseng-Williamson KA. Famciclovir: un examen de son utilisation dans l'herpès zoster et l'herpès génital et orolabial. *Drogues*. 2006; 66 : 2397–416
- [113]. Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS, Davis LG, Mills J. Acyclovir empêche la réactivation de l'herpès labial chez les skieurs. *JAMA*. 1988; 260 : 1597–9.
- [114]. Spruance SL, Freeman DJ, Stewart JC, McKeough MB, Wenerstrom LG, Krueger GG, et al. Traitement de l'herpès labial récurrent avec de l'acyclovir oral. *J Infect Dis*. 1990; 161 : 185–90.
- [115]. Raborn GW, Martel AY, Grace MG, McGaw WT. L'acyclovir oral dans la prévention de l'herpès labial Un essai clinique randomisé, en double aveugle et multicentrique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85 : 55–9.
- [116]. Raborn GW, Martel AY, Grace MG, McGaw WT. Acyclovir oral et herpès labial: une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *J Am Dent Assoc*. 1987; 115 : 38–42
- [117]. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Alling DW, Dumois JA, et al. L'acyclovir oral pour supprimer l'herpès labial fréquemment récurrent Un essai en double aveugle contrôlé par placebo. *Ann Intern Med*. 1993; 118 : 268–72.

- [118]. Baker D, Eisen D. Valacyclovir pour la prévention de l'herpès labial récurrent: 2 études en double aveugle contrôlées par placebo. *Cutis*. 2003; 71 : 239–42.
- [119]. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, Vargas-Cortes M, Barber J, Hill J, et al. Traitement précoce par valacyclovir à doses élevées, de courte durée pour le traitement épisodique des boutons de fièvre: résultats de deux études multicentriques randomisées, contrôlées par placebo. *Agents antimicrobiens Chemother*. 2003; 47 : 1072–80.
- [120]. Spruance SL, Rowe NH, Raborn GW, Thibodeau EA, D'Ambrosio JA, Bernstein DI. Peroral famciclovir dans le traitement de l'herpès labial induit par rayonnement ultraviolet expérimental: un essai multicentrique en double aveugle, à dose variable, contrôlé par placebo. *J Infect Dis*. 1999; 179 : 303–10.
- [121]. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, Conant M, Oeuvray C, Gao J, et al. Famciclovir à dose unique, initié par le patient: un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo pour le traitement épisodique de l'herpès labial. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 : 47-53.
- [122]. **Spruance, SL et MB McKeough**. 2000. Traitement combiné avec le famciclovir et un gel corticostéroïde topique contre le famciclovir seul pour l'herpès labial induit par rayonnement ultraviolet expérimental: une étude pilote. *J. Infect. Dis*. 181 : 1906-1910.
- [123]. **Raborn, GW, WT McGaw, M. Grace et J. Percy**. 1988. Traitement de l'herpès labial avec l'acyclovir. *Revue de trois essais cliniques. Un m. J. Med*. 85 : 39-42.
- [124]. **Spruance, SL, NH Rowe, GW Raborn, EA Thibodeau, JA D'Ambrosio et DI Bernstein**. 1999. Peroral famciclovir dans le traitement de l'herpès labial induit par rayonnement ultraviolet expérimental: un essai multicentrique à double insu, à dose variable, contrôlé par placebo. *J. Infect. Dis*. 179 : 303-310.
- [125]. VIDAL. Herpès cutanéomuqueux - Prise en charge Disponible sur [https://www.vidal.fr/recommandations/1479/herpes\\_cutaneomuqueux/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1479/herpes_cutaneomuqueux/prise_en_charge/)
- [126]. Ferner RE, Beard K. Médicaments en vente libre: procédez avec prudence. *BMJ*. 2008; 336 : 694–6.

- [127]. Whitley R. Nouvelles approches de la thérapie des infections à HSV. Herpès. 2006; 13 : 53–5.
- [128]. Fenistil Résumé des caractéristiques du produit. Novartis; Horsham, UK: novembre 2009. Disponible à: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21081/SPC/Fenistil Cold Sore Cream> .
- [129]. Denavir Informations de prescription. New American Pharmaceuticals; Cranford, NJ 07016, USA: Disponible à: [http://www.denavir.com/downloads/Denavir\\_PI\\_122010.pdf](http://www.denavir.com/downloads/Denavir_PI_122010.pdf) .
- [130]. Informations posologiques de Zovirax (acyclovir). GlaxoSmithKline UK, Stockley Park West, Uxbridge: août 2008. Disponible à: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2186/SPC/Zovirax+Cream//#PRODUCTIONINFO> .
- [131]. Informations posologiques de Zovirax. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park; NC: novembre 2009. [[consulté le 25.07.11]]. 27709. Disponible sur: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_zovirax.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_zovirax.pdf) .
- [132]. Informations de prescription de Famvir (famciclovir). Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ: décembre 2009. [[consulté le 25.07.11]]. 07936. Disponible sur: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Famvir.pdf> .
- [133]. Information de prescription de Valtrex (valacyclovir). Parc du triangle de recherche GlaxoSmithKline; NC: septembre 2008. [[consulté le 25.07.11]]. 27709. Disponible sur: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_valtrex.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_valtrex.pdf) .
- [134]. PHARMACOMEDICALE ANTI HERPESVIRIDAE (ACILOVIR, FAMCICLOVIR, GANCICLOVIR, FOSCARNET, DOCOSANOL...)  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-herpesviridae-acilovir-famciclovir-ganciclovir-foscarnet-docosanol>
- [135]. Pharmacologie des anti-viraux. Université Pierre et Marie Curie  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/antiviraux.html>
- [136]. S. Lefeuvre , Praticien hospitalier, E. Billaud , Suivi thérapeutique pharmacologique des antiviraux aciclovir et ganciclovir conférences des Universités, praticien hospitalier de pharmacologie

- [137]. D. Baudoux. Aromathérapie. Dunod. 2017
- [138]. T. Folliard. Le petit Larousse des huiles essentielles. Larousse. 2014.
- [139]. Myrtea – Monographie Huile essentielle – Melaleuca alternifolia. Disponible sur [https://www.myrtea-  
formations.com/index.php?mod=aromatheque&act=fiche&ind=47](https://www.myrtea-<br/>formations.com/index.php?mod=aromatheque&act=fiche&ind=47)
- [140]. La compagnie des sens. Guide complet de l'huile essentielle de Tea Tree. Disponible sur : <https://www.compagnie-des-sens.fr/huile-essentielle-tea-tree/>
- [141]. Bacon TH, Boon RJ, Schultz M, Hodges-Savola C. Surveillance du virus de l'herpès simplex résistant aux agents antiviraux dans la population générale présentant un herpès labial récurrent. Agents antimicrobiens Chemother. 2002; 46 : 3042–4.
- [142]. Piret J, Boivin G. Résistance des virus de l'herpès simplex aux analogues nucléosidiques: mécanismes, prévalence et gestion. Agents antimicrobiens Chemother. 2011; 55 : 459–72
- [143]. Stránská R, Schuurman R, Nienhuis E, Goedegebuure IW, Polman M, Weel JF, Wertheim-Van Dillen PM, Berkhout RJ, van Loon AM. Enquête sur le virus de l'herpès simplex résistant à l'acyclovir aux Pays-Bas: prévalence et caractérisation. J Clin Virol. 2005; 32 : 7–18.
- [144]. Sarisky RT, Bacon TH, Boon RJ, Duffy KE, Esser KM, Leary J, et al. Profilage de la sensibilité au penciclovir et de la prévalence de la résistance des isolats du virus de l'herpès simplex dans onze essais cliniques. Arch Virol. 2003; 148 : 1757–69.
- [145]. Fife KH, Crumpacker CS, Mertz GJ, Hill EL, Boone GS. Groupe d'étude sur l'acyclovir. Récidive et profils de résistance du virus de l'herpès simplex après l'arrêt de  $\geq 6$  ans de suppression chronique avec l'acyclovir. J Infect Dis. 1994; 169 : 1338–41.
- [146]. E. Frobort, S. Burrel, S. Ducastelle-Lepretre et al. Résistance of herpes simplex viruses to acyclovir : an update from a ten-year survey in France. Antiviral research. 2014 ; 111:36-41
- [147]. E. Frobort, D. Thouvenot, B.Lina, F.Morfin. Détection par génotypage de la résistance des virus herpes simplex à l'aciclovir. Pathologie biologique 55 (2007) 504-511.

- [148]. Kleymann, G., et al.,. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med*, . 2002. 8(4): p. 392-8.
- [149]. Piret J, Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus.. *Rev Med Virol* 2014;24:186–218.
- [150]. Kost RG, Hill EL, Tigges M, Straus SE. Brief report: recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *N Engl J Med* 1993;329:1777-82.
- [151]. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D et al. Surveillance network for Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004;42:242-9.
- [152]. A. Foucherm , C. Deback et al Infections à Herpes simplex virus résistant à l’aciclovir chez les patients infectés par le VIH Resistance of Herpes simplex virus infections to acyclovir in HIV infected patients
- [153]. Snoeck R., Antiviral therapy of herpes simplex, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2000, Vol 16, 157-159
- [154]. Compeed, [www.compeed.fr](http://www.compeed.fr), consulté le 20 mars 2014
- [155]. Goeb P., Pesoni D., *Huiles essentielles Guide d’utilisation*, éditions Ravintsara, 2010
- [156]. Goeb P., Pesoni D., *Huiles essentielles Guide d’utilisation*, éditions Ravintsara, 2010
- [157]. Taïeb A, Diris N, Boralevi F, Labrèze C. Herpès cutanéomuqueux : particularités chez l’enfant. *Clinique, valeur diagnostique de la clinique. Ann Dermatol Venereol*. . 2002;129:603-8.
- [158]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=1930&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=1930&lng=FR)
- [159]. Dr Jesus Cardenas Directeur médical de Doctissimo ,L’herpès du visage  
[https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/herpes/sa\\_4804\\_herpes\\_visage.htm](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/herpes/sa_4804_herpes_visage.htm)
- [160]. Les publications de l’Association Herpès Pour en savoir plus sur l’herpès , L’Association Herpès est dirigée par un comité d’experts scientifiques indépendants. Elle bénéficie du soutien de GlaxoSmithKline  
[http://pr7.pr-editions.com/pdf/guid\\_prat\\_4.pdf](http://pr7.pr-editions.com/pdf/guid_prat_4.pdf)
- [161]. OFFRET H. Œil et virus : [rapport présenté à la] Société française d’ophtalmologie. Paris : Masson ; 2000, XXXI-547p.

- [162]. LABETOULLE M, COLIN J. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. Journal Français d'Ophtalmologie. Avril 2012 ; 35(4) : 292-307. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/703223>
- [163]. Deback C, Agut H. Alphaherpesvirinae II: virus varicelle-zona et mode d'action des anti-viraux. In: Labetoulle M, ed. Herpès et zona oculaire: de la clinique au traitement. Paris : Med'Com Editions, 2009.
- [164]. Colin J, Hoh HB, Easty DL et al. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan; 0.15 %) in the treatment of herpes simplex keratitis. Cornea, 1997; 16: 393-399.
- [165]. Colin J, Labetoulle M. Kératites herpétiques, conjonctivites et blépharites : formes cliniques. In : Labetoulle M, ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com Editions, 2009.
- [166]. Labetoulle M, Colin J. Current concepts in the treatment of herpetic keratitis. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. J Fr Ophtalmol, 2012 ; 35 : 292-307.
- [167]. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane DatabaseSyst Rev, 2010 : CD002898.
- [168]. Sheppard JD, Wertheimer ML, Scoper SV. Modalities to decrease stromal herpes simplex keratitis reactivation rates. Arch Ophthalmol, 2009; 127: 852-856.
- [169]. M. Labetoulle , T. Bourcier Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE. Traitement des kératites herpétiques : quels buts et quels outils ?
- [170]. Michels, Anabile infection herpès, [www.anabile.webethan](http://www.anabile.webethan)

# Serment

*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 أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي 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 اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة

سنة : 2020  
رقم: 411

# تشخيص وعلاج فيروسات الهربس الأنفي عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة كوثر السلاسي  
المزودة في 24 يوليوز 1989 بالقصر الكبير

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الهربس؛ الأطفال؛ علم الفيروسات؛ التشخيص؛ العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية