



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



Année : 2020

Thèse N° : 246

Les virus d'intérêt médical

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

Par

Mme Chaimaa Iziki

Née le 12 juillet 1994 à Rabat

Pour l'obtention du diplôme

De Docteur en Médecine

Mots clés : chimiothérapie antivirale, diagnostic virologique, Mutants résistants, Vaccins
Virus humains.

Membres des jurys :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

أعوذ بالله من الشيطان الرجيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ

بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ
الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ۝ اقْرَأْ وَرَبُّكَ
الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝
عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝

R

سورة العلق من ١ الى ٥



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</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

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

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

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 HOUSSEINI 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

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassîs

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

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
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE 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*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
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

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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 *
 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*

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
 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

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

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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 Atif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

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

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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 Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
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

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pr. BOUI Mohammed *

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 Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

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

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

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

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

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
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

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

Microbiologie
Cardiologie
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

* Enseignants Militaires

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 HJOUI 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. JNENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
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 *

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
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

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

Je dédie cette thèse à ...

A ALLAH

*Le très miséricordieux, le tout puissant, le sage,
le juste, le préserveur, le contraignant, le conquérant
qui m'a guidé dans le bon chemin et qui a réalisé mon
rêve.*

*Je dois à ALLAH ce que je suis devenue.
Merci pour tous les miracles visibles et cachés.
Merci pour l'amour qui m'entoure à travers
mes proches, mes amies et ma famille.*

A notre prophète Mohamed.

Paix et salut sur lui, merci pour la haute moralité.

A mes très chers parents

Mr Abdelkader Iziki

et Mme Malika Bassi

*Quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point vous
remercier comme il se doit*

*Vous représentez pour moi le symbole de bonté par
excellence, la source d'amour et de tendresse.*

*Vos prières et bénédictions m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Merci pour tous les sacrifices que vous avez accordé
pour mon éducation et bien-être physique et mental.*

Tout simplement merci d'être mes parents.

A mes chers frères Ismail et Adam.

*Merci, pour votre présence inconditionnelle à chaque
moment de ma vie, votre amour implicite, vos
encouragements répétés et soutien...*

*Je n'imagine pas un monde sans vous mes chères perles
je vous aime*

A mes chères amies

*En souvenir des agréables moments passés à vos côtés,
nos larmes
et nos fous rires, nos périodes difficiles et nos éclats de
joie. J'espère de tout mon cœur que notre amitié reste pour
l'éternité.*

A ma chère famille particulièrement
à mon oncle Dr Iziki Abderahim.

*Pour toute l'aide qu'il m'a apportée durant mon
parcours en médecine.*

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un, Veuillez
trouver dans ce travail l'expression de mon respect le
plus profond et mon affection la plus sincère.*

*Que dieu vous protège et vous accorde la paix intérieure,
la santé, une longue vie et tout le bonheur du monde.*

Remerciements

A notre maitre et Président du jury de thèse Monsieur

ZOUHDI MIMOUN

Professeur de Microbiologie.

***Vous nous faites un grand honneur en acceptant de
présider notre thèse.***

***Nous vous remercions énormément pour l'intérêt que vous
nous avez porté.***

***Permettez-nous de vous exprimer notre considération et de
vous témoigner notre sincère respect.***

A notre maitre et Rapporteur de thèse Monsieur

SEKHSOKH YASSINE

Professeur de Microbiologie.

*Nous vous remercions de nous avoir fait confiance pour
l'élaboration de cette thèse.*

*Nous sommes très sensibles à votre modestie, sympathie,
spontanéité, sourire et bienveillance.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de nos remerciements
notre et l'assurance de notre grand respect.*

A notre maitre et jury de thèse Monsieur GAOUZI
AHMED

Professeur de Pédiatrie.

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger au jury de notre thèse.*

*Nous sommes particulièrement touchés par vos qualités
humaines et professionnelles*

*Permettez-nous de vous exprimer notre fidèle
reconnaissance.*

A notre maitre et jury de thèse Madame TELLAL SAIDA

Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous
faites en siégeant au jury de notre thèse*

*Veillez accepter ici l'expression de sincère gratitude et de
nos vifs remerciements.*

A notre maitre et jury de thèse Madame CHADLI
MARIAMA

Professeur de Microbiologie

*On est très touché par la chaleur de votre accueil et votre
sympathie*

*Merci pour votre disponibilité et votre patience malgré vos
occupations*

Veillez trouver ici notre profonde reconnaissance.

Liste des illustrations

Abréviations

AAD : antiviraux à action direct
Ac : anticorps
ADN : acide désoxyribonucléique
AdV : Adénovirus humains
Ag: Antigène
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT: Alanine aminotransferase
Anti-EBNA-1 IgG: IgG against EBV nuclear antigen
ARN: Acide ribonucléique
ATL : Leucémie aiguë à cellules T
BKV : Virus BK
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCR5 : Corécepteurs de chimiokines type 5, R5
CD4 : Cluster de différenciation 4
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CMV: Cytomegalovirus
COVID-19: Coronavirus disease of 2019
CXCR4 : Corécepteurs de chimiokines type 4, X4
dATP: Désoxyadénosine triphosphate
dCTP : Désoxycytidine triphosphate
ddATP: Dideoxyadenosine-triphosphate,
DDB: Dilatation des bronches
ddCTP: Dideoxycytidine-triphosphate
ddGTP: Dideoxyguanosine-triphosphate
ddNTP :DiDéoxynucléotides
ddTTP: Dideoxythymidine –triphosphate
DF : Dengue fever
dGTP :Désoxyguanosine triphosphate
DH : Dengue hémorragique

DPZ : Douleurs post-zostériennes

DSC : Dengue hémorragique avec syndrome de choc

dTTP :Dedésoxythymidine triphosphate

EBERs: Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs

EBV: Epstein barr virus

ECP: Effet cytopathique

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EV : Entérovirus

FH : Fièvres Hémorragiques

FHSR : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal l'interféron-alpha (IFN- α)

FHV : Fièvre hémorragique virale

gbHARSAH : hommes gais, bisexuels et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes

gp41 : Glycoprotéine 41

HA: Hémagglutinine

HAART: High Antiretroviral Therapy

HAM : Myélopathie associée au virus HTLV-1

HCoV-229E: Human coronavirus 229E

HCoV-HKU1: Human coronavirus HKU1

HCoV-NL63: Human coronavirus NL63

HCoV-OC43: Human coronavirus OC43

HEV: Entérovirus humains

HEV-A: Human enterovirus A

HHV-3: Human herpes virus 3

HHV-4: Human herpes virus 4

HHV-5: Human herpes virus 5

HHV-6: Human herpes virus 6

HHV-7: Human herpes virus 7

HHV-8: Human herpes virus 8

HPV: Papillomavirus humain

HRSV: Human respiratory syncytial virus

HSV: Herpès simplex virus

HSV-1: Virus Herpes Simplex 1

HSV-2: Virus Herpes Simplex 2

HTLV-1 : Virus T-lymphotropique humain, human T-cell lymphom/leukemia virus type 1

ICTV: Comité international de taxonomie virale

IEC : Information, éducation et communication

IFN : Interféron

IFN : Interférons 2a et 2b

IFN-PEG 2a : Interféron pégylé 2a

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobulines M

IHA : Test d'Inhibition d'hémagglutination

IM : Voie intramusculaire

IMC : Indice de masse corporelle

INA : Inhibiteurs de la neuraminidase

INI : Inhibiteurs d'intégrase

INI : Inhibiteurs d'intégrase

INNTI: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

IST : Infection sexuellement transmise

IV : Intraveineuse

JCV : Virus JC

kb : Kilobase

Kpb : Kilo paire de bases

LB : Lymphome de burkitt

LCR : Liquide céphalo rachidien

LEMP : Leucoencéphalite multifocale progressive
LPS : Lymphomes primitif des séreuses
MCM : Maladie de Castleman multicentrique
ME : Microscopie électronique
MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
MK : Maladie de kaposi
MNI : Mononucléose infectieuse
NA : Neuraminidase
NDV : Virus de la maladie de Newcastle
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : Oreillons et rubéole
ORL : Oro-rhino-laryngées
PCR : Polymerase chain reaction
PESS : Panencéphalite sclérosante subaiguë
PH : Potentiel hydrogène
PPE : Prophylaxie postexposition
PrEP : Prophylaxie pré-exposition
PST : Paraparésie spastique tropicale
PV : Poliovirus
PVDV : Poliovirus dérivés de vaccin
ROR : Rougeole et les oreillons et rubéole
RR : Rougeole et rubéole
RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction
SAM : Syndrome d'activation macrophagique
SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

SRAS-CoV: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus

TDRS : Test rapides de détection

TM : Transmembranaire

VCA: Viral capsid antigen

VHA : Virus de l'Hépatite A

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VHD : Virus de l'Hépatite D

VHE : Virus de l'Hépatite E

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

VLP : Pseudo-particules virales

VPI : Virus parainfluenza

VRS : Virus respiratoire syncytial

VZV : Virus varicelle-zona

Liste des figures

Figure 1 : Structure moléculaire des virus.....	3
Figure 2 : Les grandes étapes de la réplication virale.....	7
Figure 3: Modalités d'entrée des virus nus (non-enveloppés).....	8
Figure 4 : Modalités d'entrée des virus enveloppés.....	9
Figure 5 : Immunofluorescence (IF) directe et indirecte.....	16
Figure 6: Elisa direct.....	17
Figure 7 : Principe de la PCR.....	19
Figure 8 : PCR en temps réel.....	20
Figure 9 : Puces à ADN.....	22
Figure 10 : Principe du séquençage.....	23
Figure 11: Elisa indirect.....	26
Figure 12: Western blot test.....	26
Figure 13 : Deux mécanismes de la variabilité génétique du virus de la grippe.....	41
Figure 14: Emergence chez l'homme d'un nouveau virus de la grippe A d'origine Porcine.....	44
Figure 15 : Virus influenza circulant chez l'homme et inclus dans les vaccins Quadrivalents.....	46
Figure 16 : Éruption morbilliforme du tronc, laissant des espaces de peau saine.....	53
Figure 17 : Herpangine.....	58
Figure 18 : Lésions typiques d'une maladie pieds-mains-bouche.....	58
Figure 19 : Conjonctivite aiguë hémorragique : épanchement sanguin au niveau des conjonctives.....	59
Figure 20: Gingivo-stomatite herpétique primaire.....	73
Figure 21: Réccurence herpès labial	73
Figure 22 : Varicelle de l'immunodéprimé : vésicules nécrotiques.....	78
Figure 23 : Zona thoracique.....	79

Figure 24: Leucoplasie orale chevelue.....	83
Figure 25 : lymphome de burkitt maxillaire.....	85
Figure 26 : Lésion de la maladie de kaposi.....	97
Figure 27 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite C et cibles thérapeutiques Potentielles.....	108
Figure 28 : Histoire naturelle de l'hépatite delta au cours de co-infections ou de Surinfections.....	111
Figure 29: Eruption de la rubéole.....	119
Figure 30 : Différents modes de transmission du VIH.....	127
Figure 31 : Évolution des marqueurs virologiques de l'infection par le VIH....	131
Figure 32 : Sites d'action des antirétroviraux.....	134
Figure 33 : Tumeur de Buschke-Löwenstein.....	146
Figure 34 : Verrues planes de la barbe.....	146
Figure 35: Condylomes annaux.....	147
Figure 36 : Eruption variolique.....	154
Figure 37 : Monkeypox chez un enfant africain.....	155
Figure 38: Nodule d'Orf.....	156
Figure 39 : Molluscums contagiosums typiques du pli du coude chez un enfant de 2 ans et demi.....	157

Liste des tableaux

Tableau I :	Principales familles de virus humains à ADN.....	13
Tableau II :	Principales familles de virus humains à ARN.....	14
Tableau III :	Principaux vaccins viraux.....	39
Tableau IV :	Historique des pandémies et épidémies chez l'homme.....	44
Tableau V :	Principales manifestations cliniques liées à l'EBV.....	86
Tableau VI :	Système de stadification de l'infection à VIH selon l'organisation mondiale de la santé.....	129
Tableau VII :	Principales poxvirus touchant l'homme.....	153
Tableau VIII :	Principales arboviroses tropicales.....	160
Tableau IX :	Distribution géographique, mode de transmission prédominant et formes cliniques des principaux arbovirus.....	162
Tableau X:	Principaux syndromes dus aux arboviroses.....	163
Tableau XI :	Principales fièvres hémorragiques virales.....	173

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
I. Virologie générale :	2
1 Définition du virus :	2
2 Caractères virologiques :	2
2.1 Structure virale :	2
2.1.1 Génome	3
2.1.2 Capside	3
2.1.3 Enveloppe.....	4
2.2 Taxonomie des virus humains :	4
2.3 Principes généraux de la réplication virale.....	5
2.3.1 Réplication virale intracellulaire	5
2.3.2 Étapes de la formation d'un virus.....	6
2.3.2.1 Attachement	7
2.3.2.2 Pénétration et décapsidation.....	8
2.3.2.3 Réplication du génome.....	10
2.3.2.4 Assemblage des particules virales	10
2.3.2.5 Libération des génomes viraux.....	10
2.3.3 Types de réplifications virales	11
2.3.3.1 Réplication des virus à acide désoxyribonuclease.....	11
2.3.3.2 Réplication des virus à acide ribonuclease	11
2.3.3.3 Réplication des rétrovirus :	12
2.3.4 Infection de l'organisme humain :	12
3 Classification des virus :	12
4 Méthodes diagnostiques :	14
4.1 Techniques de diagnostic direct	14
4.1.1 Microscopie électronique :	14
4.1.2 Culture cellulaire : Isolément du virus en culture cellulaire :	15
4.1.3 Détection directe d'antigènes :	16

4.1.3.1	Immunofluorescence directe :	16
4.1.3.2	Enzyme-linked immunosorbent assay direct.....	17
4.1.4	Techniques moléculaires :	17
4.1.4.1	Hybridation.....	17
4.1.4.2	Amplification génique ou Polymerase chain reaction	18
4.1.4.3	Polymerase chain reaction en temps réel.....	19
4.1.4.4	Polymerase chain reaction multiplex	20
4.1.4.5	Acide désoxyribonucléique branché	20
4.1.4.6	Puces à Acide désoxyribonucléique	21
4.1.5	Séquençage nucléotidique	23
4.2	Techniques de Diagnostic indirect :	24
4.2.1	Tests d'agglutination :	24
4.2.2	Immunofluorescence indirecte :	255
4.2.3	Enzyme-linked immunosorbent assay indirect	25
4.2.4	Western blot	26
5	Chimiothérapie antivirale :	277
5.1	Modes d'action des molécules à activité antivirale	27
5.1.1	Attachement du virus et pénétration à l'intérieur de la cellule cible :	28
5.1.1.1	Inhibiteur de fusion l'Enfuvirtide	28
5.1.1.2	Inhibiteur d'entrée le Maraviroc	29
5.1.2	Libération du génome viral dans la cellule hôte	29
5.1.2.1	Amantadine.....	29
5.1.2.2	Rimantadine.....	29
5.1.3	Réplication du virus :	29
5.1.3.1	Inhibiteurs des acides désoxyribonucléiques polymérases.....	30
5.1.3.1.1	Analogues nucléosidiques	30
5.1.3.1.2	Analogues nucléotidiques.....	30
5.1.3.1.3	Analogues de pyrophosphate.....	31
5.1.3.1.4	Inhibiteurs non nucléosidiques.....	31
5.1.3.2	Inhibiteurs de l'intégrase.....	31
5.1.3.3	Inhibiteur de traduction des acides ribonucléiques messagers : l'interféron alpha...32	

5.1.4	Maturation des particules virales : inhibiteurs des protéases virales.....	32
5.1.5	Libération des particules virales : inhibiteurs de la neuraminidase.....	33
5.2	La Résistance aux antiviraux.....	33
6	La vaccination antivirale	34
6.1	Différents types de vaccins :	34
6.1.1	Vaccins atténués vivants	34
6.1.2	Vaccins tués ou inactivés	35
6.1.3	Vaccins viraux en sous unités	36
6.1.4	Vaccins de nouvelles technologies.....	36
6.1.4.1	Protéines recombinantes.....	37
6.1.4.2	Vaccins à acide désoxyribonucleique.....	37
6.1.4.3	Vecteurs vivants recombinants : Vaccins vectorisés recombinants	37
6.1.4.4	Vaccins protéiques particuliers.....	38
6.2	Adjuvants des vaccins:	38
II.	Virologie spécifique :.....	40
1)	Virus influenza	40
2)	Virus parainfluenza.....	47
3)	Virus ourlien.....	49
4)	Virus de la rougeole.....	51
5)	Entérovirus	55
6)	Rhinovirus.....	61
7)	Virus respiratoire syncycial.....	63
8)	Coronavirus humains.....	66
9)	Coronavirus 2019	699
10)	Virus herpès simplex.....	722
11)	Virus de la varicelle –zona.....	766
12)	Virus Epstein Barr	811
13)	Cytomégalovirus.....	888
14)	Herpès virus humain 6 et 7.....	922
15)	Herpès virus humain 8.....	955
16)	Virus d l'hépatite A	99
17)	Virus de l'hépatite B	1011
18)	Virus de l'hépatite C	1055
19)	Virus de l'hépatite D	10909

20)	Virus de l'hépatite E	1122
21)	Rotavirus	1155
22)	Virus de la rubéole	1177
23)	Virus de la rage	1211
24)	Virus de l'immunodéficience humaine	1255
25)	Virus T-lymphotropique humain	1366
26)	Virus B19 (anciennement appelé parvovirus B19)	13939
27)	Adénovirus	1411
28)	Papillomavirus humain	1444
29)	Polyomavirus	14949
30)	Poxvirus	1511
31)	Arbovirus	15959
32)	Fièvres hémorragiques virales — hors arboviroses	17272
CONCLUSION		179
RESUMES		181
BIBLIOGRAPHIE/WEBOGRAPHIE		185

Introduction

INTRODUCTION

Les virus sont des entités biologiques originales définies par leurs propriétés de structure et de réplication à l'intérieur des cellules. Sous l'impulsion du Comité international de taxonomie virale (ICTV) a été élaborée une classification universelle des virus fondée sur ces propriétés. Des niveaux hiérarchiques ont été progressivement définis, ce qui aboutit à la définition actuelle de trois ordres, 73 familles, 287 genres et plus de 1 950 espèces regroupant plus de 5 450 virus différents infectant les animaux, hommes inclus, les plantes et les bactéries. Au-delà de leur importance pour la classification, la structure et la stratégie de réplication des différents virus humains sont des paramètres essentiels pour comprendre leur mode de transmission. Les sources de virus sont les êtres humains et les animaux infectés. Les virus pénètrent dans l'organisme par diverses voies, en particulier à travers les brèches cutanées, les muqueuses digestives, respiratoires, génitales, oculaires, ainsi que par inoculation intravasculaire directe. La connaissance des voies et des fréquences de transmission est importante pour définir les mesures de prévention. En outre, le franchissement de la barrière d'espèce peut provoquer des émergences virales, également promues par des modifications des conditions environnementales [1].

-Ce travail a pour objectif de décrire les principaux virus d'intérêt médical :

- ✓ Leur carte d'identité
- ✓ Leur rôle dans le pouvoir pathogène humain
- ✓ Leur diagnostic
- ✓ Et leur traitement curatif et préventif.

I. Virologie générale :

1 Définition du virus :

Pour le biophysicien luria : « les virus sont des entités dont le génome est un élément d'acide nucléique, acide désoxyribonucléique (ADN) ou acide ribonucléique (ARN), qui se reproduisent à l'intérieur de cellules vivantes et qui utilisent le mécanisme de ces cellules pour diriger la synthèse de particules spécialisées (les virions) qui contiennent le génome viral et le transfèrent à d'autres cellules » [2].

"Les virus sont les virus", comme le disait André Lwoff, un des pères de la virologie moderne [3].

2 Caractères virologiques :

2.1 Structure virale :

Les particules virales, encore appelées virions, sont de petites structures biologiques, ayant en général de 20 à 300 nm de diamètre. Quelle que soit leur taille, elles ont une structure spécifique comportant trois éléments : l'acide nucléique, la capside et l'enveloppe, cette dernière étant présente seulement pour les virus enveloppés et absente des virus nus [1].

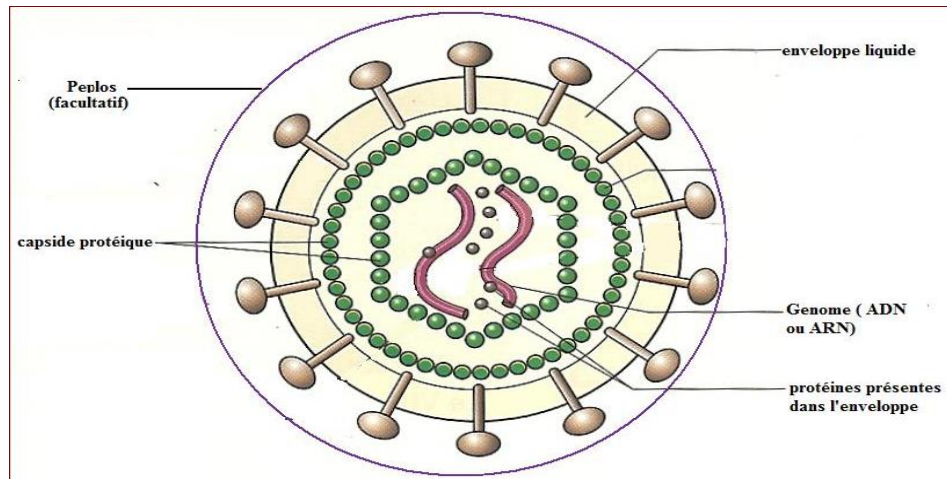


Figure 1 :structure moléculaire des virus [4].

2.1.1 Génome

Un virus comporte toujours un génome qui peut être soit de l'ADN ou de l'ARN. C'est d'ailleurs le premier élément de classification des virus. La connaissance de la nature du génome, ADN ou ARN, intervient aussi pour comprendre les mécanismes de variabilité génétique et le mode d'action de la chimiothérapie antivirale.

Ce génome peut être à simple brin (monocaténaire) ou à double brin (bicaténaire). D'une façon générale, la réplication du génome est beaucoup moins fidèle pour les virus à ARN que pour les virus à ADN. En effet, les ARN polymérases des virus à ARN n'ont pas les mécanismes de détection et de correction d'erreurs de copie des ADN polymérases des virus à ADN, d'où la fréquence élevée des variations génétiques des virus à ARN (HIV, virus de l'hépatite C, par exemple).

La taille du génome diffère considérablement pour les virus à ADN (de 3 à 300 kpb), alors qu'elle est plus restreinte (de 7 à 30 kb) pour les virus à ARN [3].

2.1.2 Capside

Le génome est empaqueté dans une structure protéique appelée capsid qui est très stable et le protège. On appelle nucléocapside l'ensemble formé par la capsid et le génome. La nucléocapside a une conformation géométrique qui, selon les virus, est soit hélicoïdale tubulaire, soit polyédrique.

Une nucléocapside tubulaire se présente comme un tube enroulé en peloton. Une nucléocapside Polyédrique a les axes de symétrie d'un icosaèdre, polyèdre régulier à 12 sommets et 20 faces Triangulaires équilatérales [3].

2.1.3 Enveloppe

C'est l'élément le plus externe des virus enveloppés. La présence ou l'absence d'enveloppe a un rôle important dans le mode de transmission des maladies virales. L'enveloppe dérive des membranes cellulaires. Le fait d'avoir une enveloppe rend le virus fragile. L'enveloppe virale présente, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive.

Or, quel qu'il soit, un virus, doit être entier pour être infectant. En particulier, il a deux endroits où les virus enveloppés vont avoir leur enveloppe rapidement dégradée et du même coup perdre leur pouvoir infectieux alors que les virus nus y résistent beaucoup plus longtemps : le milieu extérieur (les virus enveloppés sont inactivés par la température, même la température ordinaire, et la dessiccation) et le tube digestif (par le pH acide et les enzymes digestives).

Les virus enveloppés, comme les virus de la grippe et les virus de la famille des Herpesviridae, sont absents des selles. A l'inverse, les virus nus comme les poliovirus sont trouvés dans les selles qui sont le moyen essentiel de dissémination de l'infection.

Les virus enveloppés sont aussi fragiles que des bactéries sans parois [3].

2.2 Taxonomie des virus humains :

Les ordres sont désignés par le suffixe –virales, Les familles virales par le suffixe –viridae, Les genres par le suffixe –virus, L'espèce reste désignée, le plus souvent, par le nom courant du virus qui a des origines diverses selon les cas : maladie associée, lieu géographique, notion d'appartenance à une famille ou à un genre viral, L'espèce peut être divisée en types, sous-types, variantes et souches sur des critères antigéniques et/ou génétiques de plus en plus fins, avec une

classification qui, à ce niveau, ne dépend plus de l'ICTV, mais de groupes de spécialistes internationaux [1].

Le huitième rapport de l'ICTV indique ainsi l'existence de trois ordres, 73 familles, 9 sous-familles, 287 genres et plus de 5450 virus regroupés dans 1950 espèces. Sont inclus (par tradition) la description d'autres agents comme des virus satellites, viroïdes et agents d'encéphalopathies spongiformes ou prions [5].

La nomenclature des virus est bien fixée. En ce qui concerne l'ordre, la famille et le genre, l'espèce, la première lettre est à écrire en majuscule et le nom dans son entier en italiques,

La dénomination internationale des espèces virales est (en anglais et en italique, par exemple : *Human enterovirus A* ou *Poliovirus*), l'abréviation officielle est écrite entre crochets, par exemple [HEV-A] ou [PV]. Le nom commun français s'écrit entre parenthèses et en caractères droits, par exemple : (virus respiratoire syncytial humain RSV ou VRS). Prenant par exemple la taxonomie du VRS : famille Paramyxoviridae, sous-famille : Pneumovirinae, genre : Pneumovirus, espèce: *Human respiratory syncytial virus* [HRSV], dénomination et abréviation communes : (virus respiratoire syncytial humain, RSV ou VRS) [6].

2.3 Principes généraux de la réplication virale

2.3.1 Réplication virale intracellulaire

Les virus se comportent comme des parasites intracellulaires absolus. Leur structure rudimentaire ne contient aucun système de biosynthèse ni aucune source d'énergie susceptible d'assurer leur réplication de façon autonome. Les virus se multiplient à partir de leur seul matériel génétique par un processus de réplication et non par croissance et division comme les bactéries ou les cellules. Le génome viral, libéré dans la cellule, dirige la fabrication de protéines virales et sa propre réplication en pratiquant un détournement des synthèses de la cellule hôte. Les

composants viraux s'associent entre eux par un processus d'auto-assemblage. L'acquisition de l'enveloppe se fait par bourgeonnement de la nucléocapside à travers une membrane cellulaire, nucléaire ou cytoplasmique. Ce processus aboutit à la constitution et à la libération de nouvelles particules virales en tous points semblables à la particule virale de départ. Chaque virus a un tropisme particulier pour un type cellulaire donné. La cellule cible présente à sa surface un récepteur spécifique sur lequel se fixe le virus avant sa pénétration dans la cellule. La présence de ce récepteur définit la sensibilité cellulaire à l'infection virale [1].

La multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle réplication. la durée du cycle viral peut varier d'un virus à l'autre en fonction de la taille du génome et de la complexité du cycle viral (4 à 8 heures pour le poliovirus, plus de 40 heures pour les Herpesviridae) [7].

2.3.2 Étapes de la formation d'un virus

Une fois entrée dans une de leurs cellules-cibles, les virus se répliquent selon un schéma dont les grandes étapes sont communes à tous les virus. Nous allons donc détailler chacune de ces étapes [8].

1. Attachement ;
2. Pénétration dans la cellule-hôte ;
3. Décapsidation ;
4. Réplication du génome ;
5. Synthèse des composants viraux ;
6. Assemblage et encapsidation ;
7. Libération [9].

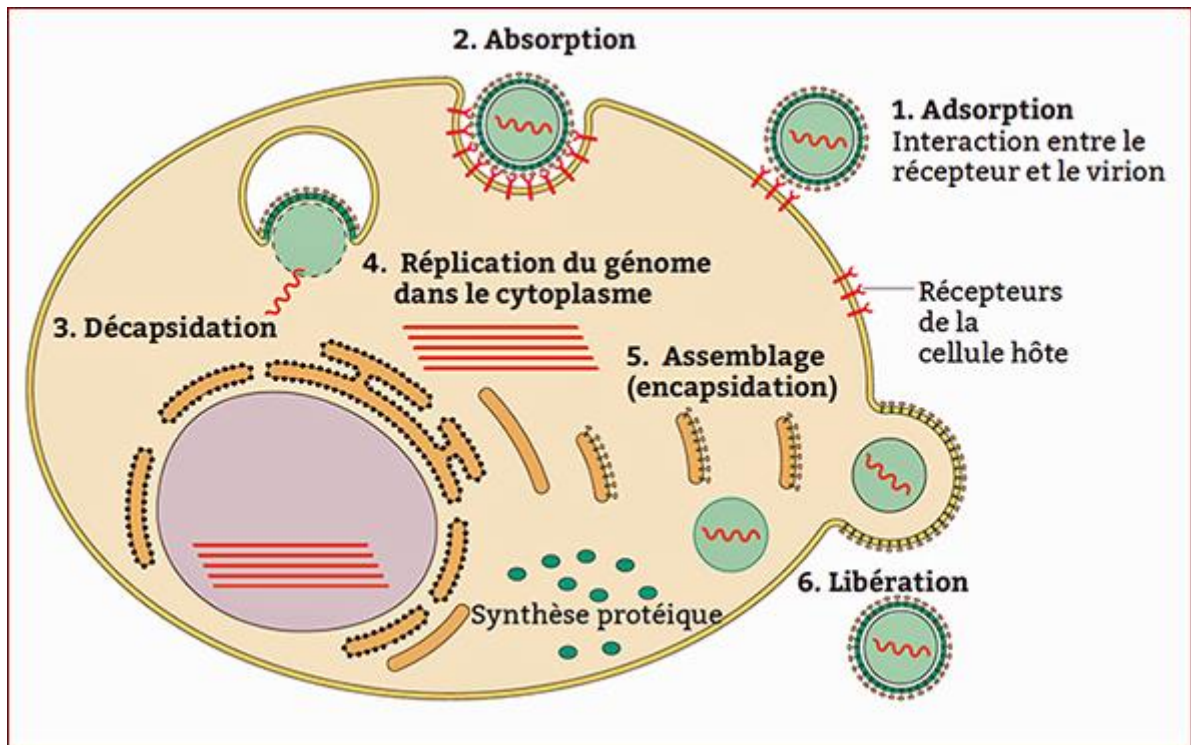


Figure 2 : les grandes étapes de la réplication virale [10].

2.3.2.1 Attachement

Consiste en la fixation du virus à sa cellule-cible. Le virus reconnaît une ou plusieurs structures cellulaires grâce soit aux protéines de capsides virales pour les virus nus soit aux protéines ou glycoprotéines de l'enveloppe virale pour les virus enveloppés [8].

Ce besoin de récepteurs cellulaires de la membrane cytoplasmique pour les virus explique qu'un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint d'espèces animales (tropisme d'hôte) avec des tropismes tissulaires et cellulaires précis.

"Corécepteur": Parfois, l'infection d'une cellule fait intervenir la reconnaissance de plus d'une molécule cellulaire. On parle alors de récepteur et de corécepteur [7].

2.3.2.2 Pénétration et décapsidation

Ces deux étapes aboutissent à la libération du génome viral dans la cellule cible. Après avoir pénétré dans la cellule le génome viral est partiellement ou totalement débarrassé des protéines qui le protégeaient dans le virion : ce processus de déshabillage est appelé "décapsidation".

➤ Virus nus :

Les virus nus (non-enveloppés) introduisent leur génome dans le cytoplasme de la cellule. Cette étape peut se faire au niveau de la membrane plasmique, suite à l'interaction de la capsid avec le récepteur. Elle peut aussi s'opérer après endocytose, Le génome est alors "injecté" à travers la paroi de l'endosome. On pense que, dans certains cas, la capsid et l'endosome subissent des altérations qui les rendent perméables au passage du génome viral [11].

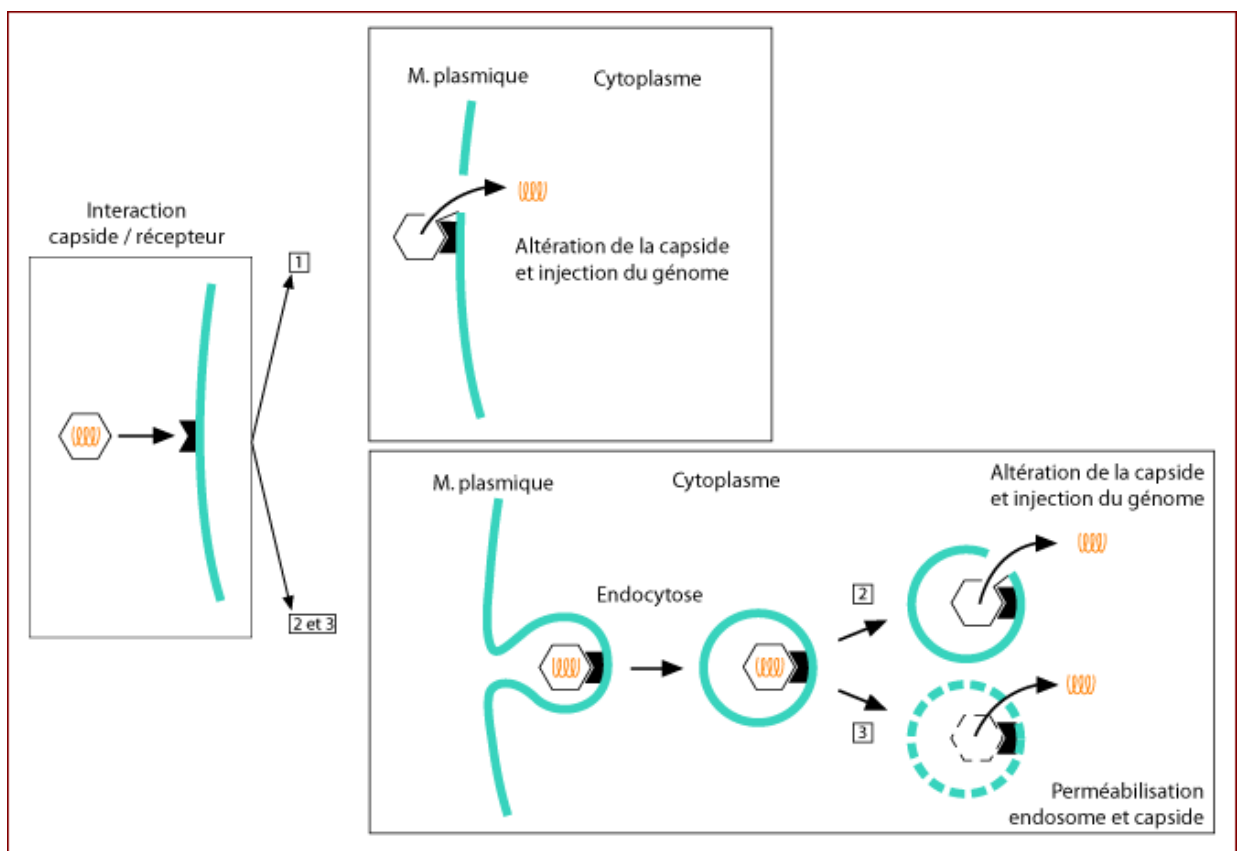


Figure 3: Modalités d'entrée des virus nus (non-enveloppés) [11] .

➤ Virus enveloppés :

Les virus enveloppés ont en commun le fait que l'entrée de leur génome dans le cytoplasme de la cellule hôte fait intervenir une étape de fusion de deux membranes : l'enveloppe virale et la membrane de la cellule hôte par l'intermédiaire de certaines glycoprotéines de l'enveloppe du virus.

- Pour certains de ces virus, la liaison au récepteur de la cellule permet directement la fusion des deux membranes.
- Pour les autres virus enveloppés, l'interaction avec le récepteur en surface de la cellule induit l'endocytose du complexe virus-récepteur. La fusion survient alors entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome [11].

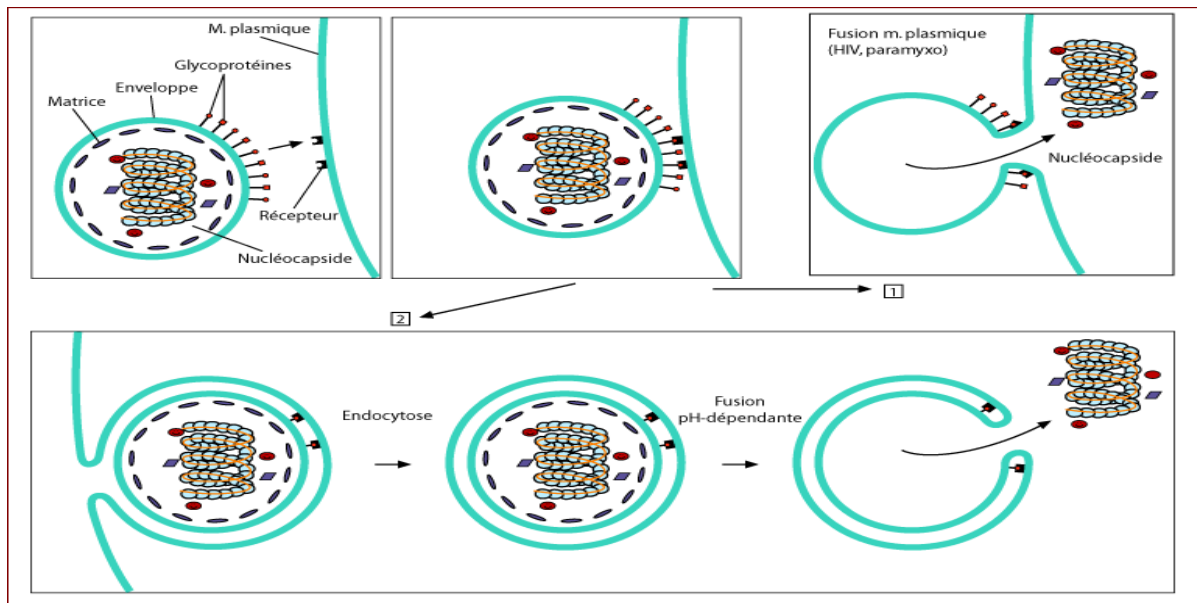


Figure 4 : Modalités d'entrée des virus enveloppés [11].

2.3.2.3 Réplication du génome

Le génome du virus doit être transcrit, traduit et répliqué. Pour cela, le génome viral libéré se substitue en totalité ou en partie au génome cellulaire qui jusqu'alors organisait les synthèses cellulaires. Ainsi, la cellule va détourner la machinerie cellulaire au profit du virus infectant et va produire des virus entraînant dans certains cas une inhibition des synthèses d'ARN et d'ADN cellulaires. Plus précisément, la cellule va faire des copies du génome viral, des répliques de protéines virales, protéines de capsid et glycoprotéines d'enveloppe. La stratégie de multiplication dépend de la nature et de la structure du matériel génétique : ADN ou ARN, bicaténaire ou monocaténaire, segmenté ou non, circulaire ou linéaire. En fonction du type de virus la réplication sera plus ou moins complexe. Seuls les virus à ADN dont la réplication se fait en intranucléaire peuvent utiliser les enzymes cellulaires pour la transcription. Les autres virus doivent posséder leurs propres enzymes (ex : poxvirus qui ont une réplication cytoplasmique, virus à ARN) [7].

2.3.2.4 Assemblage des particules virales

Le génome viral s'est répliqué, donnant naissance à plusieurs copies de génomes. Les protéines virales ont été synthétisées. Le tout va s'assembler pour former des néo-virions.

Éventuellement des étapes de maturation vont se poursuivre avant la libération des génomes viraux [8].

2.3.2.5 Libération des génomes viraux

Ces nouveaux virus sortent de la cellule par éclatement pour les virus nus, et par bourgeonnement pour les virus enveloppés. C'est lors du bourgeonnement que les virus à enveloppe forment leur enveloppe qui est une bicouche lipidique cellulaire hérissée de spicules glycoprotéiques. Certains virus comme les

Herpes virus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée, d'autres comme les rétrovirus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virus [7].

A partir du moment où les virions sortent de la cellule infectée, la maturation des particules virales est terminée [8].

2.3.3 Types de réplifications virales

2.3.3.1 Réplication des virus à ADN :

La réplication des virus à ADN s'effectue le plus souvent dans le noyau cellulaire où des enzymes cellulaires pourront alors être impliquées. On distingue une phase précoce avec transcription des acides ribonucléiques messagers (ARNm) viraux précoces et traduction des protéines précoces ; celles-ci sont principalement des protéines régulatrices et enzymatiques non structurales. La duplication du matériel génétique, grâce à une ADN polymérase, va précéder la phase tardive où, sur les génomes néoformés, vont être transcrits les ARNm tardifs dont la traduction va générer des protéines tardives, en majorité structurales [12].

2.3.3.2 Réplication des virus à ARN :

La réplication des virus à ARN (mis à part les rétrovirus) se fait selon deux modes.

➤ Virus à ARN positif : ARN+

Ces virus possèdent un ARN génomique directement messager qui, dès sa libération dans la cellule, sert à la synthèse protéique.

➤ Virus à ARN négatif : ARN-

Ici le génome viral n'est pas directement messager d'où la nécessité d'une transcription de l'ARN (-) en ARN (+); ceci se fait grâce à une enzyme

constitutive du virus, une ARN polymérase ARN –dépendante, qui porte dans ce cas le nom de transcriptase. L'ARN (+)synthétisé servira alors d'ARNm pour la traduction protéique [13].

2.3.3.3 Réplication des rétrovirus :

Un rétrovirus est un virus à ARN et dont le cycle viral comprend une étape de rétro-transcription au cours de laquelle un ADN est produit à partir de cet ARN. Il possède une enzyme appelée transcriptase inverse, une ADN polymérase qui permet la fabrication d'un ADN à partir de l'ARN viral lorsque celui-ci entre dans la cellule-hôte. Cet ADN proviral s'intègre dans le génome de la cellule-hôte et utilise ensuite sa machinerie cellulaire pour fabriquer ses protéines et se répliquer [14].

2.3.4 Infection de l'organisme humain :

À l'échelle de l'organisme humain, les virus pénètrent à travers une effraction cutanée ou une muqueuse et se multiplient à proximité de la porte d'entrée. L'infection peut rester localisée autour de ce site primaire de multiplication ou se généraliser par voie sanguine, lymphatique ou nerveuse. Dans le cas d'une infection généralisée, l'organe cible, dont l'atteinte est à l'origine des signes cliniques de la maladie, est le plus souvent à distance du site primaire de multiplication. L'excrétion virale qui va être à l'origine de la transmission du virus se produit à partir du site primaire ou de l'organe cible. En général, en l'absence d'évolution suraiguë, l'action du système immunitaire aboutit à l'élimination du virus. Cependant, les virus persistent parfois dans le contexte d'une infection latente ou d'une infection chronique productive [15].

3 Classification des virus :

La classification officielle des virus repose désormais sur la structure des virus et non plus sur leur pouvoir pathogène ou leur taille. Les trois premiers critères de la classification sont, dans l'ordre, la nature de l'acide nucléique du génome

(ADN ou ARN), la conformation de la capside (tubulaire ou icosaédrique), et enfin la présence ou l'absence de péplos [3].

Et Covid 19 :

Famille : coronaviridae, genre : coronavirus, espèce : coronavirus humain SARS-Cov2

Tableau I : Principales familles de virus humains à ADN [1].

Famille	Sous-famille	Genre	Exemple d'espèce (nom courant du virus)	Enveloppe
<i>Adenoviridae</i>	–	<i>Mastadenovirus</i>	Adénovirus	–
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Herpesvirus simplex	+
		<i>Varicellovirus</i>	Varicelle-zona	+
	<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	Cytomégalovirus	+
		<i>Roseolovirus</i>	Herpèsvirus humain 6	+
	<i>Gammapherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein-Barr	+
		<i>Rhadinovirus</i>	Herpèsvirus humain 8	+
<i>Polyomaviridae</i>	–	<i>Polyomavirus</i>	Virus JC	–
<i>Papillomaviridae</i>	–	<i>Alphapapillomavirus</i>	Papillomavirus humain 16	–
		<i>Betapapillomavirus</i>	Papillomavirus humain 5	–
<i>Parvoviridae</i>	<i>Parvovirinae</i>	<i>Erythrovirus</i>	Virus B19	–
		<i>Dependovirus</i>	Virus adénovirus-associé 2	–
<i>Poxviridae</i>	<i>Chordopoxvirinae</i>	<i>Orthopoxvirus</i>	Vaccine	+
		<i>Parapoxvirus</i>	Virus de l'orf	+
		<i>Molluscipoxvirus</i>	Virus du molluscum contagiosum	+
<i>Hepadnaviridae</i>	–	<i>Orthohepadnavirus</i>	Virus de l'hépatite B	+

Tableau II : Les principales familles de virus humains à ARN [1].

Famille	Sous-famille	Genre	Exemple d'espèce (nom courant du virus)	Enveloppe
<i>Picomaviridae</i>	–	<i>Enterovirus</i>	Poliovirus	–
		<i>Hepatitisvirus</i>	Virus de l'hépatite A	–
		<i>Parvovirus</i>	Parvovirus humain	–
		<i>Rhinovirus</i>	Rhinovirus humain	–
<i>Caliciviridae</i>	–	<i>Norovirus</i>	Virus Norwalk	–
		<i>Sapovirus</i>	Virus Sapporo	–
<i>Astroviridae</i>	–	<i>Mastrovirus</i>	Astrovirus humain	–
<i>Coronaviridae</i>	–	<i>Coronavirus</i>	Coronavirus humain 229E	+
<i>Flaviviridae</i>	–	<i>Flavivirus</i>	Virus de la fièvre jaune	+
		<i>Hepatitisvirus</i>	Virus de l'hépatite C	+
<i>Togaviridae</i>	–	<i>Alphavirus</i>	Virus Chikungunya	+
		<i>Rubivirus</i>	Virus de la rubéole	+
<i>Rhabdoviridae</i>	–	<i>Vesiculovirus</i>	Virus de la stomatite vésiculeuse	+
		<i>Lyssavirus</i>	Virus de la rage	+
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Respirovirus</i>	Virus parainfluenza	+
		<i>Morbillivirus</i>	Virus de la rougeole	+
		<i>Rubulavirus</i>	Virus des oreillons	+
		<i>Henipavirus</i>	Virus Hendra	+
	<i>Pneumovirinae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus respiratoire syncytial	+
		<i>Metapneumovirus</i>	Métopneumovirus humain	+
<i>Filoviridae</i>	–	<i>Marburgvirus</i>	Virus Marburg	+
		<i>Ebolavirus</i>	Virus Ebola Zaïre	+
<i>Bornaviridae</i>	–	<i>Bornavirus</i>	Virus de la maladie de Borna	+
<i>Orthomyxoviridae</i>	–	<i>Influenzavirus A</i>	Virus de la grippe A	+
		<i>Influenzavirus B</i>	Virus de la grippe B	+
		<i>Influenzavirus C</i>	Virus de la grippe C	+
<i>Bunyaviridae</i>	–	<i>Orthobunyavirus</i>	Virus Bunyamwera	+
		<i>Hantavirus</i>	Virus Hantaan	+
		<i>Nairovirus</i>	Virus de la fièvre hémorragique Congo Crimée	+
		<i>Phlebovirus</i>	Virus de la fièvre de la vallée du Rift	+
<i>Arenaviridae</i>	–	<i>Arenavirus</i>	Virus Lassa	+
<i>Reoviridae</i>	–	<i>Orthoreovirus</i>	Réovirus humain	–
		<i>Rotavirus</i>	Rotavirus humain	–
		<i>Coltivirus</i>	Virus de la fièvre à tique du Colorado	–
<i>Retroviridae</i>	–	<i>Deltaretrovirus</i>	HTLV	+
		<i>Lentivirus</i>	Virus de l'immunodéficience humaine	+
–	–	<i>Hepevirus</i> ^a	Virus de l'hépatite E	–
–	–	<i>Deltavirus</i> ^a	Virus de l'hépatite delta	+

^a Genre actuellement non classé dans une famille. HTLV : *human T-lymphotropic virus*.

4 Méthodes diagnostiques :

4.1 Techniques de diagnostic direct

4.1.1 Microscopie électronique :

La microscopie électronique (ME) est peu utilisée car elle nécessite un appareillage lourd et des échantillons très riches en virions. Elle est encore indiquée dans l'examen des selles au cours des gastroentérites virales, du liquide

vésiculaire dans les éruptions vésiculeuses et, d'une façon générale, d'un prélèvement au cours d'une infection d'allure virale sans élément d'orientation et/ou sans positivité des autres tests diagnostiques [15].

4.1.2 Culture cellulaire : Isolément du virus en culture cellulaire :

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires, ils sont cultivés dans des cellules eucaryotes entretenues au laboratoire, sous la forme de lignées dites continues ou semi-continues.

La multiplication virale en culture cellulaire peut se révéler par l'apparition d'un effet cytopathogène. En l'absence de celui-ci, d'autres outils biologiques sont utilisés pour visualiser la présence du virus dans les cellules en culture [16].

➤ Les différentes étapes du diagnostic par culture virale :

- Ensemencement d'une lignée cellulaire avec le prélèvement pathologique.
- recherche quotidienne au microscope optique inversé d'un effet cytopathique(ECP)
- Si ECP positif on réalise une coloration des cellules, prélevées et étalées sur lame, à la recherche d'inclusions virales et d'altérations cytoplasmiques ou nucléaires, au microscope optique.
- Immuno-marquage spécifique du virus sur lame, avec lecture au microscope optique ou à fluorescence [17].

Cet ECP est souvent évocateur d'un virus ou d'une famille de virus, Le délai d'apparition d'un ECP varie en fonction du type de virus et de l'inoculum initial. L'ECP du cytomégalovirus apparaît au bout de 3 à 21 jours de culture alors que l'ECP des poliovirus est visible en 24 à 48 heures [16].

➤ Intérêts et limites de l'isolement viral par culture cellulaire :

- L'apparition d'un ECP oriente vers une famille de virus mais doit souvent être complétée par un test spécifique pour typer le virus.

- Ce sont les seules techniques permettant d'obtenir des particules virales afin de faire d'autres tests plus approfondis.
- Ce sont des techniques longues qui nécessitent un grand savoir-faire de la part de techniciens de laboratoires spécialisés.
- Certains virus ne donnent pas d'ECP au cours de leur répllication en culture cellulaire : virus grippaux ...
- Certains virus ne se répliquent pas en culture cellulaire : virus des hépatites, rubéole etc.
- Malgré la charge de travail qu'elle implique, la culture conserve certains avantages : mise en évidence du pouvoir infectieux des virus détectés, possibilité de tester la sensibilité aux antiviraux [15].
- Elle peut aussi réaliser des diagnostics non orientés et rechercher des infections virales mixtes [16].

4.1.3 Détection directe d'antigènes :

Les techniques utilisées pour la détection d'antigènes sont les mêmes que celles utilisées pour la détection d'anticorps. On va donc utiliser des techniques d'agglutination, des techniques immunoenzymatiques ou d'immunofluorescence.

4.1.3.1 Immunofluorescence directe :

Les antigènes recherchés sont détectés par des anticorps spécifiques lié à une molécules fluorescente [18].

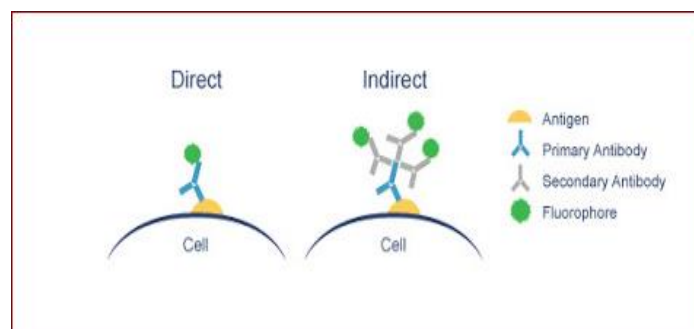


Figure 5: L'immunofluorescence (IF) directe et indirecte [19].

4.1.3.2 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) direct

des anticorps dirigés contre un antigène viral sont fixés sur une plaque de polystyrène, si le prélèvement étudié contient l'antigène correspondant, ce dernier va se fixer ; un deuxième anticorps lié à une enzyme viendra alors s'accrocher et, après lavages, lorsqu'on rajoutera le substrat de l'enzyme, il se produira une réaction colorée [18].

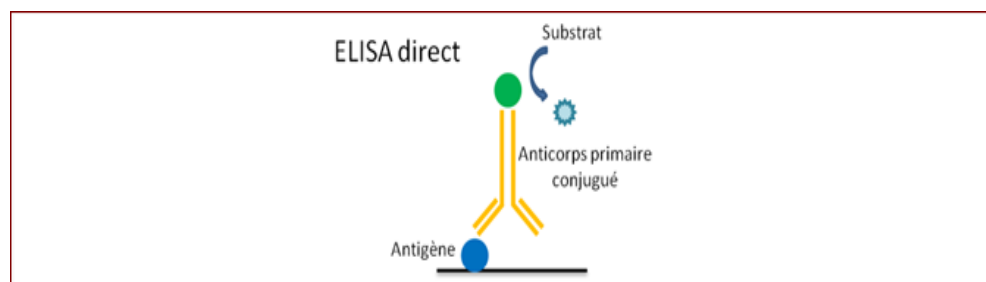


Figure 6: Elisa direct [20] .

4.1.4 Techniques moléculaires :

La détection des acides nucléiques viraux, effectuée initialement avec les seules techniques d'hybridation moléculaire, a bénéficié de l'essor de l'amplification génique.

4.1.4.1 Hybridation

Le principe à la base de cette technique est tout simplement celui de la complémentarité des doubles brins ! Si l'on soumet les acides nucléiques à une température élevée (94°C), les brins se dissocient. Si lors du refroidissement, une sonde complémentaire à un des brins est présente, elle s'appariera alors au brin cible. Les sondes sont généralement marquées à l'aide de marqueurs radioactifs ou d'une molécule comme la digoxigénine, facilement identifiable. Appliquée à la détection de l'ARN, on va parler de « Northern blot », et de « Southern blot » lorsqu'il s'agit de détection d'ADN. Elle est de moins en

moins utilisée dans le domaine du diagnostic pur, mais conserve tout son intérêt pour l'étude du fonctionnement viral au sein de la cellule [21].

4.1.4.2 Amplification génique ou PCR

L'amplification génique, ou PCR (polymérase Chain réaction) permet de recopier une portion limitée du génome viral, grâce à des amorces et à l'action d'une ADN polymérase.

Les amorces sont conçues pour s'hybrider au génome viral, l'une sur le brin sens, l'autre sur le brin anti-sens. On ne peut donc choisir des amorces que pour un virus dont on connaît la séquence nucléotidique ; de plus, les amorces doivent être spécifiques du virus, et ne s'hybrider à aucun autre génome que celui qui est recherché.

L'ADN polymérase s'accroche aux deux amorces et synthétise de l'ADN complémentaire du génome viral qui lui sert de modèle ; la synthèse est possible grâce à l'apport dans le milieu réactionnel de désoxyribonucléoside triphosphate, On désigne ainsi un mélange de désoxyadénosine triphosphate (dATP), de désoxycytidine triphosphate (dCTP), de désoxyguanosine triphosphate (dGTP) et de désoxythymidine triphosphate (dTTP). Chaque cycle de PCR comporte une étape de dénaturation de l'ADN, une étape d'hybridation des amorces, puis une étape de synthèse de l'ADN, étapes réalisées dans un thermocycleur par trois changements successifs de température (ex : 94°C, 60°C, 72°C).

- Pour amplifier l'ARN, une étape préliminaire de transcription inverse en ADN est indispensable avant la PCR ; elle est réalisée in vitro grâce à l'action d'une transcriptase inverse (d'origine aviaire ou murine). Tous les réactifs cités ci-dessus sont commercialisés.

- Après l'amplification génique, il est nécessaire de détecter les acides nucléiques amplifiés, soit par électrophorèse en gel d'agarose, soit plus volontiers par hybridation moléculaire post-PCR [17].

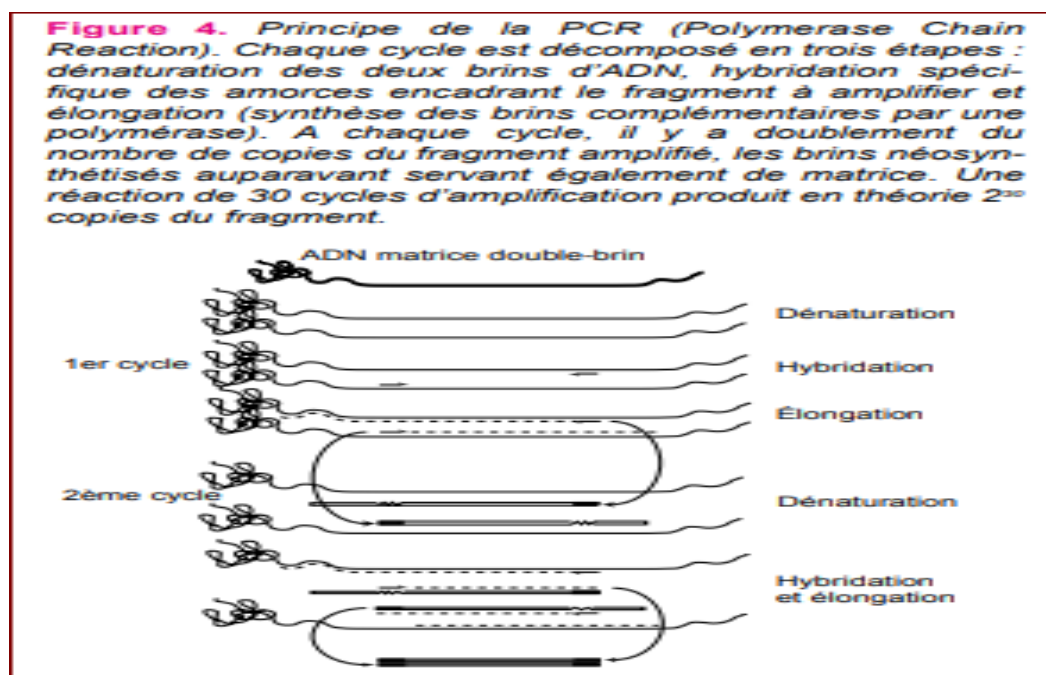


Figure 7 : Principe de la PCR [22].

4.1.4.3 PCR en temps réel

La PCR en temps réel a révolutionné le diagnostic virologique. La technique de PCR temps réel consiste à réaliser une PCR en une seule étape en utilisant dans à la fois le milieu réactionnel des amorces permettant l'amplification mais aussi une sonde permettant la détection des produits de PCR au fur et à mesure de leur apparition. La sonde est marquée par un fluorochrome et une émission de fluorescence a lieu lorsque la sonde s'hybride avec l'ADN cible présent dans l'échantillon. L'émission de fluorescence est détectée à chaque cycle de PCR par la machine de PCR en temps réel ; la quantité de fluorescence émise est proportionnelle à la quantité de cible présente dans l'échantillon. Cette technologie a un triple avantage par rapport à la technique de PCR traditionnelle : elle évite les contaminations puisque le tube contenant les produits de PCR n'a pas besoin d'être ouvert, elle est quantitative et elle est très facilement automatisable [23].

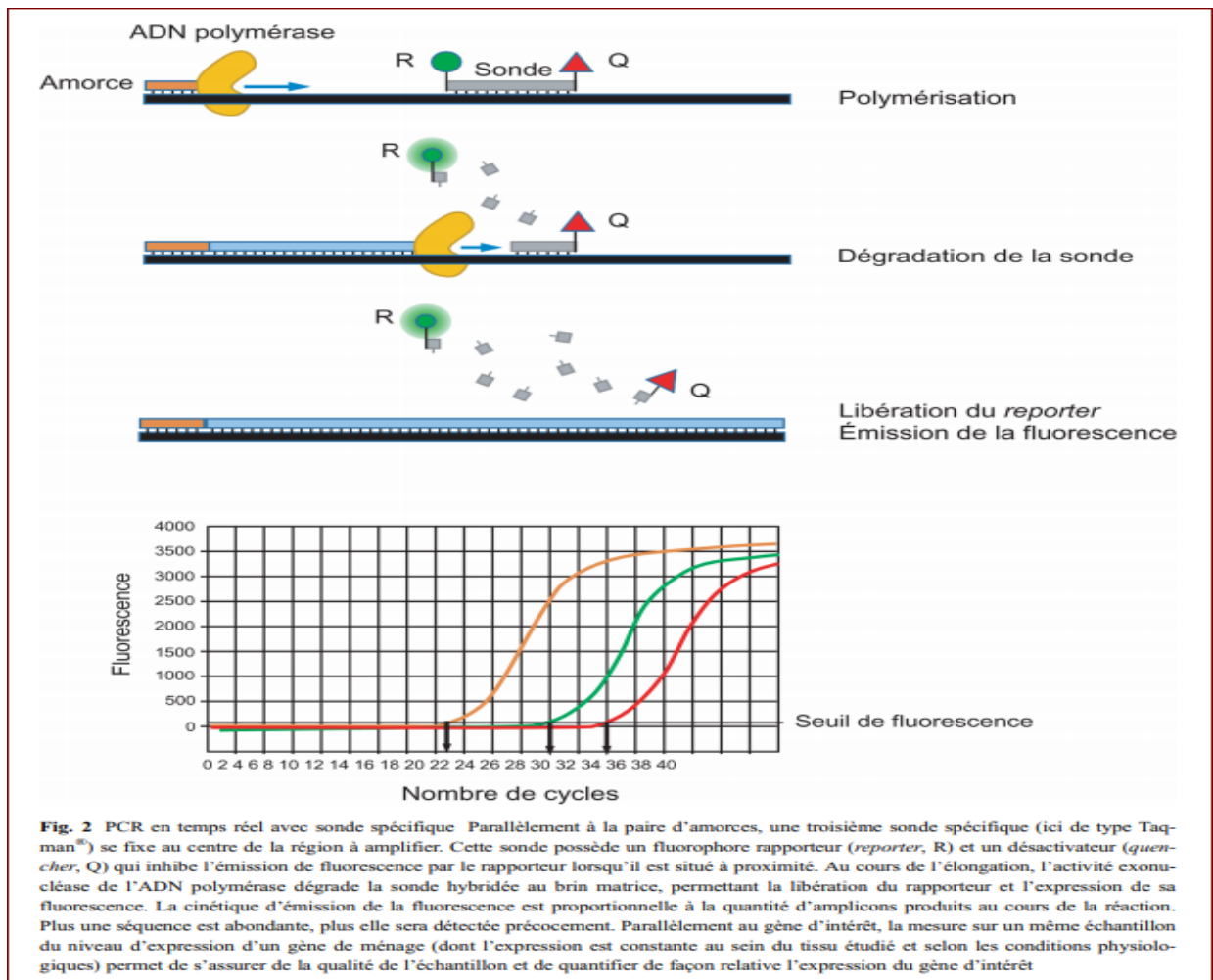


Figure 8 :PCR en temps réel [24].

4.1.4.4 PCR multiplex

On peut par ailleurs réaliser des PCR dites multiplexes c'est-à-dire que dans un même tube plusieurs génomes viraux sont détectés grâce à la présence d'un mélange d'amorces et de sondes spécifiques de plusieurs virus [23].

4.1.4.5 ADN branché

Est une méthode de quantification. L'acide nucléique viral présent dans le prélèvement est adsorbé sur un support grâce à des sondes de capture, puis détecté grâce à des sondes ramifiées sur lesquelles s'hybrident des sondes de révélation marquées par des molécules lumineuses; le signal lumineux est proportionnel au nombre de molécules d'acide nucléique viral adsorbées. Ces sondes ramifiées utilisées en grand nombre et complémentaires de différentes

régions du génome viral cible, permet la détection de virus génétiquement très variables comme le virus de l'hépatite c (VHC). Le grand nombre de molécules luminescentes en jeu permet une diminution du seuil de détection, sans risque de contamination (il n'y a pas amplification de l'acide nucléique, contrairement à une PCR) [17].

4.1.4.6 *Puces à ADN*

Cette technique repose sur l'utilisation de « puces » ou « chips » qui sont des cartes contenant une membrane sur laquelle sont déposées des sondes à ADN spécifiques des micro-organismes recherchés. Jusqu'à plusieurs milliers de sondes marquées peuvent être déposées sur une seule puce. Une lyse et une extraction des acides nucléiques sont réalisées à partir de l'échantillon biologique à analyser. Les acides nucléiques extraits sont ensuite déposés sur la puce, une hybridation a lieu entre le génome viral et l'ADN de la sonde spécifique pré-déposée sur la membrane de la chip. La présence de l'hybridation est révélée après lecture informatisée de la puce. elle permet de rechercher en une seule analyse la présence de l'ensemble des micro-organismes connus pour être responsables de la pathologie en utilisant une puce comprenant des sondes spécifiques de chacun de ces microorganismes [25].

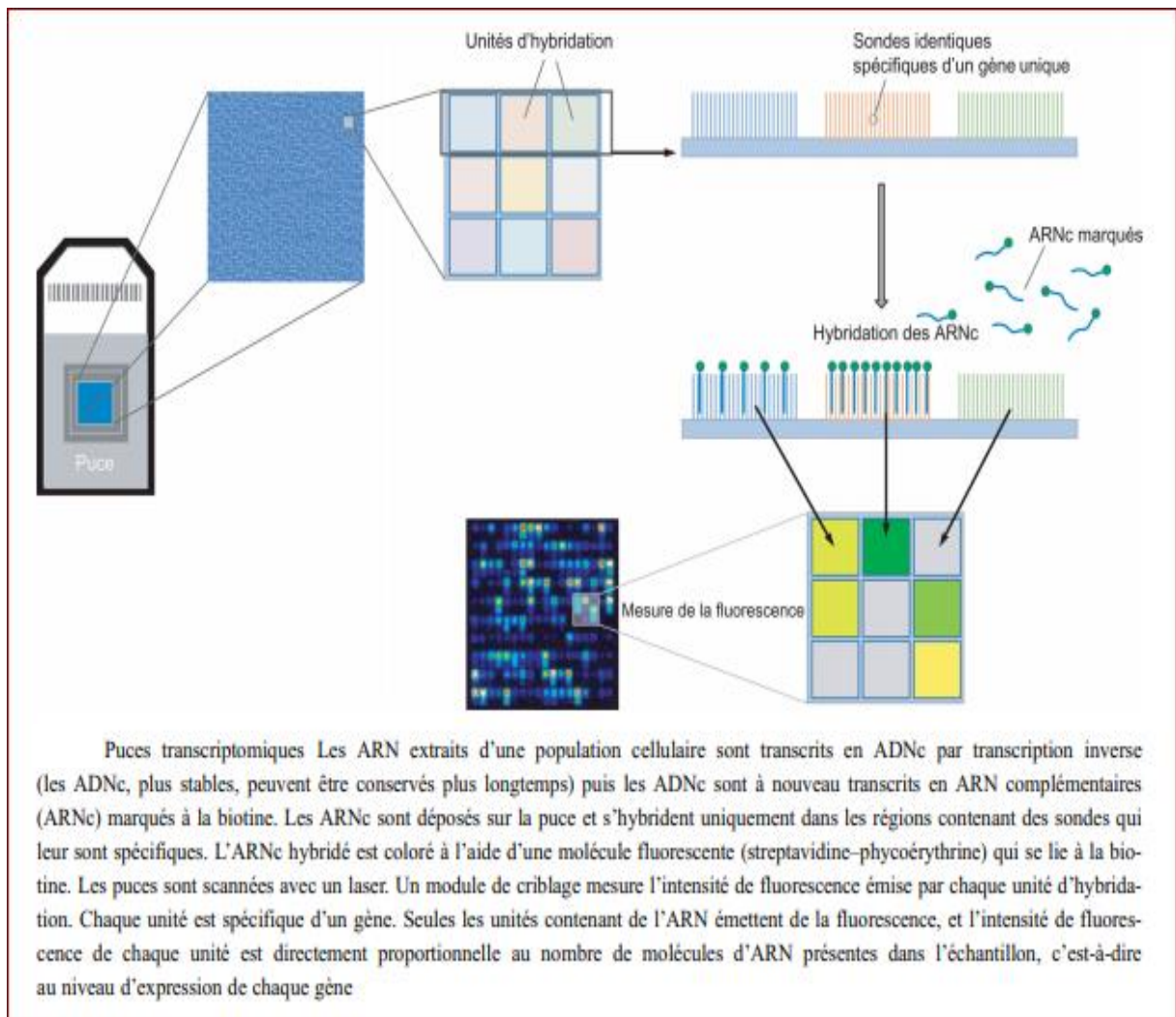


Figure 9 : puces à ADN [24].

4.1.5 Séquençage nucléotidique

La méthode de Sanger est utilisée pour le séquençage de routine. C'est une PCR, au cours de laquelle on ajoute au mélange réactionnel habituel des didéoxynucléotides (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) marqués par un fluorochrome. La polymérase fabrique l'ADN en utilisant, au hasard, soit les déoxynucléotides, soit les didéoxynucléotides. Chaque fois qu'un didéoxynucléotide est incorporé dans la chaîne d'ADN, l'élongation de la chaîne s'arrête, car ces molécules ne permettent pas la liaison phospho-diester suivante. La réaction de séquence aboutit donc à la fabrication de fragments d'ADN de toutes les tailles possibles (par exemple, pour un fragment d'ADN recopié de 200 nucléotides, de 1 à 200). Les séquenceurs « automatiques » permettent la détection automatique du fluorochrome sur ces fragments d'ADN, par électrophorèse. Celle-ci est réalisée soit en gel vertical d'acrylamide, soit dans des capillaires de silice remplis de polymère [17].

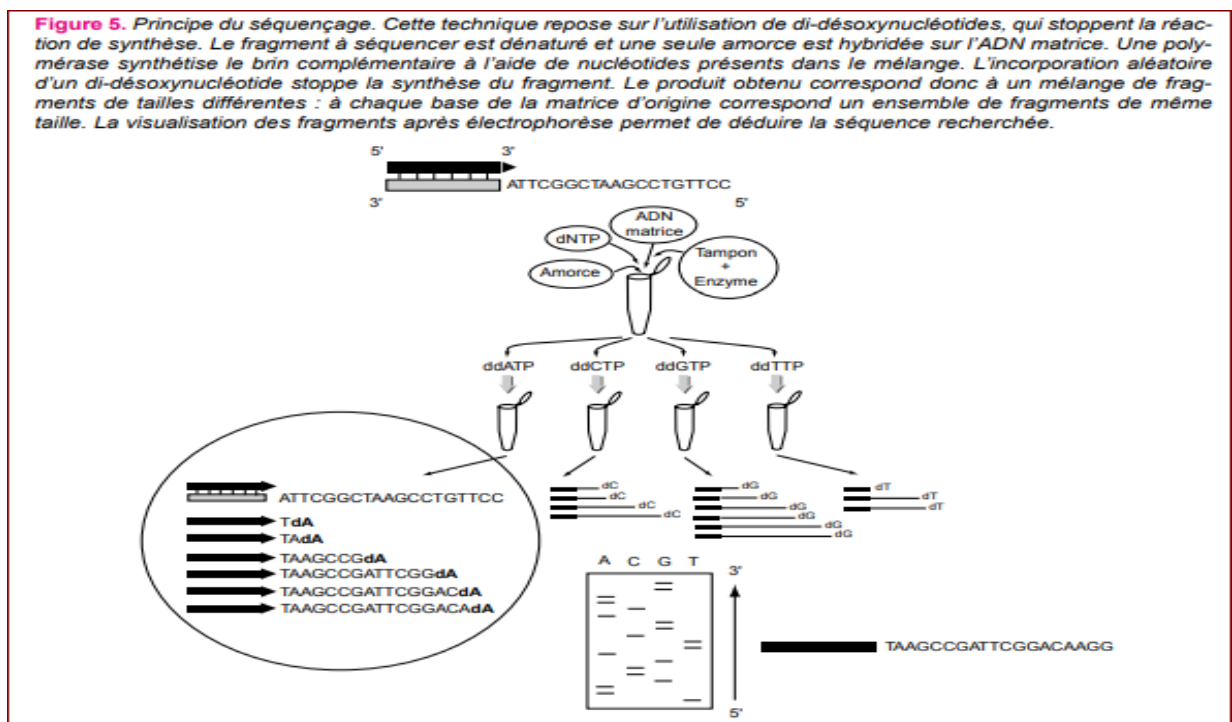


Figure 10 :principe du séquençage [22].

4.2 Techniques de Diagnostic indirect :

Le but de ces techniques est de détecter et titrer les anticorps spécifiques d'un virus dans un fluide biologique.

Les réactions de neutralisation, de fixation du complément, d'inhibition de l'hémagglutination sont peu utilisées actuellement. Si la réaction d'immunofluorescence conserve encore quelques indications précises, les réactions immunoenzymatiques, en particulier la technique Elisa, sont utilisées dans la majorité des cas [15].

Des techniques de confirmation, telles que le Western-Blot sont plus spécifiques mais aussi plus contraignantes que les techniques évaluant la réactivité globale des immunoglobulines contre un virus donné. La réactivité sélective contre un antigène précis permet effectivement de définir des critères de positivité non ambigus [15].

4.2.1 Tests d'agglutination :

Ils font appel à des particules microscopiques (latex, gélatine ou globules rouges) recouvertes d'un antigène (Ag) viral avec ses épitopes, qui seront mélangées à une dilution de sérum. La liaison d'un anticorps (Ac) avec deux épitopes établit des ponts entre les particules qui seront visibles comme une agglutination microscopique ou macroscopique. Lorsque les particules utilisées pour le test d'agglutination sont des globules rouges (avec leurs propres protéines de surface fortement glycosylées comme antigènes), on parle d'hémagglutination. Ce test est souvent utilisé, non pas pour la détection d'anticorps, mais pour la détection de particules virales se liant aux acides sialiques (comme le virus de la grippe) [21].

4.2.2 Immunofluorescence indirecte :

Cette technique repose sur l'utilisation comme anticorps d'une anti globuline humaine, couplée à la fluorescéine.

Le virus est cultivé en culture de cellules qui seront fixées, étalées sur une lame de microscope puis on y ajoute le sérum à titrer dilué. Les lames sont lavées en eau physiologique puis on y ajoute un antisérum fluorescent qui va se lier aux anticorps fixés à l'antigène des cellules .après un nouveau rinçage, les lames sont observées au microscope à fluorescence.il y a fluorescence dans les cellules infectées lorsque le sérum à tester possède les anticorps spécifiques du virus. C'est une technique sensible mais dont la lecture est parfois délicate ou d'interprétation difficile [26].

4.2.3 ELISA indirect :

Le principe de l'ELISA indirect consiste à détecter la présence d'un anticorps spécifique dans un échantillon, L'antigène connu, spécifique à l'anticorps recherché, est fixé de manière électrostatique au fond des puits de microplaque. Ils sont ensuite lavés pour enlever les antigènes non fixés après on ajoute notre échantillon à doser (sérum contenant l'anticorps), les anticorps spécifiques vont se fixer aux antigènes. Un lavage est nécessaire pour enlever les anticorps non fixés. On incube ensuite un anticorps secondaire couplé à une enzyme, la peroxydase. C'est un anticorps anti immunoglobuline G (IgG) qui va donc reconnaître l'anticorps primaire. Un lavage est réalisé pour enlever les anticorps secondaires non fixés. La Révélation se fait grâce à un substrat spécifique à l'enzyme qui, si la réaction est positive, va être transformé et induire une coloration bleue. L'intensité de la coloration est proportionnel à la quantité d'enzyme présente et donc à la concentration d'anticorps recherchés [27].

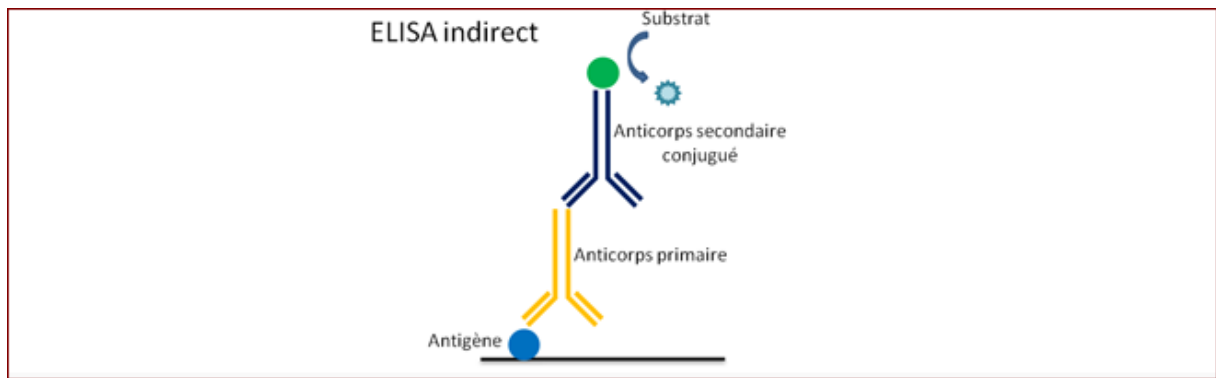


Figure 11 : Elisa indirect [20].

4.2.4 Western blot

Dans ce test les protéines d'un lysat viral sont séparées en électrophorèse sur gel de polyacrylamide, ensuite transférées « blotting » vers une feuille de nitrocellulose ou de nylon qui va être découpée en bandes.

Pour rechercher les anticorps contre les différentes protéines ,chaque bande est incubée avec sérum, rincée puis incubée avec un conjugué anti immunoglobuline humaine lié à une enzyme et on ajoute le substrat de l'enzyme, La réaction positive apparaît comme une bande de dépôt à l'endroit où se trouve la protéine concernée .ce test est utilisé pour la confirmation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [21].

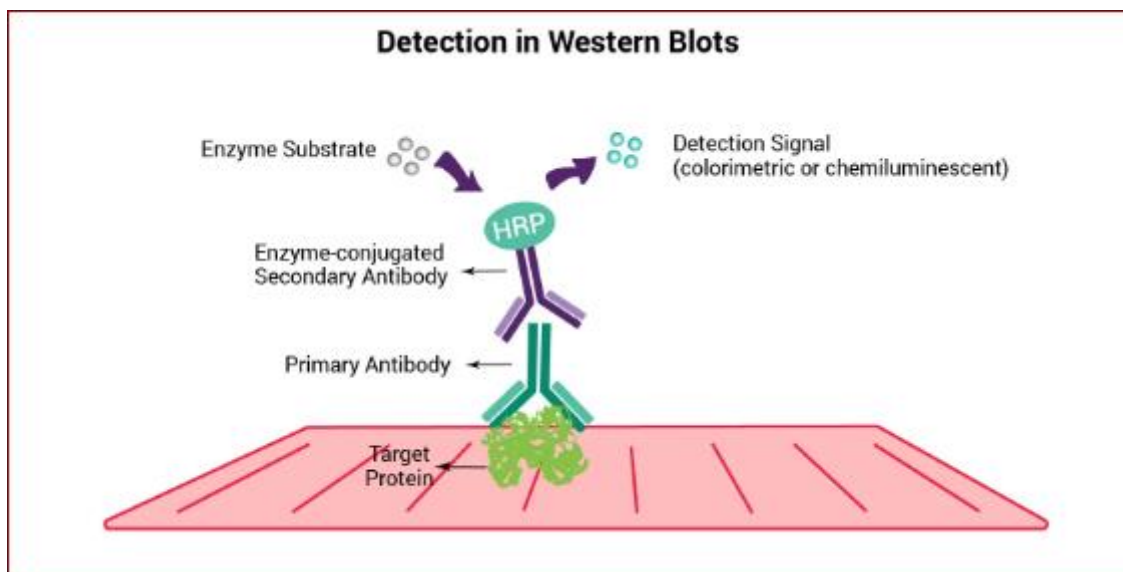


Figure 12: Western blot test [28].

5 Chimiothérapie antivirale :

La chimiothérapie antivirale connaît un développement lent et difficile, à cause de 3 propriétés intrinsèques liées aux virus : le parasitisme intracellulaire strict, leur incapacité à s'autorépliquer et leur diversité (virus à ADN et à ARN). Les infections virales prises en charge en thérapeutique peuvent être une infection aiguë (traitement de la grippe), une infection latente avec réactivation (Herpesviridae) et une infection chronique (VIH, VHC). La principale difficulté liée au traitement reste le parasitisme intracellulaire strict des virus ainsi que l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire. De plus, certains virus comme les Herpesviridae sont capables de détourner la machinerie cellulaire afin d'échapper à la réponse immunitaire. La chimiothérapie va se heurter à 2 obstacles : l'interférence avec le métabolisme cellulaire normal (risque de cytotoxicité) et la variabilité génétique des virus à l'origine de la sélection de mutants résistants responsables des échappements virologiques. Enfin, l'existence de vaccins dans un bon nombre d'infections virales, qui a ralenti les recherches sur les traitements antiviraux [29].

5.1 Modes d'action des molécules à activité antivirale

La multiplication virale comporte de manière générale 8 étapes et chacune de ces étapes est une cible thérapeutique potentielle :

- ✓ Attachement du virus sur des récepteurs de la membrane cytoplasmique
- ✓ Pénétration dans la cellule par endocytose ou par fusion
- ✓ Décapsidation qui libère le génome viral
- ✓ Réplication, où le génome viral détourne la « machinerie » cellulaire
- ✓ Transcription tardive
- ✓ Traduction tardive
- ✓ Formation de nouveaux virions
- ✓ Libération de nouveaux virions

Actuellement, 6 des 8 étapes du cycle de réplication d'un virus sont ciblées : la fixation virus/cellule cible, la fusion des membranes, la synthèse des acides nucléiques avant intégration, l'intégration du génome viral au génome de la cellule hôte, la maturation protéique des virions et la libération des virions [29].

Aujourd'hui, nous ne disposons d'aucune molécule virucide administrable par voie générale. En effet, les produits virucides altèrent aussi bien les structures cellulaires que les structures virales. Les molécules utilisables in vivo sont actives uniquement sur des virus en phase de multiplication et sont, de ce fait, dénuées d'activité sur les virus latents et sont, par définition, virostatiques [30].

5.1.1 Attachement du virus et pénétration à l'intérieur de la cellule cible :

Les antiviraux possédant ce mécanisme d'action ont été développés pour lutter contre l'infection par le VIH [30].

La glycoprotéine 120, du fait de sa grande affinité pour les récepteurs clusters de différenciation 4 (CD4), qui permet au VIH de s'attacher à ses cellules-cibles une fois qu'il a pénétré dans l'organisme. Cette première liaison est ensuite renforcée par une liaison à des corécepteurs de chimiokines type 5 (CCR5) et/ou corécepteurs de chimiokines type 4 (CXCR4). La liaison du VIH à sa cellule-cible par le récepteur CD4 et son corécepteur conduit ainsi à la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire (grâce à la glycoprotéine 41) et donc à l'internalisation des éléments génétiques et enzymatiques viraux nécessaires à sa réplication [31].

Il n'existe à l'heure actuelle qu'un inhibiteur de fusion, l'Enfuvirtide ou T20, et un inhibiteur d'entrée, le maraviroc [31].

5.1.1.1 Inhibiteur de fusion l'Enfuvirtide

C'est un polypeptide synthétique. Par sa liaison au domaine HR1 de la glycoprotéine 41, il empêche le réarrangement structural de cette dernière et inhibe ainsi la fusion des membranes du virus et de sa cellule cible et la libération

de la capside virale dans le cytoplasme cellulaire. il est administré par voie sous-cutanée, actif uniquement sur le VIH-1, le VIH-2 étant naturellement résistant [31].

5.1.1.2 Inhibiteur d'entrée le Maraviroc

Il a pour particularité d'agir non pas sur le virus en réplication mais sur la cellule cible de l'hôte, en bloquant spécifiquement la liaison du corécepteur CCR5 et donc la pénétration du virus dans les cellules CD4, il est administré par voie orale en deux prises par jour et il est actif sur les VIH-1 et -2 mais uniquement souches à tropisme R5 [31].

L'échappement virologique au maraviroc est lié soit à la sélection d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, ce qui représente le cas le plus fréquent, soit à l'émergence de virus R5 résistants [30].

5.1.2 Libération du génome viral dans la cellule hôte :

5.1.2.1 Amantadine

L'amantadine est une amine synthétique qui entraîne une inhibition de la pompe à protons de la protéine M2 des virus de la grippe A, ce qui augmente le pH des vacuoles d'endocytose. Il en résulte l'inhibition de la décapsidation des virions et donc de l'entrée du génome viral dans la cellule [32].

5.1.2.2 Rimantadine

La rimantadine, qui possédait le même mécanisme d'action et présentait moins d'effets secondaires, n'est plus commercialisée [30].

5.1.3 Réplication du virus :

C'est sur cette étape du cycle viral que la plupart des antiviraux actuellement commercialisés agissent [30].

5.1.3.1 *Inhibiteurs des acides désoxyribonucléiques polymérases :*

Ces inhibiteurs sont des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, des analogues de pyrophosphate ou des inhibiteurs non nucléosidiques. La plupart agissent sous forme triphosphatée. On différencie les molécules qui doivent être triphosphorylées (analogues nucléosidiques) de celles qui possèdent déjà un groupement phosphate et qui ne requièrent que deux phosphorylations (analogues nucléotidiques). Elles entrent en compétition avec les nucléosides naturels pour être incorporés dans l'ADN viral en synthèse, mais, étant dépourvues de groupement hydroxyle en 3', entraînent l'arrêt prématuré de l'élongation [30].

5.1.3.1.1 Analogues nucléosidiques :

Agissent par compétition avec les nucléosides triphosphatés naturels et entraînent ainsi un Blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN.

- Aciclovir: analogue de guanosine, actif sur herpès simplex virus (HSV) et virus varicelle-zona (VZV)

- Valaciclovir: Valaciclovir prodrogue de l'aciclovir, actif sur HSV et VZV

- Ganciclovir: analogue de guanosine, actif sur cytomégalovirus (CMV)

- Valganciclovir actifs sur CMV.

- Anti-rétroviraux: actifs sur VIH, agissent par inhibition de la transcriptase inverse, Azidothymidine (=Zidovudine), Didanosine, Lamivudine, + Stavudine, Emtricitabine, Abacavir, Zalcitabine [33].

- Ribavirine : analogue nucléosidique de la guanosine actifs sur VHC par voie orale en association avec l'interféron alpha et Virus respiratoire syncytial (VRS) sous forme d'aérosol.

- Entécavir et lamuvidine sont actifs sur VHB [32].

5.1.3.1.2 Analogues nucléotidiques :

Les analogues nucléotidiques s'affranchissent de la première phosphorylation. Ils sont moins spécifiques et donc plus toxiques, en particulier au niveau rénal.

- Cidofovir (analogue de la cytosine): possède un spectre d'activité très large vis-à-vis d'un grand nombre de virus à ADN : Herpesviridae, adénovirus, papovavirus, papillomavirus et poxvirus
- Ténofovir (analogue de l'adénosine): Il est utilisé (généralement en association avec d'autres antiviraux) contre le VIH est également actif contre l'hépatite B.
- Adéfovir (analogue de l'adénosine) : utilisé pour le traitement de l'hépatite B chronique active [34].

5.1.3.1.3 Analogues de pyrophosphate :

- Foscarnet: ou L'acide phosphonoformique , inhibe l'ADN polymérase des Herpesviridae et du virus de l'hépatite B (HBV) [34].

5.1.3.1.4 Inhibiteurs non nucléosidiques :

Agissent par modification de conformation du site actif de l'enzyme Ce sont des inhibiteurs sélectifs et puissants, Actifs sur VIH1 inactifs sur le VIH-1 de groupe O et le VIH-2.

- Névirapine, l'étravirine, Efavirenz [35].

5.1.3.2 Inhibiteurs d'intégrase :

Les inhibiteurs d'intégrase (INI) sont des molécules présentant une activité antirétrovirale puissante empêchant l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN cellulaire humain et permettant une décroissance rapide de la charge virale.

Il existe actuellement (2017) trois inhibiteurs d'intégrase : Le raltégravir; l'elvitégravir. Le dolutégravir

Tous les inhibiteurs d'intégrase sont administrés par voie orale [36].

5.1.3.3 Inhibiteurs de la traduction des acides ribonucléiques messagers viraux : l'interféron α

L'interféron α (IFN) est une cytokine produite par les cellules infectées qui possède une action antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. En induisant la libération d'enzymes intracellulaires, l'interféron entraîne des altérations de l'ARN messager viral et inhibe la synthèse protéique. Ce qui entraîne l'inhibition de la réplication virale [37].

La forme actuellement utilisée en thérapeutique est la forme pégylée. Il s'agit l'IFN standard conjugué à une macromolécule, le polyéthylène glycol, la pégylation en diminuant la filtration glomérulaire permet d'allonger la demi vie de l'IFN à 40 heures. Ce qui permet une seule injection par voie sous cutanée par semaine au lieu de trois pour la forme standard, rendant ainsi le traitement moins contraignant pour le malade [38].

L'interféron est utilisé dans le traitement de l'hépatite B chronique active de l'adulte et de l'hépatite C chronique active. administré seul ou avec Lamivudine pour VHB et avec Ribavirine pour VHC [39].

5.1.4 Maturation des particules virales : inhibiteurs des protéases virales

Ce sont des inhibiteurs des protéases virales, actifs sur le VIH et le VHC Les IP, en inhibant l'action de la protéase virale, empêchent le clivage et l'assemblage des protéines virales synthétisées Les particules virales nouvellement formées sont alors immatures et non infectieuses. Les antiprotéases actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 comprennent Le fosamprénavir , l'atazanavir , ritonavir, lopinavir, l'indinavir , nelfinavir ou le saquinavir [40].

Ceux qui sont actifs sur VHC s'appellent les inhibiteurs de protéase NS3/4A agissant par fixation sur le site actif sérine de la protéine NS3, bloquant ainsi le clivage protéolytique de la poly protéine codée du VHC essentiel à la réplication virale (Grazoprévir, Simeprevir, Paritaprevir) [41].

5.1.5 Libération des particules virales : inhibiteurs de la neuraminidase

Les inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir, oseltamivir) sont des analogues de l'acide sialique actifs sur les virus A et B. inhibent par compétition spécifique l'action de la neuraminidase en prenant la place de l'acide sialique (substrat naturel) au site actif qu'ils bloquent. Cette inhibition diminue ou empêche le détachement des virions néosynthétisés de la surface cellulaire, favorise leur autoagrégation, entrave leur diffusion [42].

5.2 La Résistance aux antiviraux

Le traitement prolongé d'une infection virale par un antiviral peut conduire à l'émergence d'une population virale portant une ou plusieurs mutations de résistance; le traitement perd alors son efficacité. Cependant, l'échec thérapeutique ne résulte pas toujours de l'apparition d'un mutant résistant. L'échec peut être dû par exemple à une posologie insuffisante ou à une mauvaise observance du traitement. En ce qui concerne les analogues nucléosidiques, un échec thérapeutique malgré des concentrations plasmatiques satisfaisantes de l'antiviral peut aussi résulter d'une phosphorylation insuffisante de celui-ci par les enzymes cellulaires. Devant l'échec d'une thérapeutique antivirale, la détermination du caractère sensible ou résistant du virus vis-à-vis de l'antiviral est une donnée importante pour comprendre les raisons de l'échec et pour adapter le traitement en conséquence. Deux grands types de méthodes sont utilisables. Les tests phénotypiques ont pour but de déterminer la sensibilité d'un virus à un antiviral par culture de la souche virale isolée chez le patient en présence de différentes concentrations du produit à tester. Les tests génotypiques ont pour but de mettre en évidence la présence de mutations de résistance sur le génome viral [43].

6 Vaccination antivirale

La vaccination permet au système immunitaire d'identifier un Ag comme étranger. Elle déclenche des processus immunitaires qui aboutiront à l'induction des réactions nécessaires à la protection de l'organisme. L'introduction de cet Ag entraîne une réponse immédiate innée et une réponse adaptative spécifique qui sera retardée de trois à cinq jours. Cette dernière peut être humorale, cellulaire ou les deux [44].

Dynamique de la formation des anticorps : Suite à la première injection d'un vaccin, et après une période de latence plus ou moins longue, il y a production d'Ac à un taux faible. Il est question de réaction primaire. Lors d'un contact ultérieur avec le même Ag, la réponse sera rapide et intense. Cette réaction, dite "secondaire", est due à la présence de cellules sensibilisées ayant conservé la mémoire antigénique [44].

Les vaccins sont indiqués dans la prévention et parfois le traitement (vaccin thérapeutique) de pathologies infectieuses (bactériennes ou virales), voire tumorales (cas de tumeurs secondaires à des infections virales comme les cancers du col de l'utérus dus aux papillomavirus) [45].

6.1 Différents types de vaccins :

6.1.1 Vaccins atténués vivants

Les vaccins vivants atténués ont été les premiers vaccins produits. Ils sont constitués de souches de virus qui ont perdu leur pouvoir pathogène, tout en restant capables de se développer dans l'organisme. L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du virus sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables (de température, d'espèce cellulaire) ou par voie chimique. Ces vaccins génèrent une réponse immunitaire complète (cellulaire et humorale), efficace et une protection maintenue sur le long terme, et ce le plus souvent après une seule injection. Cependant, ces vaccins vivants soulèvent un

problème d'innocuité, interdisant leur utilisation chez des sujets immunodéprimés, et rendant l'application de cette approche vaccinale atténuée impossible contre des cibles qui présentent une forte capacité à muter (VIH, VHC...), en raison du risque trop élevé de réversion vers un phénotype virulent. De plus, ces vaccins vivants requièrent des conditions de stockage et de distribution contraignantes (chaîne du froid à respecter) limitant leur distribution dans les pays en voie de développement [46].

Les principaux exemples qui rentrent dans cette catégorie : les vaccins anti-:

- Poliomyélite, vaccin oral.
- Adénovirus, vaccin oral.
- Rubéole
- Oreillons
- Rougeole
- Fièvre jaune
- Varicelle
- Variole [47].

Et le vaccin anti-rotavirus

6.1.2 Vaccins tués ou inactivés

Ils sont composés de virus complets ayant perdu leur pouvoir pathogène. Ce sont leurs constituants antigéniques qui sont immunogènes. Le pouvoir infectieux a été détruit par la chaleur, ou par les rayons ultra-violets, ou par le formol ou des agents chimiques tels que la bêta-propionolactone.

Ils induisent principalement une réponse immunitaire humorale (anticorps). Il faut répéter les injections pour produire une bonne stimulation antigénique. Puisqu'ils sont dépourvus de pouvoir infectieux ils ont l'avantage de pouvoir s'administrer aux femmes enceintes, aux sujets immunodéprimés. Ils

s'administrent sous forme d'injections. Ils sont assez stables et peu sensibles à la chaîne du froid.

Les exemples sont : les vaccins contre la grippe, la polio(injectable) , la rage ou l'hépatite A [48].

Et l'encéphalite à tiques [47].

6.1.3 Vaccins viraux en sous unités

Ces vaccins acellulaires sont constitués d'un nombre restreint d'antigènes, isolés et purifiés à partir des constituants de surface des micro-organismes (polysaccharidiques ou protéiques) et qui constituent les cibles des anticorps. Conjointement, l'essor de la biologie moléculaire et les techniques de recombinaison génétique ont permis de révolutionner le mode de production de ces vaccins, produits alors par génie génétique [46].

Les principaux exemples qui rentrent dans cette catégorie : les vaccins anti-:

- hépatite A
- grippe
- encéphalite japonaise [47].

LES PROTÉINES RECOMBINANTES

les vaccins contre l'hépatite B ou contre les papillomavirus humains sont les deux exemples existants [47].

6.1.4 Vaccins de nouvelles technologies

L'idée est d'obtenir des vaccins n'ayant pas les inconvénients cités précédemment. Le principe consiste à isoler et de sélectionner les antigènes viraux pouvant induire une immunité protectrice ; puis de les produire en grandes quantités par biotechnologies [48].

C'est grâce au génie génétique qu'il est actuellement possible d'envisager soit l'amélioration des vaccins existant, soit la création de nouveaux vaccins [49].

6.1.4.1 Protéines recombinantes

Les vaccins issus de la recombinaison génétique sont obtenus par coupure d'un brin d'ADN du patrimoine génétique du virus, insertion de ce brin dans un plasmide, prise en charge par des levures, puis purification de l'antigène. Le vaccin contre le virus de l'hépatite B et les vaccins antigrippaux font partie de ce groupe. Elle permet d'obtenir des vaccins contenant une forte concentration de protéines immunisantes [antigènes] hautement purifiées [50].

6.1.4.2 Vaccins à ADN

Il suffit d'injecter directement l'ADN génétiquement modifié, par voie intramusculaire ou intradermique, ce dernier étant capable de pénétrer dans les cellules du tissu traité. Ainsi un plasmide, contenant des séquences nécessaires à l'expression d'une protéine, peut atteindre le noyau cellulaire, ou il est transcrit, et l'ARN correspondant suit le destin commun des transcrits cellulaires. Sa traduction en protéine. Deuxième source d'étonnement : cette protéine (étrangère) peut déclencher une puissante réponse immunitaire, équivalente à celle provoquée par une infection virale. Cette nouvelle technologie vaccinale pourrait présenter de nombreux avantages par rapport aux méthodes classiques : simplicité, efficacité, coût réduit [51].

6.1.4.3 Vecteurs vivants recombinants : Vaccins vectorisés recombinants

Le gène codant pour la protéine d'intérêt est inséré au sein du génome d'un virus ou d'une bactérie apathogène (les gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt). Ce vecteur vivant, dénommé vecteur vaccinal, exprimera alors l'antigène étranger dans l'organisme hôte au cours de l'infection vaccinale, induisant ainsi une réponse immunitaire que l'on souhaite protectrice. De nombreux micro-organismes ont été ainsi génétiquement modifiés à des fins

vaccinales : salmonelles, *Escherichia coli*, et surtout divers virus. Classiquement, ceux-ci appartenaient à des familles virales à ADN (surtout poxvirus, et adénovirus), mais les progrès réalisés dans la maîtrise des outils de biologie moléculaire (génétique inverse en particulier) ont permis d'étendre la liste des vecteurs vaccinaux à certains virus à ARN (dont les rhabdovirus et les paramyxovirus) [52].

6.1.4.4 Vaccins protéiques particuliers

Récemment ont été développés des vaccins protéiques particuliers, ou pseudo-particules virales (VLP), qui reproduisent des particules virales. Ces vaccins sont produits *in vitro* par génie génétique, dans des systèmes cellulaires qui permettent de créer des complexes protéiques de taille et de structure comparables aux particules virales, mais qui sont dépourvus de génome. Ces VLP n'ont aucun pouvoir réplcatif (et donc aucun effet secondaire subséquent), mais présentent les antigènes vaccinaux dans un contexte structural proche de l'infection naturelle, ce qui leur confère une meilleure immunogénicité que les vaccins protéiques classiques, notamment en leur permettant de stimuler les lymphocytes T cytotoxiques. Leur immunogénicité reste inférieure aux vaccins vivants et impose des injections initiales multiples, mais du fait de leur absence de réplication, ils sont plus sûrs car pourvoyeurs de moins d'effets secondaires [53].

6.2 Adjuvants des vaccins:

Permettent d'améliorer l'efficacité du vaccin en augmentant la production d'anticorps dirigés contre son antigène. Sachant qu'une protéine de petite taille isolée et purifiée à partir d'un virus est moins immunogène que le virus complet : l'architecture du virion semble représenter par elle-même une structure auto-adjudante. On peut restituer une meilleure activité à ces antigènes en les associant, en mélange au cours de l'immunisation, ou même par couplage

chimique, à des substances minérales (hydroxyde d'aluminium, huile minérale), végétales (huiles, saponine) ou bactériennes (M. tuberculosis, B. pertussis) [54].

Tableau III : Principaux vaccins viraux [55].

Valences	Nom commercial	Primovaccination	Rappels
Vaccins à virus tués ou inactivés			
Poliomyélite (Salk), injectable	Imovax Polio®		
Grippe	Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, Vaxigrip®	Une ou deux doses (à un mois d'intervalle) entre 6 mois et 8 ans 1 dose après 9 ans	Rappel annuel
Rage	Vaccin rabique Pasteur®, Rabipur®	Trois injections aux jours 0, 7 et 21 ou 28	Rappel un an plus tard, puis tous les 5 ans
Hépatite A	Avaxim® Ad., Havrix® 1440 U/1 mL Ad., Havrix® 720 U/0,5 mL Nourrissons et enf.	Une injection	Rappel 6 à 12 mois plus tard
Hépatite B	Vaccin Engerix B® Adultes 20 µg/1 mL, Vaccin Engerix B® Enfants et nourrissons 10 µg/0,5 mL, HB Vax Pro® 40 µg/1 mL, HB Vax Pro® 10 µg/1 mL, HB Vax Pro® 5 µg/0,5 mL, Vaccin Genhevac B Pasteur® 20 µg/0,5 mL	Trois injections, qui respectent un intervalle d'au moins un mois entre la 1 ^{re} et la 2 ^e injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la 2 ^e et la 3 ^e injection	Généralement pas de rappels systématiques
Encéphalite à tiques	Ticovac® 0,5 Adultes, Ticovac® 0,25 Enfants, Encepur® 0,5	Trois injections : la 2 ^e 1 à 3 mois plus tard, la 3 ^e 5 à 12 mois après	Première dose dans les 3 ans, puis tous les 3 à 5 ans
Encéphalite japonaise	Ixiaro®	Deux injections à un mois d'intervalle	Rappel 12 à 24 mois plus tard
Infections à papillomavirus humains	Gardasil®, Cervarix®	Quadrivalent : une injection à 0, 2 et 6 mois Bivalent : une injection à 0, 1 et 6 mois	
Vaccins à virus vivants atténués			
Fièvre jaune	Stamari®	Dose unique de 0,5 mL	Protection pendant 10 ans
Rougeole	Rouvax®	Première injection à 12 mois, 2 ^e entre 3 et 6 ans	
Rubéole	Rudivax®	Une seule injection chez la jeune fille et la femme adulte	
Varicelle	Varivax®, Varilrix®	Deux doses avec un intervalle d'au moins 1 mois	
Infections à rotavirus	Rotateq®, Rotarix®	À partir de 6 semaines : deux injections à un mois d'intervalle (avant 24 mois)	

II. Virologie spécifique :

1) Virus influenza

Famille : orthomyxoviridae

Genre : α , β , γ influenza virus

Espèce : *Virus influenza A, B, C*. Si les virus de type C sont assez stables, les virus A et B sont très évolutifs

Structure :

- Génome : ARN monocaténaire segmenté
- Capside : hélicoïdale
- Enveloppe : porte de spicules de deux types, hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) qui déterminent les sous types A.

Particularités :

La variabilité génétique des virus influenza résulte de deux mécanismes: glissement et cassure. Les glissements antigéniques sont responsables d'épidémies d'extension et d'intensité variable selon les années. Les cassures antigéniques sont responsables des pandémies à intervalles irréguliers à raison de trois ou quatre par siècle [56].

- La dérive, ou le glissement, génétique, liée à l'accumulation de mutations ponctuelles dans le génome dues aux erreurs de recopiage de l'ARN polymérase à l'origine de nouvelles variantes génétiques. Ces variations génétiques surviennent pour les types A et B ;
- Le saut, ou la cassure, génétique ne concerne que les virus de type A, qui correspond à un échange de segments génomiques par réassortiment lors de co-infections. Ainsi, une HA et/ou une NA nouvelles apparaissent,

inconnues pour le système immunitaire de l'ensemble de la population et définissant un nouveau sous-type du virus H? N? [57].

La grippe peut sévir selon 3 modes : sporadique, épidémique et pandémique [56].



Figure13 :les deux mécanismes de la variabilité génétique du virus de la grippe [58].

Réservoir : Le réservoir des virus A est constitué par les oiseaux aquatiques. Les virus B et C ont un réservoir humain [59].

Mode de transmission : est par voie aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes riches en virus provenant de la toux, des éternuements des sujets malades et manuportée par les mains et les objets souillés [60].

Pouvoir pathogène :

➤ Grippe simple

La grippe est facilement évoquée devant un syndrome grippal complet associant un syndrome infectieux à début brutal, 1 à 2 jours après un comptage (fièvre, frissons, malaise), puis suivi de signes respiratoires (rhinorrhée, éternuement, douleur pharyngée, toux) et d'un syndrome algique (céphalées, myalgies, arthralgies). Le catarrhe dure classiquement 3 jours mais peut se prolonger jusqu'à 8 jours. La toux peut durer plus de deux semaines.

➤ Grippe compliquée

Les complications principales sont les surinfections bactériennes et la grippe maligne. la principale bactérie isolée lors de ces co-infections demeure *S. pneumoniae*, devant *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*.

La pneumopathie virale primaire, ou « grippe maligne », est rare, se présente par un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) survenant précocement, 2 à 3 jours après le début des symptômes de grippe

Autres complications respiratoires, à type d'otite moyenne aiguë, de sinusite, de trachéite, de bronchite. L'ensemble de l'arbre respiratoire peut être touché, et les différentes atteintes sont souvent concomitantes [61].

La grippe peut entraîner des symptômes extra-respiratoires, notamment digestifs (diarrhée, douleurs abdominales), neurologique (méningites lymphocytaires et des manifestations d'encéphalite virale accompagnées de convulsions et de troubles de la conscience). Des complications cardiaques peuvent, par ailleurs, se rencontrer, sous forme de péricardite ou de myocardite. Ainsi que le Syndrome de Reye associé à la prise d'aspirine (encéphalopathie avec hépatite aiguë). Le terrain du patient est en grande partie responsable du tableau clinique car une décompensation de maladies chroniques peut apparaître : asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), diabète, obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] > 40), insuffisance cardiaque et symptôme néphrotique. Les personnes âgées sont donc particulièrement vulnérables [62].

➤ Grippe aviaire A/H5N1

Reste à ce jour sans transmission interhumaine. Elle touche l'homme ayant un contact rapproché avec des volailles malades en Égypte et Asie. Chez l'homme, après une incubation de 2 à 4 jours (maximum 8 jours), le tableau débute souvent par une diarrhée pour se compléter par des signes respiratoires avec notamment une pneumopathie responsable du décès

dans les formes graves. Des formes cliniques sans gravité sont possibles, de même que des formes asymptomatiques [63].

➤ Grippe à virus A/H1N1

Apparue au Mexique en 2009 et à l'origine d'une nouvelle pandémie .H1N1 est un variant contenant des gènes de plusieurs virus connus d'origine porcine, aviaire et humaine. La transmission interhumaine a été rapidement très efficace. Cette nouvelle pandémie n'a cependant pas été particulièrement virulente par rapport à la grippe saisonnière, avec une mortalité comparable (autour de 0,04—0,2 %), mais avec une transmissibilité potentiellement importante, notamment chez les adolescents et les adultes jeunes (les plus âgés ayant probablement déjà rencontré un virus proche .La durée d'incubation moyenne est de 48 heures (deux à sept jours). la majorité des patients présentant un syndrome grippal caractéristique comparable dans ses symptômes et dans son intensité à la grippe saisonnière. Les formes asymptomatiques ne sont pas rares. La grippe A(H1N1) est cependant potentiellement grave chez l'adulte jeune, la femme enceinte, le sujet obèse, l'immunodéprimé et en cas de comorbidités [64].

D'autres types de grippes zoonotiques sont apparues (et apparaîtront) comme la grippe A(H7N9) dont les premiers cas humains ont été rapportés en Chine en 2013 (létalité : 39 %) [63].

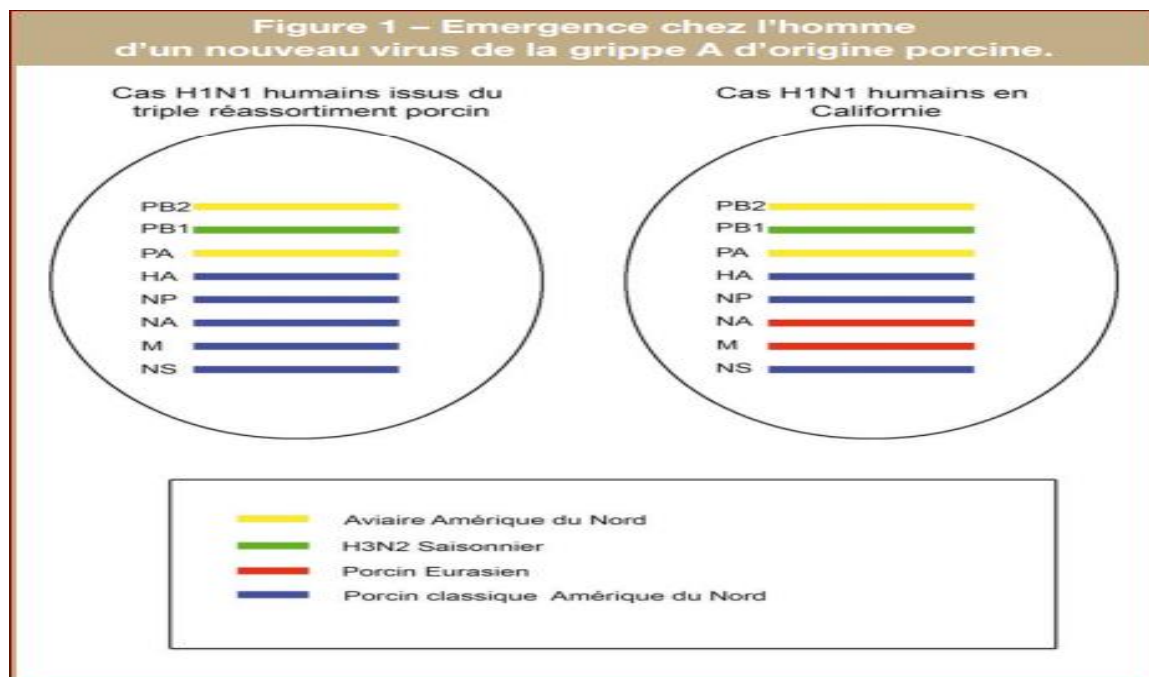


Figure 14: Emergence chez l'homme d'un nouveau virus de la grippe A d'origine porcine [65].

Tableau IV : Historique des pandémies et épidémies chez l'homme [58].

Tableau I – Historique des pandémies et épidémies chez l'homme.	
- 412 avt JC	Hippocrate : épidémies d'allure grippale
1918	Grippe espagnole (H1N1) (pandémie la plus sévère)
1931-33	Isolement 1 ^{er} virus grippal porcin et humain (H1N1)
1957-58	Pandémie de grippe asiatique (H2N2) « asian-flu »
1968	Pandémie de grippe de Hong-Kong (H3N2)
1977	Epidémie grippe russe : réémergence H1N1
Depuis 1977	Co-circulent deux sous-types A chez l'homme : H1N1 et H3N2
1996	Grippe aviaire (oie en Chine) H5N1 : « grippe du poulet »
1997	Extension grippe aviaire à Hong-Kong et 1 ^{er} cas humain
1999	H9N2 grippe poulet → cas humains en Chine
2003	H7N7 mouettes → cas humains Pays-Bas (conjonctivites et grippe)
2003-2004	H5N1 de nouveau (Vietnam) → extension mondiale
2005	1 ^{er} cas humain de transmission virus porcin H1N1
2009	Pandémie avec le nouveau variant A(H1N1)v

Diagnostic :

-Prélèvement : prélèvement nasal, nasopharyngé ou trachéobronchique.

-Le diagnostic des infections à virus influenza repose sur le diagnostic direct soit grâce à la détection du virus par culture virale ou (ME), la recherche directe d'antigènes viraux par (IF, EIA), ou la détection du génome viral par la Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).

-La sérologie est peu utile au diagnostic [66].

Traitement :

- Le traitement est symptomatique repose sur le repos, l'hydratation, Les antipyrétiques, antalgiques, décongestionnants nasaux, antihistaminiques, antitussifs et des fluidifiants. La vitamine C peut aussi être conseillée pour accélérer le rétablissement [62].

-Seules 2 classes d'antiviraux sont actuellement sont utilisées dans un but curatif, uniquement chez les personnes fragilisées ou présentant un tableau clinique sévère: les dérivés de l'adamantane (amantadine et rimantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (INA). Parmi les INA, l'oseltamivir (Tamiflu®) est disponible sous forme orale et le zanamivir sous forme intraveineuse. Ou sous forme inhalée du zanamivir (Relenza®). Le traitement curatif doit être utilisé dans les 48 heures suivant le début des symptômes et la durée du traitement est de 5 jours [61].

Prévention :

-Lors des périodes d'épidémie, des mesures d'hygiène simples permettent de limiter la transmission du virus d'un individu à l'autre :

éviter les contacts entre les personnes grippées et l'entourage ;aérer les chambres ;réduire les déplacements ; éviter de serrer les mains ; se couvrir la bouche ou le nez à chaque toux ou éternuement ; se moucher dans des mouchoirs en papier à usage unique jetés dans une poubelle recouverte d'un couvercle ; se laver les mains régulièrement et utiliser les solutions hydroalcooliques ; porter des

masques chirurgicaux ; arrêter le travail dès que la maladie est diagnostiquée (repos et diminution de la contagion) ; s'hydrater abondamment (boissons chaudes, soupes et eau) [62].

-les anti-neuraminidases peuvent être utilisés également en prophylaxie post-exposition individuelle ou en prophylaxie saisonnière [62].

-La vaccination reste le pilier de la prévention et donc de la lutte contre la grippe. Elle est proposée aux patients présentant des facteurs de risque. Les vaccins, optimisés chaque hiver, comportent un exemplaire de chaque sous-type de virus A et de chaque lignage de virus B, ils sont donc quadrivalents.

La plupart des vaccins disponibles sont des vaccins inactivés, Ils s'administrent par voie intramusculaire. Ils peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois. La primovaccination nécessite l'administration de deux doses à un mois d'intervalle. Un faible nombre de doses de vaccins vivants atténués sont administrées par voie intranasale. Elles peuvent être proposées de 2 à 18 ans.

L'immunité apparaît environ 15 jours après l'injection vaccinale. La tolérance est bonne [67].

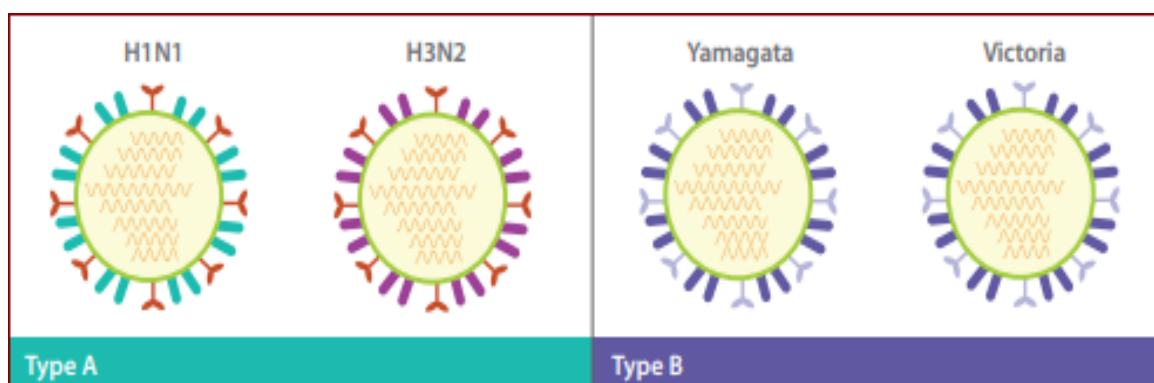


Figure 15 : Les virus influenza circulant chez l'homme et inclus dans les vaccins quadrivalents comprennent deux virus de type A (A[H1N1]pdm09 et A[H3N2]) et deux virus de type B (lignages Yamagata et Victoria) [67].

2) Virus parainfluenza

Famille : Paramyxoviridae

Genre : Paramyxovirus

Espèce : quatre Virus parainfluenza (VPI) : 1, 2, 3 et 4, et les deux sous-types 4A et 4B

Structure :

- Génome : ARN simple brin de polarité négative
- Capside : hélicoïdale interne,
- Enveloppé

Particularités :

Un VPI aviaire est pathogène pour l'homme : le virus de la maladie de Newcastle (NDV). Il donne des conjonctivites chez les sujets professionnellement exposés [68].

Les infections à VPI1 et 2 donnent plutôt de petites épidémies de 2 à 3 semaines, en automne, survenant tous les 2 ou 3 ans. Les infections à VPI3, plus fréquentes, sont endémiques et prédominent en hiver et au printemps. L'épidémiologie des infections dues au type 4 est inconnue [68].

Réservoir : Humains infectés [69].

Mode de transmission : par inhalation des particules virales, soit directement au contact d'un sujet infecté (émission d'aérosols par la toux, les éternuements ou la parole), soit par contact manu-porté [70].

Répartition géographique : ubiquitaire

Pouvoir pathogène : responsables de fréquentes infections respiratoires chez le jeune enfant, souvent à type de bronchiolite avec le VPI3, et de laryngite avec les VPI 1 et 2.

Après une incubation de 3 à 5 jours, la maladie débute par une rhinite qui s'étend fréquemment aux voies aériennes inférieures, et notamment au larynx avec les VPI1 et 2 (laryngo-trachéites aiguës suffocantes) et aux bronches avec le VPI3 (bronchiolites). Les infections à VPI4, sont classiquement rares : rhinopharyngites banales. Des pneumopathies à VPI s'observent chez les adultes et les sujets immunodéprimés, et notamment les greffés de moelle peuvent développer des infections sévères à VPI. Les VPI peuvent être responsables d'épisodes d'exacerbation chez les asthmatiques et dans les bronchopathies chroniques, et conduire à des atteintes parenchymateuses sévères chez l'immunodéprimé [68].

Diagnostic : repose sur la recherche directe d'antigènes viraux par immunofluorescence. L'isolement en culture et la sérologie sont peu utiles au diagnostic [68].

Traitement : Le traitement de l'infection par le virus parainfluenza est symptomatique [71].

Prévention : En l'absence de vaccin disponible, la prophylaxie repose sur les mesures hygiéniques de base de prévention des infections respiratoires. En milieu hospitalier, il est important de prendre les mesures nécessaires à la prévention d'une diffusion nosocomiale. Celles-ci reposent essentiellement sur « l'isolement gouttelettes », le lavage des mains et l'utilisation de solutés hydro-alcooliques [70].

3) Virus ourlien

Famille : Paramyxoviridae

Genre : Rubulavirus

Espèce : *Myxovirus parotidis*

Structure :

- Génome : (ARN) monocaténaire non segmenté de polarité négative
- Capside : hélicoïdale.
- Enveloppé

Particularités : le virus des oreillons constitue la seconde étiologie virale, après les entérovirus, des méningites aiguës lymphocytaires du sujet jeune [72].

C'est un virus à tropisme glandulaire et nerveux [73].

les oreillons survenaient par épidémies sur un mode saisonnier, en général à la fin de l'hiver et au printemps en climat tempéré [74].

Réservoir : est l'homme atteint d'infection (même asymptomatique) [73].

Mode de transmission : est transmis très facilement par voie aérienne à partir des sécrétions pharyngées. Les enfants infectés sont contagieux de trois à six jours avant et de six à neuf jours après le début de la maladie [75].

Répartition géographique : ubiquitaire

Pouvoir pathogène : il peut se présenter sous forme d'une parotidite, plus rarement d'une méningite, d'une orchite ou d'une pancréatite.

L'infection ourlienne est asymptomatique dans environ 30 % des cas. Les manifestations cliniques sont habituellement associées à une primo-infection ourlienne, bien qu'il existe de rares réinfections symptomatiques. La tuméfaction

douloureuse des glandes salivaires représente l'aspect clinique le plus caractéristique, mais non obligatoire, la maladie pouvant débuter par une méningite lymphocytaire, une orchite ou une pancréatite. Dans la forme classique de l'infection, la parotidite est bilatérale dans 70 % des cas, elle est souvent accompagnée de fièvre et de céphalées. L'évolution est généralement favorable en une dizaine de jours, mais d'autres localisations de l'infection peuvent apparaître simultanément ou secondairement. La Méningite est la complication la plus fréquente des oreillons avant vaccination (3/1 000); 10 à 15 % des méningites lymphocytaires « virales » sont dues au virus ourlien, la moitié d'entre elles n'ayant pas de parotidite. La guérison de la méningite survient en quelques jours sans séquelles. Une méningo-encéphalite peut être évoquée devant l'apparition de troubles de la conscience ou d'une atteinte des nerfs crâniens. En ce qui concerne les localisations glandulaires extra salivaires, l'orchite s'observe dans environ 20 % des infections ourliennes touchant les mâles pubères, et est bilatérale dans un quart des cas. Les atteintes ovariennes et pancréatiques semblent moins fréquentes.

D'autres complications plus rares et transitoires sont décrites : myocardite, monoarthrite, atteinte rénale.

Chez la femme enceinte, l'infection ourlienne peut conduire à un avortement. Elle n'entraîne pas de malformations congénitales, et peut, dans de très rares cas, être à l'origine d'infections néonatales [72].

Diagnostic :

diagnostic virologique est indirect, La détection des immunoglobulines M (IgM) par technique Elisa permet de confirmer la suspicion clinique et les IgG permettent le contrôle de l'immunité [76].

Traitement : est essentiellement symptomatique [77].

Prévention : la manière de prévention la plus efficace contre les oreillons consiste à se faire vacciner. Le vaccin est un vaccin vivant atténué. Il n'est disponible en France que sous forme trivalente, combiné aux vaccins de la rougeole et de la rubéole :PRIORIX ® [78].

Le vaccin est administré aux nourrissons en 2 injections, l'une entre 12 et 15 mois et l'autre avant l'âge de 24 mois.

Si l'on n'a jamais eu les oreillons et que l'on n'est pas vacciné, il faut éviter tout contact direct avec une personne touchée et se laver fréquemment [79].

4) Virus de la rougeole

Famille : Paramyxoviridae

Genre : morbillivirus

Espèce : virus de la rougeole

Structure :

- Génome : ARN monocaténaire, linéaire, de polarité négative.
- Capside : structure hélicoïdale.
- Enveloppé

Particularités : Il existe un seul type de virus rougeoleux l'infection entraîne une immunité définitive [80].

La période de contagiosité est maximale dans les 2 à 4 jours qui précèdent le rash, et jusqu'à 4 jours après l'apparition de celui-ci pour les immunocompétents [81].

Réservoir : est le sujet malade.

Mode de transmission : se transmet directement par voie aérienne (les gouttelettes de salive en suspension dans l'air). Il peut également se propager par contact direct avec les sécrétions respiratoires[82].

Répartition géographique : ubiquitaire

Pouvoir pathogène :

➤ Dans sa forme classique :

L'incubation est de 10 jours. Dans sa forme commune la rougeole débute par un catarrhe oculo-naso-bronchique fébrile. Trois à quatre jours plus tard apparaît: exanthème maculo-papuleux débutant à la face et rapidement généralisé, et énanthème de la face interne des joues (signe de Koplik). Les signes infectieux disparaissent en quelques jours, dès que l'éruption est bien sortie. Celle-ci régresse en 1 semaine environ.

La maladie est habituellement bénigne, mais peut revêtir un aspect préoccupant en raison des complications qui représentent les formes graves de la maladie.

➤ Les complications :

○ Complications neurologiques

-Encéphalite aiguë post infectieuse : Il s'agit d'une leucoencéphalite péri veineuse qui survient 5 à 7 jours après l'éruption, avec une fréquence d'environ 1 pour 1 000 rougeoles. On observe la réapparition de la fièvre, des convulsions, des troubles de la conscience et des signes de focalisation neurologique. Son évolution est très variable : taux de mortalité de 10 à 15 % dans les 10 premiers jours, séquelles neuropsychiques dans 20 à 50 % des cas;

-la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) : Il s'agit d'une encéphalopathie dégénérative beaucoup plus rare : de $0,3/10^5$ à $1/10^6$ rougeoles. D'évolution toujours mortelle, elle survient plusieurs années après la rougeole; l'encéphalite aiguë progressive, témoin d'une réplication virale cytolytique dans le tissu cérébral de sujets immunodéprimés.

○ Complications oro-rhino-laryngées (ORL) de la rougeole sont fréquentes, et dominées par les surinfections bactériennes : otites et laryngites.

- Complications broncho-pulmonaires de la rougeole sont majeures, parfois dramatiques, entraînant une détresse respiratoire. Dans environ 5 % des cas, la rougeole se complique d'une pneumonie, surtout d'origine bactérienne mais également virale, avec extension de l'infection morbillieuse aux voies aériennes inférieures. On observe plus rarement la pneumopathie interstitielle à cellules géantes de la rougeole. Cette forme survient essentiellement sur les terrains immunodéficients, où la réplication virale n'est pas limitée par la réponse immunitaire [83].
- Complications oculaires La conjonctivite fait partie de la symptomatologie classique de la rougeole ; cependant des kératites, et des kérato-conjonctivites bactériennes sont possibles, principalement à *S. aureus* ou à *P. aeruginosa* [81].
- Complications digestives : des réactions hépatiques et pancréatiques sont très fréquemment retrouvées chez l'adulte (jusqu'à 70 %), avec élévation isolée des transaminases et de la lipase, parfois supérieure à $10 \times N$, sans insuffisance hépatocellulaire, ni pancréatite associée. L'hépatite aiguë, même non sévère, est très souvent responsable d'une mauvaise tolérance générale et digestive, avec anorexie et nausées. Les diarrhées, souvent présentes en cas de rougeole simple, peuvent parfois être responsables de déshydratation (rare chez l'adulte) [81].



Figure 16 : Éruption morbilliforme du tronc, laissant des espaces de peau saine [84].

Diagnostic : Le diagnostic virologique direct n'est en général pas utilisé dans la rougeole. Il est réservé aux formes compliquées de l'infection : localisations pulmonaires et nerveuses, formes atypiques des sujets immunodéprimés communes [83].

A partir des différents prélèvements (sécrétions naso-pharyngées , liquide du lavage broncho alvéolaire, urines, sang, liquide céphalo rachidien (LCR)), la détection directe du virus peut être réalisée par différentes techniques : la culture (difficile et non utilisée en pratique), la recherche par IF d'antigènes intracellulaires et la détection du génome par RT-PCR . cependant le diagnostic fait surtout appel à la Sérologie qui est la technique de référence pour le diagnostic de la rougeole [85].

Traitement :

Le traitement curatif de la rougeole est uniquement symptomatique.

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique de la rougeole .Le seul traitement ayant fait preuve d'une diminution de morbi-mortalité chez l'enfant est la vitamine A .Ainsi, l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'administration de vitamine A pour tous les enfants de plus de 12 mois atteints de rougeole, 200 000 UI par jour 2 jours consécutifs Les doses sont adaptées pour les enfants de moins de 12 mois afin de prévenir les complications oculaires (cécité) et réduire la mortalité [81].

Prévention :

Le meilleur moyen de lutter contre la rougeole reste la prévention vaccinale, les vaccins utilisés sont des vaccins vivants à virus atténué

La première dose est recommandée à l'âge de 12 mois et la seconde entre 16 et 18 mois (respecter un délai d'au moins un mois entre les deux vaccinations). Cette seconde vaccination n'est pas un rappel mais constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti, l'immunité acquise après une première

vaccination étant de longue durée. En effet, une vaccination à une seule dose entraîne une immunité chez 90 à 95 % des personnes, tandis que deux doses permettent d'obtenir une immunité chez plus de 98 % des personnes vaccinées [86].

A titre collectif, une éviction scolaire doit être réalisée jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption. Autour d'un cas de rougeole, la vaccination post-exposition réalisée au plus tôt (jusqu'à 72 heures) chez les contacts non immunisés, exposés doit être réalisée.

En cas de sujet contact immunodéprimé ou de femmes enceintes non immunisées et les nourrissons de moins de 6 mois, il est proposé de faire des immunoglobulines intraveineuses polyclonales à la place du vaccin (dans les 6 jours post-exposition) [87].

5) Entérovirus

Famille : Picornaviridae, contient 4 genres infectant l'Homme (entérovirus, rhinovirus, hepatovirus, Parechovirus).

Genre : Entérovirus

Espèce : les entérovirus humains sont classés de A à D (HEV-A à D), Les Poliovirus de type 1, 2 et 3 sont inclus dans l'espèce HEV-C.

Structure :

- Génome : ARN simple brin de polarité positive
- Capside : icosaédrique
- Nus.

Particularités : les entérovirus et les virus des gastroentérites sont deux entités distinctes ; les entérovirus, en dépit de leur nom, ne donnent pas de gastroentérites [88].

A titre indicatif, les entérovirus persistent de quelques jours à 5 mois dans l'eau du robinet, la mer ou le sol, 2 à 3 mois dans les huîtres. Ils résistent mieux à la chloration et aux autres traitements des eaux que les bactéries.

Réservoir : strictement humain.

Mode de transmission : Le mode de transmission principal des entérovirus (EV) est de type fécal-oral avec excrétion du virus dans les selles, contamination des réservoirs hydriques et ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par des eaux (coquillages en particulier qui concentrent les virus), également par voie respiratoire ou muqueuse (conjonctive, ORL) à partir de gouttelettes liquidiennes ou de lésions cutanées infectées. la transmission transplacentaire des EV est possible [89].

Répartition géographique : ubiquitaires.

Pouvoir pathogène : La poliomyélite antérieure aiguë reste la maladie emblématique des entéroviroses. Outre de très nombreuses formes asymptomatiques, les principales pathologies induites par ces virus comportent des infections aiguës, les plus fréquentes sont les fièvres, les éruptions, les infections respiratoires et les méningites lymphocytaires, et des infections chroniques, avec persistance du virus dans l'organisme pendant de nombreuses années pouvant aboutir à des lésions organiques graves, les mieux reconnues étant les atteintes myocardiques et certains diabètes insulino-dépendants. En termes de gravité, les syndromes paralytiques, les manifestations méningo-encéphalitiques et les infections néonatales généralisées représentent les formes les plus redoutables [89].

Ils sont responsables de pathologies non spécifiques : méningites lymphocytaires aiguës, fièvres isolées, diarrhées, éruptions maculo-papuleuses, paralysies (généralement sans séquelles). Ils sont également associés à des pathologies plus spécifiques. [90].

➤ Poliovirus

Poliomyélite : Environ 90 % des personnes infectées n'ont aucun symptôme ou présentent des symptômes atténués passant inaperçus, sinon La maladie commence à se manifester par des symptômes de type grippal, fièvre, fatigue, céphalées pouvant s'accompagner de vomissements, douleurs dans les membres et raideur de la nuque traduisant une méningite aiguë à liquide clair, bénigne.

Au cours d'une infection sur deux cent environ s'installent rapidement, en 24 à 48 heures, des paralysies flasques asymétriques, localisées le plus souvent aux membres inférieurs, parfois aux membres supérieurs, accompagnées d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux et parfois de troubles sphinctériens. La moitié des patients récupère totalement, un quart garde des séquelles modérées et un quart a un handicap sévère marqué par une amyotrophie rapide et localisée et a des séquelles invalidantes définitives.

Lorsque le syndrome paralytique est ascendant et qu'il intéresse alors les muscles respiratoires ou les centres bulbaires, le pronostic vital est mis en jeu. Mais la mortalité reste faible entre 5 et 10 %. Certains anciens malades développent, plusieurs décennies après la poliomyélite aiguë, un syndrome « post-polio » qui se caractérise par de nouveaux déficits progressant lentement. nouvelles faiblesses musculaires, une fatigue importante, des douleurs musculaires et articulaires [91,92].

➤ Herpangine

Concerne uniquement les jeunes enfants. Les symptômes sont une fièvre et une odynophagie. Le diagnostic repose sur l'observation de petites vésicules groupées avec un halo inflammatoire, situées sur le voile du palais, la langue et l'oropharynx. Il existe un risque de déshydratation associée à l'anorexie et à la fièvre chez cette population fragile. Les symptômes régressent en 4 à 6 jours. Les EV le plus souvent identifiés sont les coxsackievirus A2 à A8, A10 et A14 [93].



Figure 17 : Herpangine [93].

➤ Syndrome main-pied-bouche

Il se traduit par de la fièvre et une éruption avec ou sans ulcérations buccales. L'éruption est classiquement papulo-vésiculeuse, au niveau des paumes des mains ou des plantes des pieds. Les vésicules sont oblongues, grisâtres. Dans certains cas, l'éruption peut être maculo-papuleuse sans vésicules, touchant aussi le siège et les convexités surtout chez les jeunes enfants. Dans sa forme typique, cette maladie est spontanément résolutive en 7–10 jours. Des complications neurologiques peuvent survenir (méningite, encéphalite...). Cette maladie est associée à une infection à entérovirus, en particulier ceux de l'espèce A dont le coxsackievirus A16 et A 6 et l'entérovirus A71 [94].



Figure18 : Lésions typiques d'une maladie pieds-mains-bouche. Ulcérations périorales (A) et onychomadèse avec décollement de la partie proximale de l'ongle [94].

➤ Conjonctivite hémorragique aigue

Une forme épidémique extrêmement contagieuse de conjonctivite caractérisée cliniquement par l'apparition brutale, en moins de 24 heures, d'une hyperhémie conjonctivale avec douleur oculaire vive et photophobie. Quelle que soit

l'étiologie, on retrouve toujours un ganglion prétragien volumineux et douloureux à la palpation. Dans de rares cas, elles s'accompagnent d'hyperthermie correspondant tout au plus à une fébricule qui n'excède pas 38 °C. L'évolution favorable et sans séquelles survient dans un délai de trois à cinq jours. l'Entérovirus 70 et Coxsackievirus A24, constituent la cause majeure des cas à travers le monde [95].



Figure 19 : Conjonctivite aiguë hémorragique : épanchement sanguin au niveau des conjonctives.[95]

➤ Maladie de Bornholm ou myalgie épidémique ou Pleurodynie épidémique

Elle se caractérise par une douleur intense, sévère, fréquemment intermittente, souvent pleurale d'apparition brutale au niveau de l'épigastre, de l'abdomen ou de la partie antéro-inférieure du thorax, avec de la fièvre et souvent des céphalées, une pharyngite et une sensation de malaise. Les muscles atteints peuvent devenir tuméfiés et douloureux. Ces symptômes de la guérissent habituellement en 2 à 4 jours, mais une récurrence peut survenir dans les quelques jours qui suivent et persister ou récidiver pendant plusieurs semaines. Les cas sont rarement compliqués par une méningite aseptique, une orchite et, par une myopéricardite. Les Coxsackies de sérotypes B3 et B5 sont particulièrement impliquées dans ces tableaux cliniques [96].

➤ Exanthème de boston

Il associe un exanthème fébrile rubéoliforme prédominant au niveau du thorax et du cou à des manifestations diverses (diarrhée, atteinte des voies aériennes supérieures). L'évolution est favorable en quelques jours. L'échovirus 16 est le virus responsable [93].

➤ Myocardites et péricardites

Observées chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, les myocardites et les péricardites à entérovirus se présentent comme une fièvre suivie, après un court intervalle, de palpitations, de douleurs thoraciques voire, dans les formes compliquées, de défaillance cardiaque causées par les coxsackie B [93].

Diagnostic : En dehors de quelques tableaux cliniques très évocateurs d'entérovirose le diagnostic des infections à EV est difficile car souvent méconnu, d'où l'importance dans les formes sévères de recourir aux données du laboratoire de virologie [89].

Le diagnostic peut être direct ou indirect .le nombre important des stéréotypes et la variabilité des souches rendent la sérologie inutile pour le diagnostic .la recherche direct des entérovirus fait appel à l'isolement en culture cellulaire qui manque de sensibilité pour certains stéréotypes difficilement cultivables (coxsackie virus A par exemple) et à la détection de l'ARN par RT-PCR qui est surtout utilisée pour le diagnostic des méningites ou des méningo-encéphalites où elle représente la méthode diagnostique de choix. L'isolement à partir d'un prélèvement pharyngé ou à partir des selles est difficile à interpréter. En revanche l'isolement à partir d'un prélèvement tel qu'un LCR ou une ulcération cutanée a une grande valeur diagnostique. L'isolement d'un poliovirus impose sa caractérisation : souche vaccinale ou souche sauvage (envoi au centre de référence des entérovirus) [97].

Traitement : est symptomatique, pas de traitement antiviral spécifique [98].

Prévention :

-La transmission des entérovirus étant essentiellement manu-portée et liée au péril fécal, la prévention de ces infections repose donc essentiellement sur l'hygiène des mains. À plus grande échelle, la mise en place d'installations sanitaires efficaces (collecte et traitement des eaux usées, toilettes) permettrait d'éviter la dissémination massive de ces infections [99].

-La vaccination est limitée à celle de la poliomyélite, la vaccination antipoliomyélitique confère à l'enfant une protection à vie. Deux types de vaccins antipoliomyélitiques sont disponibles :

Les vaccins injectables par voie intramusculaire (IM) sont composés des trois sérotypes de poliovirus inactivés, qui confèrent une excellente immunité humorale mais dont l'immunité intestinale est inconstante, se donne à deux doses, espacées d'au moins un mois

Les vaccins oraux ont été mis sur le marché dans un second temps. Ils contiennent des sérotypes vivants atténués de poliovirus et permettent d'acquérir une bonne immunité humorale et intestinale, 3 doses au moins, voire 4 doses, sont nécessaires. Le problème majeur lié au vaccin oral contre la poliomyélite est l'émergence possible de poliovirus dérivés de vaccin (PVDV) et risque de poliomyélite paralytique associée au vaccin [100].

6) Rhinovirus

Famille : Picornaviridae

Genre : rhinovirus

Espèce : rhinovirus humains A, B et C, qui comprennent une centaine de sérotypes.

Structure :

- Génome : ARN positif simple brin
- Capside : icosaédrique
- Nus

Particularités : En ce qui concerne les rhinovirus, le très grand nombre de sérotypes explique la fréquence des rhumes tout au long de la vie [89].

Leur nom provient du fait que ces virus possèdent une adaptation spéciale pour croître dans les voies nasales. Les infections sont plus fréquentes dans les pays tempérés de l'automne à la fin du printemps. Des pics épidémiques, liés à la réémergence d'un sérotype particulier, peuvent survenir en dehors de ces périodes [101].

Réservoir : l'homme est le réservoir essentiel.

Mode de transmission : est par voie aérienne par gouttelettes et par des sécrétions naso-pharyngées en aérosol. La transmission oro-fécale est beaucoup plus rare, à l'opposé des entérovirus, car ils sont rapidement détruits à pH acide et ne traversent guère la barrière stomacale [101].

Répartition géographique : ubiquitaire.

Pouvoir pathogène : Les infections à rhinovirus constituent les pathologies virales les plus fréquentes chez l'homme. Les manifestations les plus courantes sont des rhumes. Ils sont également responsables de bronchiolites et d'otites aiguës moyennes chez les jeunes enfants. Les virus appartenant à l'espèce rhinovirus humain type C, nouvellement décrite, seraient plus volontiers associés à des formes sévères. Il a été montré récemment que l'infection récidivante à

rhinovirus des voies aériennes supérieures dans la petite enfance était le facteur prédictif le plus fort de la survenue ultérieure d'un asthme [89].

Diagnostic : Le diagnostic d'infection à picornavirus repose principalement sur la culture cellulaire et les tests de virologie moléculaire par (RT-PCR) [89].

Cependant, en clinique on ne procède pas à des tests de diagnostic à cause du nombre élevé de sérotypes et du fait qu'habituellement les symptômes sont bénins [101].

Traitement : Pour diminuer l'inflammation on peut administrer des glucocorticoïdes tels que Fluticasone ,des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tel que l'aspirine, des décongestionnants sympathomimétiques tels que la pseudoéphédrine ,ainsi que des antihistaminiques[101].

Prévention : le lavage des mains est la mesure d'hygiène la plus importante pour prévenir la transmission des rhinovirus et autres virus respiratoires.

Il n'existe pas de vaccin antirhinovirus [102].

7) Virus respiratoire syncycial

Famille : Paramyxoviridae

Genre : Pneumovirus

Espèce : VRS humain dont il existe 2 sérotypes A et B

Structure :

- Génome : ARN monocaténaire, non fragmenté, de polarité négative
- Capside : à symétrie hélicoïdale
- Enveloppé

Particularités : évolue sous forme d'une épidémie hivernale, deux groupes de VRS A et B sont associés dans les épidémies, mais l'un des deux est parfois dominant. Quelques infections à VRS peuvent survenir au printemps [103].

Le VRS est responsable de 85 % des bronchiolites et de 20 % des pneumopathies de l'enfant [104].

Réservoir : humain.

Mode de transmission : se fait directement par les sécrétions respiratoires ou indirectement par les mains souillées [105].

Répartition géographique : partout dans le monde [104].

Pouvoir pathogène : responsable de la bronchiolite du nourrisson, et d'atteintes moins fréquentes des voies aériennes inférieures chez l'enfant et l'adulte.

La première infection à VRS chez le nourrisson entraîne une atteinte respiratoire basse (bronchiolite, pneumonie) dans environ 40 % des cas. Une hospitalisation est nécessaire dans 1 à 2 % des cas et la majorité des enfants hospitalisés ont moins de 6 mois. Il existe un risque de mortalité chez les enfants immunodéprimés ou porteurs d'une cardiopathie ou d'une maladie pulmonaire sous-jacente. Les infections à VRS du nourrisson peuvent avoir un retentissement à long terme avec le développement d'un asthme ou la persistance d'anomalies respiratoires. Les réinfections à VRS sont fréquentes chez l'enfant et l'adulte et sont en règle générale moins sévères, sous forme de rhinites ou de trachéo-bronchites. Des infections sévères sont toutefois observées chez les sujets âgés ou immunodéprimés [106].

Les facteurs de risque de sévérité sont la prématurité, le jeune âge (2-3 mois), une pathologie associée (bronchodysplasie, cardiopathie, immunodépression, mucoviscidose), l'existence d'apnées.

Les surinfections bactériennes sont moins fréquentes dans l'infection à VRS que dans les autres viroses respiratoires [103].

Diagnostic : La recherche du VRS sur les sécrétions nasales n'a d'intérêt que lorsqu'il s'agit d'un tableau sévère de détresse respiratoire. Sinon le contexte épidémiologique et le tableau de bronchiolite sont en faveur de ce diagnostic.

Un diagnostic de certitude se fait par détection rapide d'antigènes viraux dans les sécrétions. La détection par PCR en temps réel est également possible mais encore réservée à quelques centres [104].

Traitement : Le traitement des bronchiolites à VRS associe la kinésithérapie respiratoire à des mesures simples : désobstruction nasale, hydratation, alimentation fractionnée, couchage en proclive dorsal, aération. L'antibiothérapie, non systématique, est conseillée devant des signes évoquant une surinfection bactérienne : élévation thermique, aggravation de l'état respiratoire, hyperleucocytose à polynucléaires ; les bronchodilatateurs ou corticoïdes ne sont pas indiqués. L'oxygénothérapie est utilisée en milieu hospitalier en cas de désaturation marquée. La ribavirine est utilisée pour soigner les formes graves, mais elle n'est pas très efficace et est tératogène [107].

Prévention :

-repose sur des mesures générales d'hygiène visant à éviter d'exposer les jeunes nourrissons à la contamination dans les familles, au cabinet du médecin et dans les hôpitaux, et sur des mesures d'hygiène simples : lavage des mains, éviter les contacts avec de jeunes enfants ou des sujets enrhumés. La prévention de l'infection nosocomiale à VRS en milieu pédiatrique ou dans les collectivités de personnes âgées ou enfants immunodéprimés passe par l'éducation du personnel soignant, portant notamment sur le mode de contamination par les virus respiratoires et le lavage des mains.

-Plusieurs études montrent que l'injection d'Ig antiVRS, l'anticorps monoclonal humanisé (IgG1) palivizumab (Synagis®), peut être efficace pour prévenir l'infection à VRS ou ses formes graves, chez les enfants fragilisés.

La prophylaxie par palivizumab réduit de 55 % l'hospitalisation pour une infection à VRS.

-Plusieurs vaccins sont en cours d'étude, Aucun vaccin n'est commercialisé à ce jour [107].

8) Coronavirus humains

Famille : *Coronaviridae*

Genre : au nombre de 4 (alpha, bêta, gamma et delta) coronavirus

Espèce : Les 7 coronavirus qui peuvent infecter l'homme sont [108] :

1. Human coronavirus 229E (HCoV-229E), alpha coronavirus
2. Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43), beta-coronavirus
3. Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63), alpha coronavirus
4. Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1), beta-coronavirus
5. Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV).
6. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SRAS-CoV).
7. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) .

Structure :

- Génome : le plus gros ARN viral connu de polarité positive
- Capside : hélicoïdale, icosaédrique
- Enveloppe : portent à leur surface de hautes projections dont l'assemblage forme une couronne

Particularités : seulement trois types de coronavirus sont responsables de graves pneumopathies MERS-CoV, SRAS- CoV, SARS-CoV-2

Réservoir : [109].

- chauves-souris: hôtes naturels du SARS-CoV-2 , HCoV-NL63 et du HCoV-229E
- rongeurs : hôtes naturels du HCoV-OC43 et HKU1
- dromadaire : MERS-CoV
- civette masquée : SRAS- CoV

Mode de transmission : par les gouttelettes ou des aérosols respiratoires expectorées par une personne infectée (via la toux, les éternuements, des postillons, ou parfois par le simple fait de parler fort ou en criant) [110].

Répartition géographique : ubiquitaires

Pouvoir pathogène : Chez l'homme, ils sont essentiellement connus comme des agents du rhume. Ils sont également impliqués dans des pathologies respiratoires basses, des troubles digestifs et des infections démyélinisantes [111].

➤ Coronavirus « classiques » et « nouveaux » :

Les coronavirus « classiques » (HCoV-OC43 et HCoV-229E) et « nouveaux » (HCoV-HKU1 et HCoV-NL63) sont généralement associés à des infections peu sévères des voies respiratoires hautes a type rhinite ou une rhinopharyngite (fièvre, la toux, des myalgies et une congestion nasale) [110].

➤ SRAS- CoV :

Caractérisé par une période d'incubation de 2 à 14 jours. Les premiers symptômes observés sont une forte fièvre, syndrome respiratoire modéré, toux, des maux de tête ou de gorge et asthénie. En quelques jours, les symptômes évoluent, provoquant un syndrome de détresse respiratoire aiguë pouvant nécessiter une aide respiratoire chez les patients les plus susceptibles, des troubles digestifs caractérisés le plus souvent par une diarrhée liquide ont été décrits [112].

➤ MERS-CoV :

Caractérisé par une période d'incubation de 2 à 13 jours, vont des formes asymptomatiques à des détresses respiratoires responsables d'une mortalité de 35 % Parmi les symptômes habituels du MERS figurent la fièvre, la toux et une insuffisance respiratoire d'intensité variable. La présence d'une pneumonie est fréquente, mais pas systématique. Des symptômes digestifs, dont la diarrhée, sont possibles. Les formes les plus graves s'observent chez les personnes âgées, les sujets immunodéprimés et les personnes atteintes d'une maladie chronique [113].

➤ SARS-CoV-2 :

Les symptômes révélateurs du nouveau coronavirus sont les suivants : fièvre, toux, essoufflement, mal de gorge. Les complications qui peuvent survenir à la suite d'une infection sont la pneumonie, la septicémie, le choc septique et le syndrome de détresse respiratoire aiguë [114].

Diagnostic : le diagnostic des infections à coronavirus est réalisé par des techniques de RT-PCR. Les coronavirus humains étant caractérisés par un tropisme respiratoire, la technique de RT-PCR est réalisée sur des prélèvements respiratoires [112].

Traitement :

SARS : il n'y a pas de traitement spécifique consensuel. La ribavirine a été utilisée par certaines équipes avec des succès mitigés.

MERS : Le traitement est uniquement symptomatique. [115]

Dans le cas du COVID-19 : les pistes de traitement comprennent l'administration de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, efficaces in vitro (tests en laboratoire) mais toxiques à haute dose in vivo [116].

Prévention : [115].

-SARS coV:

Un isolement respiratoire strict doit être instauré dès l'entrée à l'hôpital (masque chirurgical). Les soignants et visiteurs doivent se protéger avec des masques de type FFP2, port de gants, lunettes et surblouse à usage unique. Il n'existe pas de vaccin disponible.

-MERS coV :

La prévention est la même que pour le SARS. Il n'y a pas de vaccin disponible. Il est recommandé aux voyageurs de ne pas consommer de viande de dromadaire mal cuite et de leurs produits laitiers non pasteurisés et d'éviter les contacts avec ces animaux [115].

9) Coronavirus 2019

Famille : *Coronaviridae*

Genre : betacoronavirus

Espèce : coronavirus 2019

Structure :

- Génome : ARN simple-brin
- Capside : porte des protéines en forme de massue.
- Enveloppé

Particularités : Le COVID-19 est sensible aux rayons ultraviolets, la chaleur (56 °C pendant 30 min) , les solvants lipidiques (éther, éthanol à 75 %), les désinfectants à base de chlore et de chloroforme [117].

Il a causé en quelques mois la première grande pandémie à coronavirus[109].

Réservoir : chauves-souris

Mode de transmission : La transmission se fait par les gouttelettes respiratoires de façon : directe lors des épisodes de toux, d'éternuements, des serrages de mains

et embrassades de personne malade ; indirecte en se touchant le visage, le nez, les yeux et la bouche après que les mains aient été en contact avec le virus [117].

Répartition géographique : mondiale

Pouvoir pathogène : Actuellement, on pense que les symptômes peuvent apparaître dans un délai de 2 à 14 jours, Sur l'ensemble des cas qui ont été confirmés, jusqu'à 20 % ont été considérés comme sévères.

Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible et environ 3,4% des patients développeraient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes. La létalité est environ de 2 % [113].

Environ 80-85 % des personnes infectées sont peu ou asymptomatique.

Les signes cardinaux du COVID19 associaient une fièvre supérieure à 37,5°C (88,7-94%), une toux (67,8-81,1%), des expectorations (23-41,3%) et une dyspnée (18,7-39,8%), Par ailleurs, des myalgies était fréquentes (14,9-32,3%) et des signes digestifs pouvant être inauguraux étaient également rapportés, tels que diarrhée (3,8-5%) et nausées/vomissements (4-5%).

Certains patients présentent une atteinte neurologique (à type de confusion, une atteinte neuromusculaire et des accidents vasculaires cérébraux , d'épilepsie et d'encéphalopathie nécrotique), d'anosmie/agueusie sans obstruction nasale, Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ,une insuffisance rénale aiguë, dont le mécanisme reste à préciser ,une hyperglycémie Enfin, des lésions cutanées sont évoquées (Des lésions maculo-papuleuses érythémateuses touchant exclusivement le visage, et des d'engelures , Des réactions urticariennes) [118].

Les personnes âgées de 30-79 ans (87 % des cas) sont les plus susceptibles d'être infectées, alors que les enfants encourent nettement moins de risque (moins de 1 % des enfants de moins de dix ans le sont).

Or, les complications concernent que 15-20 % des personnes infectées, notamment celles qui ont une maladie chronique et/ou sont fragiles et/ou sont âgées de plus de 80 ans. Pour 5 % des personnes infectées, la maladie prend une tournure inquiétante - avec détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë et défaillance multi-viscérale - et nécessite une réanimation. Pour ces malades, le taux de mortalité est important (de l'ordre de 50 %) [119].

Diagnostic : Il existe deux types de tests pour casser les chaînes de transmission du virus et maîtriser l'évolution de l'épidémie :

- Les tests virologiques (RT-PCR) permettent de rechercher si une personne est porteuse du virus au moment du test grâce à un prélèvement par voie nasale ou salivaire.
- Les tests sérologiques permettent de rechercher si une personne a développé une réaction immunitaire après avoir été en contact avec le virus [120].

Traitement : Il n'y a actuellement aucun médicament ou vaccin approuvé efficace pour prévenir ou traiter le COVID-19 [121].

Prévention :

L'essentiel de la lutte contre la Covid-19 repose sur des mesures épidémiologiques : diagnostic fiable et rapide de la maladie en période d'incubation, mesures de confinement [122].

Se laver les mains régulièrement avec de l'eau et du savon, ou avec une solution hydro-alcoolique.

Privilégier le télétravail lorsqu'il est possible.

Éviter toute sortie non indispensable et tout rassemblement et porter un masque protecteur.

Conserver une distance d'au moins 1,5 mètre avec tout interlocuteur [119].

10) **Virus herpès simplex**

Famille : Herpesviridae

Genre : simplex virus

Espèce : *Virus Herpès Simplex 1* (HSV-1) *Virus Herpès Simplex 2* (HSV-2)

Structure :

- Génome : ADN bicaténaire de grande taille
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : Deux propriétés virales sont essentielles à la physiopathogénie de l'infection : latence et neurovirulence [123].

L'infection génitale à HSV cause une maladie vésiculeuse et ulcéreuse chez l'adulte et une maladie systémique grave chez les nouveau-nés et les personnes immunodéprimées [124].

Classiquement, HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps et HSV2 plutôt la région génitale, responsable d'une infection sexuellement transmise (IST) et de l'herpès du-nouveau-né, contaminé lors du passage dans la filière génitale. Cette distinction n'est pas absolue puisque l'on peut isoler HSV1 de lésions génitales [125].

L'herpès génital est devenu l'IST la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH [126].

Réservoir : L'homme est le seul réservoir du virus [125].

Mode de transmission : La transmission est interhumaine lors de contacts étroits, salivaires et/ou sexuels [127].

Répartition géographique : ubiquitaire

Pouvoir pathogène : sont les agents étiologiques d'infections cutanéomuqueuses généralement bénignes et récurrentes, pouvant donner lieu à des complications viscérales sévères chez le nouveau-né et le sujet immunodéprimé [126].

➤ HSV-1 :

La primo-infection à HSV-1 passe souvent inaperçue, ou entraîne gingivostomatite chez l'enfant, pharyngite chez l'adulte jeune. Le taux des récurrences est variable selon les individus, elles sont souvent asymptomatiques ou se manifestent par quelques vésicules en bordure de la lèvre.

Chez les sujets immunodéprimés ou sur peau lésée (brûlés), les lésions herpétiques peuvent être étendues, ulcéronécrotiques ou disséminées.

Le syndrome de Kaposi-Juliusberg est une infection herpétique sévère étendue de l'enfant porteur d'eczéma.

L'infection oculaire se manifeste par une conjonctivite et/ou une kératite dendritique. Les récurrences occasionnent parfois une atteinte stromale pouvant aboutir à la cécité [128].

L'encéphalite herpétique est essentiellement due à HSV-1 en dehors de la période néonatale. Elle survient à tout âge, sans facteur de risque reconnu. C'est une encéphalite aiguë nécrosante et focale, touchant préférentiellement les lobes temporaux [128].



Figure 20: la gingivostomatite herpétique primaire [129]. Figure 21: récurrence de l'herpès labial [130].

➤ HSV-2 :

La primo-infection génitale à HSV-2 est souvent symptomatique, parfois accompagnée d'une méningite lymphocytaire.

Si elle survient chez une femme enceinte au moment de l'accouchement, elle fait courir un risque majeur de contamination au nouveau-né : les manifestations de l'infection néonatale sont variables, allant de vésicules cutanéomuqueuses bénignes, à des tableaux de méningoencéphalite isolée, ou d'atteintes disséminées par diffusion hématogène de pronostic très sévère. Plus de la moitié des cas d'infection néonatale surviennent chez des femmes qui n'ont pas de lésion génitale symptomatique au moment du travail, ce qui rend difficile la prévention [128].

Chez la femme enceinte Une atteinte des viscères peut résulter soit d'une infection de proximité (pneumonie, œsophagite), soit d'une dissémination par virémie (hépatite) [128].

La rétinite nécrosante est due à HSV-1 ou à HSV-2 [128].

Diagnostic : [126].

Cytodiagnostic de Tzanck permet d'observer les cellules ballonnissantes avec noyau bourgeonnant (un effet cytopathogène), un examen simple et rapide mais non pathognomonique, car on retrouve le même aspect dans la varicelle et le zona.

On peut aussi détecter l'antigène HSV (par anticorps monoclonaux) et l'ADN d'HSV (par hybridation moléculaire) directement sur frottis, mais la sensibilité de la technique est moyenne.

La culture virale reste donc la méthode de référence apportant la certitude du diagnostic.

La PCR est la méthode la plus sensible à l'heure actuelle et c'est aussi la méthode de choix pour le diagnostic de la méningoencéphalite herpétique.

La sérologie antihérétique classique n'a d'intérêt diagnostique qu'au cours d'une primo-infection herpétique [126].

Traitement : l'aciclovir réduit la gravité et la durée des symptômes, mais l'élimination du HSV latent dans les ganglions sensoriels ne peut être obtenue quel que soit le traitement utilisé [131].

En l'absence de traitement disponible, l'évolution des formes cutanéomuqueuses sera spontanément favorable en une quinzaine de jours.

Le traitement de la primo-infection oro-faciale ou génitale est l'aciclovir (200 mg x 5/jour) per os ou l'aciclovir IV (5 mg/kg/8 h) ou le valaciclovir (500 mg x 2/jour) chez l'adulte pendant 10 jours.

Le traitement des récurrences génitales symptomatiques fait appel au valaciclovir (500 mg x 2/jour) pendant 5 jours.

La méningo-encéphalite herpétique et l'herpès néonatal nécessitent un traitement par aciclovir intraveineux pendant 14 à 21 jours.

Le foscarnet s'utilise dans les herpes résistantes à l'aciclovir par voie intraveineuse (VI)

Dans tous les cas, les traitements locaux n'ont pas démontré d'efficacité [125].

Prévention:

On peut diminuer le risque de transmission de l'herpès génital en prenant les mesures suivantes : révélation du statut sérologique HSV aux partenaires sexuels; abstinence pendant les poussées; les préservatifs peuvent réduire la transmission, en particulier durant les 6 à 12 premiers mois après l'infection initiale ; choisir les partenaires partageant le même statut sérologique ; le risque de transmission du HSV à un partenaire non infecté peut être réduit d'environ 50 % par un traitement suppressif quotidien [124].

en ce qui concerne la prévention de l'herpès néonatal ,il est généralement admis que l'on pratique une surveillance clinique et virologique des éventuelles lésions

génitales au cours du dernier trimestre de grossesse et, en cas de positivité à proximité du terme, l'on réalise une césarienne [132].

Un traitement préventif des récurrences peut être envisagé si elles sont nombreuses (> 6/an) : aciclovir per os (400 mg x 2/jour) ou valaciclovir 500 mg/jour pendant 6 à 12 mois [125].

11) **Virus de la varicelle –zona**

Famille : Herpesviridae,

Genre : Varicellovirus

Espèce : Virus de la varicelle et du zona ; *herpès virus humain* type 3 (HHV-3)

Structure :

- Génome : virus à ADN
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : la varicelle et le zona sont deux pathologies dues au même virus. Après la primo-infection, la latence du VZV s'établit dans les ganglions sensitifs. Les atteintes graves liées à la primo-infection ou aux réactivations se voient essentiellement chez les sujets immunodéprimés. Chez la femme enceinte, la primo-infection peut entraîner une fœtopathie sévère [133].

L'incidence du zona augmente après 50 ans ; il est rare dans

L'enfance. Chez l'adulte jeune, il doit faire rechercher une infection par le VIH [134]. Réservoir : est strictement humain [135].

Mode de transmission : La transmission du virus est interhumaine directe, par voie aérienne, par des gouttelettes de salive, ou par les lésions cutanées. Le risque de transmission au fœtus est estimé à 8 %. L'incidence de la fœtopathie, ou

syndrome de varicelle congénitale, est d'environ 1 cas pour 100 varicelles maternelles [133].

Répartition géographique : quasiment ubiquitaire [135].

Pouvoir pathogène : La varicelle est une infection très fréquente et bénigne, sauf chez l'adulte, la femme enceinte, le nouveau-né, l'immunodéprimé, où elle peut entraîner des infections viscérales sévères.

➤ Varicelle

La lésion dermatologique élémentaire de la varicelle et du zona est une vésicule. L'éruption fébrile s'accompagne d'un malaise général. Elle se présente typiquement sous forme de macules rosées, vite surmontées d'une vésicule en « goutte de rosée », très évocatrice.

Puis le liquide se trouble, la vésicule s'ombilique, se dessèche pour former une croûte, laissant parfois une cicatrice atrophique. Plusieurs poussées de vésicules se succèdent : l'éruption comporte des éléments d'âge différents. L'éruption débute typiquement dans le cuir chevelu puis s'étend au tronc et aux muqueuses et enfin aux membres. L'évolution est simple chez l'enfant. Des surinfections cutanées à staphylocoque doré ou à streptocoque sont cependant fréquentes.

La pneumopathie varicelleuse est rare, surtout observée chez l'adulte. Elle peut être grave et hypoxémiante.

Les immunodéprimés présentent des formes graves, ulcéro-nécrotiques, compliquées d'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique, méningo-encéphalique). Chez la femme enceinte, il existe un risque faible (< 2 %) de varicelle congénitale si la varicelle survient avant la 20^e semaine de gestation et un risque de varicelle néonatale si la varicelle survient dans la semaine précédant l'accouchement [134].



Figure 22 : Varicelle de l'immunodéprimé : vésicules nécrotiques [135].

➤ Zona

Le diagnostic est évoqué cliniquement devant une éruption faite successivement de bouquets de vésicules, pustules, érosions, croutes, unilatérale car de topographie métamérique, lombaire, sacrée, thoracique, cervicale ou faciale. L'association à une douleur à type de brûlure aigue dans le territoire de l'éruption cutanée est très évocatrice.

Chez l'immunodéprimé, l'éruption peut prendre un aspect ulcéro-hémorragique, être multi métamérique ou généralisée, avec risque d'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique, encéphalique).

Chez les patients VIH, le zona est plus volontiers multi métamérique, impétigineuse, douloureux, nécrotique et a une plus longue durée d'évolution.

Le zona peut se compliquer de douleurs post-zostériennes, à type de brûlures, principalement observées chez le sujet âgé, qui correspondent à des douleurs neuropathiques de désafférentation.

Les complications oculaires du zona ophtalmique peuvent conduire à une cécité ; elles nécessitent un avis spécialisé.

Des cicatrices chéloïdes post-zostériennes sont possibles sur peau noire [134].



Figure23 :zona thoracique [136].

Diagnostic : La facilité du diagnostic clinique rend le diagnostic biologique rarement utile. En cas de doute, dans les formes graves ou dans le cadre de protocoles d'étude, on peut réaliser des prélèvements du liquide de vésicules mis en culture et isolement du VZV, ou rechercher le virus par immunofluorescence ou immunohistochimie avec des anticorps monoclonaux. Quant à la PCR, elle est réservée aux formes compliquées, en particulier chez l'immunodéprimé [136]. La sérologie est indispensable pour identifier les sujets à risque d'infection, et éventuellement instaurer un traitement antiviral prophylactique [133].

Traitement : Le traitement est symptomatique chez le sujet immunocompétent : antiseptique à base de Chlorhexidine aqueuse, antihistaminique sédatifs, le paracétamol. En revanche, l'aspirine est à proscrire car elle risquerait de générer un syndrome de Reye , tout comme l'ibuprofène ou les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont suspectés de pouvoir provoquer une surinfection bactérienne grave (fasciite nécrosante) [137].

En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie anti-staphylococcique et antistreptococcique doit être prescrite [134].

Les antiviraux, efficaces et de tolérance acceptable, sont représentés par trois analogues nucleosidiques : l'aciclovir, le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir,

et le famciclovir. Actuellement, l'aciclovir est indiqué par voie IV dans les formes graves de la varicelle et du zona chez les sujets sains ou immunodéprimés, et par voie orale dans la prévention des complications oculaires du zona ophtalmique. Le famciclovir et le valaciclovir sont indiqués dans la prévention des douleurs associées au zona chez l'adulte immunocompétent de plus de 50 ans, et pour le valaciclovir, dans la prévention des complications du zona ophtalmique [138].

-Prise en charge des douleurs zostériennes aiguës :

Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité des douleurs car ce sont des douleurs par excès de nociception. Les douleurs légères à modérées peuvent être contrôlées par l'utilisation de paracétamol seul ou en association avec des agonistes opioïdes faibles ou le tramadol. En cas de douleurs modérées à sévères, les opiacés sont alors recommandés [139].

-Prise en charge des douleurs post-zostériennes (DPZ) :

Les traitements recommandés en première ligne incluent : des antidépresseurs dont principalement les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine) ; ou les agonistes des canaux calciques α_2 -d (gabapentine; prégabaline) ; des topiques anesthésiques (lidocaïne patch 5 %), dont l'utilisation peut cependant être limitée par le risque de surinfection cutanée et l'étendue anatomique des zones à couvrir. En cas d'inefficacité des traitements de première ligne, les agonistes opioïdes (tramadol, oxycodone ,buprénorphine ; morphine ; hydromorphone) peuvent être proposés, en monothérapie ou combinés à une molécule de première ligne [140].

Prévention: repose sur l'éviction scolaire jusqu'à ce que les croûtes soient formées pour la varicelle. Pour les patients immunodéprimés, il faut proscrire les contacts avec un varicelleux [134].

Trois possibilités de prévention de l'infection par le virus varicelle-zona sont actuellement disponibles. L'immunisation passive par immunoglobulines et la chimiothérapie antivirale prophylactique permettent, après exposition à un cas de varicelle ou de zona, de prévenir ou atténuer la varicelle chez des patients non immuns à risque de varicelle sévère et la vaccination [141].

Les vaccins contre la varicelle (Varilrix®, Varivax®) sont des vaccins vivants atténués sans adjuvant qui peuvent être administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois. Le schéma vaccinal comporte 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle [142].

12) **Virus Epstein Barr**

Famille : Herpesviridae.

Genre : Lymphocryptovirus

Espèce : Virus Epstein Barr1(EBV), *herpèsvirus humain* type 4 (HHV-4) deux types de virus sont observés soit EBV-1 et EBV-2 (ou bien type A et type B)

Structure :

- Génome : ADN linéaire double brin
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : puissant inducteur de l'immortalisation et de la transformation des lymphocytes B, persiste à l'état latent asymptomatique chez le sujet infecté [143].

Malgré ce potentiel tumoral et la fréquence très élevée de l'EBV, qui infecte 95 % de la population mondiale, la présence de l'EBV reste asymptomatique chez la majorité des sujets infectés. La persistance asymptomatique de l'EBV in vivo est sous-tendue par deux phénomènes majeurs : d'une part le contrôle via le système immunitaire de l'hôte de l'émergence de cellules potentiellement transformées

par l'EBV, et d'autre part par la capacité du virus à établir différents types d'interactions cellulaires où les gènes viraux et cellulaires sont corégulés. La rupture d'un tel équilibre aboutit aux syndromes lymphoprolifératifs des déficits immunitaires induits par l'EBV [143].

La mononucléose infectieuse (MNI) est une lymphoprolifération B induite par l'EBV bénigne contrôlée par les lymphocytes T.

En cas d'immunodépression portant sur les lymphocytes T, on assiste à une lymphoprolifération B induite par l'EBV ici incontrôlée et peut aboutir à un lymphome B non-hodgkinien, malin [144].

Réservoir : strictement humain.

Mode de transmission : La transmission s'effectue principalement par voie salivaire, exceptionnellement par voie sanguine ou sexuelle [145].

Répartition géographique : ubiquitaire retrouvé chez 90 à 95 % de la population mondiale. mais il existe des zones de grande endémicité, en particulier en Afrique centrale [146].

Pouvoir pathogène :

Chez l'immunocompétent, la primo-infection est le plus souvent inapparente. La MNI est exceptionnelle chez le jeune enfant alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Les réactivations sont fréquentes, elles s'accompagnent d'une excrétion virale, elles ne sont jamais accompagnées de signes cliniques. Les manifestations malignes décrites chez le sujet immunocompétent sont le carcinome nasopharyngé, le lymphome de Burkitt, la maladie de Hodgkin, les lymphomes à cellules T, les carcinomes gastriques ou pulmonaires. L'association avec le carcinome mammaire est discutée.

Chez l'immunodéprimé, la primo-infection à EBV peut être excessivement grave. Le syndrome de Purtilo est un syndrome lymphoprolifératif survenant chez des garçons ayant un déficit immunitaire lié aux chromosomes X avec évolution mortelle dans un tiers des cas. La survenue de lymphoproliférations malignes chez les sujets transplantés ou contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est de 30 à 50 fois plus fréquente que chez le sujet non immunodéprimé. Il s'agit de lymphomes de Burkitt, lymphomes à grandes cellules, lymphomes immunoblastiques, maladie de Hodgkin, lymphomes cérébraux. L'EBV est aussi associé, chez les sujets VIH + à des léiomyosarcomes.

Enfin, il faut signaler chez le sujet VIH +, la leucoplasie orale chevelue, prolifération tumorale bénigne, siège d'une infection productive chronique des cellules épithéliales de la langue par l'EBV [146].



Figure 24: la leucoplasie orale chevelue [147].

➤ La primo-infection à EBV :

La plupart des infections à EBV chez les nourrissons et les enfants sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques, les infections chez les adolescents et les adultes entraînent fréquemment une mononucléose infectieuse. Plus de 50 % des patients atteints de mononucléose infectieuse

manifestent la triade fièvre, lymphadénopathie et angines exsudatives ou angines à fausses membranes ; quant à la splénomégalie, pétéchies palatines et l'hépatomégalie sont chacune présente chez plus de 10 % des patients. Parmi les complications moins courantes, on trouve l'anémie hémolytique, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique, la myocardite, l'hépatite, les ulcères génitaux, la rupture de la rate, les éruptions cutanées et les complications neurologiques telles que le syndrome de Guillain-Barré, l'encéphalite et la méningite [148].

➤ L'infection chronique active par l'EBV :

C'est une maladie rare caractérisée par des signes sévères ou récurrents de mononucléose infectieuse survenant après une MNI bien documentée. Le virus est souvent retrouvé dans les lymphocytes T et/ou NK et atteint de nombreux organes (pneumopathie interstitielle, hypoplasie médullaire, hépatite, splénomégalie). La mortalité et la morbidité sont importantes avec symptomatologie de MNI durant plus de 6 mois (fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalie) et pouvant aller jusqu'à la pancytopenie, la défaillance hépatique, le lymphome B ou T, le sepsis ou un syndrome d'activation macrophagique (SAM) [149].

➤ Maladie lymphoproliférative liée à l'X :

Décrite par Purtilo, c'est une maladie héréditaire des hommes, sont incapables de contrôler l'infection par le EBV. Parmi les 161 patients atteints des maladies lymphoprolifératives liées au chromosome X qui ont été répertoriées dans un registre, 57 % sont morts de mononucléose infectieuse, 29 % avaient contracté une hypogammaglobulinémie et 24 % avaient des lymphomes malins [148].

➤ Lymphome de burkitt (LB):

Ce lymphome a cellules B touche principalement les enfants entre 2 et 14 ans vivant dans les pays d'Afrique intertropicale mais aussi dans certaines îles du

Pacifique (Nouvelle-Guinée) . On pense que l'infection par le paludisme diminuent le contrôle des cellules T sur les cellules B infectées par l'EBV en prolifération et augmentent leur prolifération. Le LB est l'un des principaux cancers observés au cours de l'infection par le VIH. Les localisations maxillo-faciales sont les plus fréquemment retrouvées (80 % des cas), avec des tumeurs délabrantes (atteintes orbitaires, chute des dents) mais peu douloureuses. Les formes bilatérales sont fréquentes. La croissance du LB est extrêmement rapide. Les autres localisations, de plus mauvais pronostic, peuvent être abdominales, neuro-méningées, voire thyroïdiennes, spléniques ou osseuses, ces dernières restant exceptionnelles au cours du LB endémique [145].



Figure 25 : Lymphome de Burkitt maxillaire [150].

Tableau V : Principales manifestations cliniques liées à l'EBV [149].

Pouvoir pathogène de l'EBV : lympho et épithélio-prolifération	
Primo-infection	Latence
• Infections inapparentes • Mononucléose infectieuse +/- méningite +/- encéphalite +/- Guillain-Barré +/- SAM • Syndrome de Purtilo	• Réactivations inapparentes • Lymphome (<i>immunodéprimé +++</i>) - Burkitt - Hodgkin - Lymphome B non hodgkinien - Lymphome T et NK • Carcinome nasopharyngé • Carcinome gastrique (pulmonaire, mammaire) • Leucoplasie chevelue de la langue (VIH)

Diagnostic :

diagnostic biologique repose principalement sur :

-le syndrome mononucléosique(lymphocytes de grande taille et hyperbasophiles font au moins 10 % des leucocytes). Le chiffre total des globules blancs n'est que modérément augmenté, dépassant rarement 20 000/mm³.

-Les signes biologiques de cytolysé hépatique : une augmentation du taux des transaminases, est observée dans presque tous les cas [144].

Diagnostic sérologique :

-La primo-infection EBV s'accompagne souvent de l'apparition d'Ac hétérophiles qui peuvent agglutiner des hématies de moutons ou de bovins. C'est ce principe qui a été utilisé dans le MNI test.

-La sérologie utilisant des techniques d'immunofluorescence ou surtout de type ELISA permet de faire le diagnostic d'une infection aiguë ou ancienne. Elle recherche classiquement trois marqueurs qui apparaissent

successivement : les IgM anti-VCA (viral capsid antigen) qui apparaissent dès le début des symptômes et disparaissent en 2 à 6 mois, les IgG anti-VCA qui apparaissent la 2e semaine et vont persister puis les IgG anti-EBNA1 qui apparaissent tardivement souvent après le 3e mois et persistent également [149].

Diagnostic direct :

- l'EBV peut être identifié sur des tissus par des approches immunohistochimiques (recherche d'Ag de latence ou du cycle lytique) ou par la technique « gold standard » qui est la détection des nombreux ARN EBERs par hybridation in situ.

- La PCR est la technique de choix pour détecter et quantifier le nombre de copies d'ADN de l'EBV dans tous les compartiments [149].

Traitement : Il n'existe pas de traitement spécifique

Le traitement est essentiellement symptomatique pour la mononucléose infectieuse (repos au lit), avec adjonction d'une corticothérapie courte à la dose d'1 mg/kg/j en cas de dysphagie très importante ou de complications hématologiques (anémie hémolytique).

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique de l'EBV dans les pathologies tumorales liées à l'EBV, le traitement étant celui de la pathologie (souvent chimiothérapie) [145].

Prévention : Il n'existe ni vaccin ni immunoglobulines anti-EBV [145].

Mais il y'a des mesures d'hygiène à suivre : en évitant d'embrasser les personnes atteintes d'une infection à EBV et en ne partageant pas avec elles des boissons, de la nourriture ou des objets personnels, comme une brosse à dents [151].

13) Cytomégalovirus

Famille : Herpesviridae

Genre : Cytomegalovirus

Espèce : *cytomégalovirus humain*, *herpès virus humain* type 5 (HHV-5).

Structure :

- Génome : (ADN double brin linéaire)
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : comme tous les virus de sa famille le CMV persiste sous forme latente dans l'organisme infecté pendant toute la vie de l'individu avec possibilités de réactivation(s)

La primo infection chez le sujet immunocompétent est le plus souvent asymptomatique

L'infection à CMV est la plus fréquente des infections congénitales d'origine virale

L'infection à CMV peut être à l'origine d'atteintes graves chez les sujets immunodéprimés et les fœtus après transmission in utero [152].

Réservoir : strictement humain.

Mode de transmission : Le virus étant présent dans le sang et les organes sous forme intracellulaire (leucocytes) et, sous forme libre et intracellulaire dans diverses sécrétions(salive, larmes, urines ,sécrétions cervico vaginales ,sperme, lait maternel) les principaux voies de transmission sont l'exposition au sang (transfusion sanguine, accidents d'exposition au sang), la transplantation d'organe, la transmission salivaire, la transmission sexuel et la transmission de la

mère à l'enfant que ce soit en anténatale par voie sanguine ou en postnatale par l'allaitement ou la salive [153].

Répartition géographique : mondiale sans rythme saisonnier [154].

Pouvoir pathogène : La primo-infection à CMV se traduit classiquement par un syndrome mononucléosique clinique et biologique ; elle reste toutefois le plus souvent asymptomatique. Et persiste à vie dans l'organisme sous forme latente et des réactivations peuvent survenir périodiquement.

L'infection chez la femme enceinte peut être responsable d'une infection congénitale grave du nouveau-né. Durant la grossesse la primo-infection est plus dangereuse pour le fœtus que l'infection secondaire (reinfection\réactivation) dans le premier cas est de l'ordre 30 à 50% alors qu'elle n'est que de 1 à 3 % dans le second

10% des enfants présentent une infection symptomatique à la naissance ; lorsque le tableau est complet, il correspond à la maladie des inclusions cytomégaliennes avec ictère hépatosplénomégalie , purpura thrombopénique, pneumopathie, micocéphalie avec calcifications intracrâniennes, chorioretinite, 90% naissent donc asymptomatiques après une infection maternelle, mais certains vont manifester à distance des anomalies neurosensorielles comme par exemple , une surdité.

Le pouvoir pathogène du CMV s'exerce essentiellement chez les sujets immunodéprimés (transplantés, VIH positif) qui peuvent présenter des formes sévères de primo-infection ou d'infection secondaire (réactivation ou reinfection) : pneumopathie, hépatite, colite, encéphalite , rétinite... [155].

Diagnostic : la PCR est la méthode de choix pour le diagnostic et le suivi thérapeutique chez les patients immunodéprimés. Son rôle chez les patients non

immunodéprimés reste cependant très limité. Il doit être réservé à des situations particulières d'infections graves [156].

le diagnostic d'une infection à CMV chez le sujet immunocompétent repose en première intention sur le sérodiagnostic [157].

Traitement :

Il n'y a pas lieu de traiter la primo-infection à CMV chez l'immunocompétent, même chez la femme enceinte ou la mise en place d'un traitement antiviral n'a pas montré de bénéfice pour le nouveau-né.

Le traitement antiviral reste en revanche recommandé chez les patients immunodéprimés présentant une maladie à CMV [145].

Les molécules antivirales actuellement disponibles ((val)ganciclovir, foscarnet, cidofovir) sont en nombre très limité, exposent à un risque de toxicité non négligeable voire de sélection de virus CMV résistants en cas de réplication virale prolongée sous traitement

Ganciclovir est Le médicament de première ligne utilisé dans le traitement des infections à CMV , administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg/12 h . C'est un analogue nucléosidique de la guanosine, inhibiteur de l'ADN polymérase virale. Sa principale toxicité est d'ordre hématologique.

Valganciclovir Prodrogue du ganciclovir dotée d'une biodisponibilité orale 10 fois supérieure, le valganciclovir administré per os permet donc une exposition satisfaisante à la molécule. Se donne à la posologie de 900 mg matin et soir chez l'adulte. Le valganciclovir partage avec le ganciclovir les mêmes caractéristiques en termes de toxicité et d'impact potentiel sur la survenue de mutations de résistance virale.

Foscarnet et cidofovir sont les deux autres alternatives thérapeutiques actuellement disponibles pour traiter une maladie sévère à CMV chez un patient immunodéprimé. Ces deux molécules ont pour principal avantage d'être dépourvues de toxicité hématologique et pour principaux inconvénients d'être administrables uniquement par voie IV , et d'être pourvues d'un risque important de néphrotoxicité, ce qui limite beaucoup leur utilisation actuellement d'autre part [158].

Prévention:

Le traitement préventif n'a lieu d'être que chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes. Il n'existe pas de vaccin ni d'immunoglobulines anti-CMV [145].

Deux stratégies de prévention des maladies à CMV sont possibles : l'administration systématique d'une prophylaxie antivirale ou le recours uniquement au traitement préemptif.

-Un traitement prophylactique par antiviraux (aciclovir/valaciclovir, ganciclovir/valganciclovir voire foscarnet ou cidofovir) peut être prescrit pour éviter la survenue d'une infection à CMV.

-Chez les patients à haut risque de maladies à CMV, l'autre stratégie consiste à effectuer une simple surveillance systématique de la PCR CMV sanguine. Si celle-ci devient positive ou supérieure à un seuil prédéfini (variable selon les centres), et qu'elle persiste malgré une diminution du traitement immunosuppresseur (si possible), un traitement antiviral dit anticipé ou préemptif est instauré afin d'éviter la survenue d'une maladie à CMV [158].

Dans le contexte de la transplantation d'organes, fournir un greffon de donneur séronégatif à un receveur CMV négatif (idem pour les transfusions sanguines, associé à une déleucocytation des culots globulaires) [145].

Femmes enceintes : du fait de la gravité des primo-infections à CMV chez la femme enceinte et de l'inefficacité des traitements dans la prévention de transmission à l'enfant, la prévention de l'infection par le CMV repose sur l'observance de règles d'hygiène, sur le contrôle du statut sérologique des femmes débutant un travail en crèche ou en collectivité (et discuter l'éviction en cas de négativité) et de la contre-indication de transfusions non CMV négatives [145].

14) **Herpès virus humain 6 et 7**

Famille : Herpesviridae

Genre : Roseolovirus

Espèce : *herpès virus humain 6 et 7* (HHV-6, HHV-7)

Deux variantes A et B du HHV-6 ont été reconnus. Le HHV-6 et le HHV-7 sont proches l'un de l'autre et différent notablement du HHV-8 par leurs propriétés virologiques, leur épidémiologie et leur pouvoir pathogène.

Structure :

- Génome : ADN double brin linéaire
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités :

Les trois virus infectent les lymphocytes, les lymphocytes T pour le HHV-6 et le HHV-7, les lymphocytes B pour le HHV-8 [159].

Comme tous les Herpesviridae, ces virus persistent dans l'organisme sous forme latente, avec possibilité de réactivations [160].

La particularité des HHV-6 par rapport aux autres Herpesviridae est sa capacité d'intégration chromosomique (liaison covalente entre le virus et le chromosome

des cellules humaines infectées) toutefois peu fréquente ($\approx 1\%$ des infections) [161].

Réservoir : strictement humain

Mode de transmission :

HHV-6 : L'entrée du virus dans l'organisme se fait préférentiellement par voie salivaire, mais d'autres mécanismes ont été décrits tels que la transmission par voie transplacentaire ou par des organes greffés mais également la fraction mononuclée du sang périphérique, la moelle osseuse hébergeant les virus.

HHV-7 : La transmission de l'infection se fait probablement par le biais de la salive dans laquelle le virus est souvent présent en grande quantité. Le virus est également détecté dans les cellules mononuclées du sang périphérique par amplification génique, mais la charge paraît très faible [162].

Répartition géographique : ubiquitaires de répartition mondiale [163].

Pouvoir pathogène :

L'expression clinique caractéristique de la primo-infection est l'exanthème subit (encore appelé roséole infantile ou sixième maladie), affection aigüe bénigne du très jeune enfant. Certaines primo-infections à HHV-6 sont asymptomatiques. À l'opposé, des formes cliniques plus graves de primo-infection ont été décrites mais beaucoup moins fréquemment et avec des symptomatologies diverses : encéphalite ou méningo-encéphalite, séquelles neurologiques à type d'épilepsie persistante, hépatite, gastroentérite ou colite, syndrome mononuclease, syndrome d'activation macrophagique, insuffisance médullaire. Le pouvoir pathogène du HHV-6 s'exprime de manière opportuniste chez des sujets immunodéprimés. Les sujets greffés de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques) constituent une cible privilégiée et les sidéens, conduisant à des atteintes viscérales ou systémiques qui peuvent être mortelles : encéphalite,

fièvre avec rash et cytopénie, retard de la prise de greffe, rétinite, hépatite aigue, gastro-entérite et colite, pneumopathie, voire réaction du greffon contre l'hôte ou hypothétique induction du rejet d'un organe greffé. Ces atteintes sévères concernent aussi bien des adultes que des enfants et semblent liées [164].

La primo-infection à HHV-7 a lieu entre 15 et 25 mois de vie sans symptôme ou, rarement, sous forme d'exanthème subit. La pathogénicité du HHV-7 reste à ce jour méconnue [163].

Diagnostic :

En pratique courante les examens concernant la recherche de HHV-6 et HHV-7 sont peu prescrits [160].

Le diagnostic indirect utilise une technique d'immunofluorescence indirecte ou une technique immuno-enzymatique de type ELISA, il a un intérêt uniquement lors de la primo-infection dont témoigne une séroconversion. L'isolement du virus en culture de cellules lymphocytaires est historiquement une méthode de référence. La détection des antigènes viraux par immunofluorescence ou immunohistochimie est possible. La détection des antigènes est en règle synonyme d'une infection virale active. La détection des ADN génomiques et des ARN messagers par PCR est actuellement la technique la plus accessible, la plus sensible et la plus évolutive [165].

Traitement : La réponse imprécise à la question du traitement des infections aiguës à HHV-6, alors même que l'on dispose de médicaments potentiellement efficaces, souligne la méconnaissance du pouvoir pathogène de ce virus et de son impact réel en pratique médicale [164].

La mise en route d'une stratégie thérapeutique nécessite le diagnostic d'une infection active. Le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir sont les 3 molécules disponibles actives contre les HHV-6 [161].

Prévention : La prophylaxie n'est pas disponible [166].

15) **Herpès virus humain 8**

Famille : herpesviridae

Genre : Rhadinovirus

Espèce : *Herpès virus humain 8* (HHV-8), 7 sous-types identifiés principalement corrélé à l'origine géographique des patients A, B, C, D, E, F et Z, eux même subdivisés en variants.

Structure :

- Génome : ADN bicaténaire
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : persiste dans l'organisme infecté sous forme latente.

Si le virus HHV-8 est connu comme étant responsable de la maladie de Kaposi (MK), il peut donner également, en particulier chez l'immunodéprimé, un certain nombre de pathologies hématologiques dont les principales sont la maladie de Castleman multicentrique (MCM), les lymphomes B à grandes cellules qui lui sont associés et les lymphomes primitif des séreuses (LPS) cavitaires ou extracavitaires [167].

Réservoir : est exclusivement humain.

Mode de transmission :

Les modes d'infection ne semblent pas être les mêmes dans les pays de faible endémie (< 5 %) et dans ceux de moyenne et forte endémie (> 10 %).

Dans les zones de forte endémie, la transmission virale semble se faire principalement de la mère à l'enfant et entre enfants notamment salivaire. La transmission hétérosexuelle y semble faible.

En zone de faible endémie (États-Unis, Europe du Nord), la transmission du virus, qui a lieu surtout dans les populations d'homosexuels masculins, se fait durant les contacts sexuels. Dans tous les cas, le rôle de la salive comme réservoir de virus semble important [168].

Répartition géographique : La distribution géographique du HHV8 est non ubiquitaire. sa séroprévalence globale varie de moins de 5 % dans la plupart des pays occidentaux (États-Unis, Europe du Nord) et en Asie du Sud-Est, à plus de 50 % en Afrique de l'Est et en Afrique centrale, et est de l'ordre de 10 à 20 % dans les pays du bassin méditerranéen (Italie, Grèce), en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest .On peut estimer qu'il existe plusieurs centaines de millions de personnes infectées par ce virus dans le monde, dont au moins 150 millions en Afrique intertropicale [168].

Pouvoir pathogène :

➤ La maladie de Kaposi

L'HHV-8 est considéré comme l'agent étiologique de toutes les formes de la maladie de Kaposi (classique, endémique, post-transplant et épidémique ou associée au VIH) qui est un processus prolifératif mésenchymateux concernant les cellules des systèmes sanguin et lymphatique, induit par des facteurs de croissance viraux, notamment l'interleukine 6 de l'herpès virus humain type 8 (HHV8).Se manifeste par des atteintes cutanées ,muqueuses ,ganglionnaire et viscérales qui fait toute la gravité de la maladie en particulier l'atteinte pulmonaire [169].

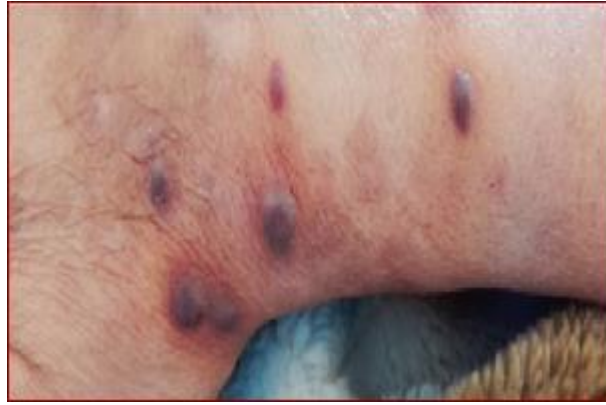


Figure26 : lésion de la maladie de kaposi [170].

➤ Lymphome primitif des séreuses

C'est une prolifération néoplasique de cellules lymphoïdes B se développant principalement au niveau des séreuses péricardique, péritonéale et pleurale, en général sans masse tumorale associée. Il survient dans la majorité des cas dans le cadre d'une infection par le VIH, mais des cas sporadiques ont été décrits chez des patients âgés non infectés par le VIH et provenant de zones d'endémie virale HHV-8, ainsi que chez des patients greffés [171].

➤ La maladie de Castleman multicentrique

Elle survient le plus souvent chez les sujets immunodéprimés, en particulier les sujets HIV+ ayant des taux de CD4, chez qui elle est toujours associée à l'HHV-8. Chez le sujet non immunodéprimé, l'HHV-8 n'est mis en évidence que dans 50 % des cas. Ces patients présentent un tableau clinique souvent plus inquiétant s'ils sont immunodéprimés, associant un syndrome tumoral lymphoïde, des accès fébriles et une altération de l'état général pouvant évoluer vers une défaillance multiviscérale. L'examen clinique retrouve des adénopathies et une splénomégalie quasi constante. Les anomalies biologiques sont nombreuses avec très souvent une pancytopénie, un syndrome inflammatoire, une hypergammaglobulinémie polyclonale. Environ 30 % des patients présentent des

signes d'auto-immunité (test de Coombs positif, anticorps anticardiolipides et antiphospholipides). L'évolution vers un syndrome d'activation macrophagique est fréquente. L'examen anatomopathologique d'un ganglion permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic [167].

Diagnostic : les demandes d'examen sont rares en pratique courante : utilisés pour le diagnostic précoce d'une maladie de kaposi, et éventuellement dans le bilan pré greffe. HHV-8 est de culture difficile. la technique PCR, permettant la détection et la quantification d'ADN de HHV-8, est la plus utilisée.

Il existe des tests sérologiques permettant la recherche d'anticorps anti HHV-8 par immunofluorescence indirecte. Des tests ELISA sont à l'étude [172].

Traitement : Concernant la MK classique ou endémique, il consiste en cas de lésion unique ou focalisée principalement en des traitements locaux (excision chirurgicale, cryothérapie, radiothérapie ou chimiothérapie intralésionnelle). Dans les formes les plus graves, une combinaison de ces différents moyens ou une chimiothérapie est envisagée. Dans le cadre de la MK épidémique, la régression des lésions repose avant tout sur une thérapeutique antirétrovirale (HAART) adaptée et bien suivie. La doxorubicine liposomale est aussi utilisée en complément. Une modification du traitement immunosuppresseur est discutée, en ce qui concerne les MK post-transplants. Le pronostic du LPS reste très sévère, malgré la chimiothérapie, avec une médiane de survie de l'ordre de moins d'un an. Les traitements de la MCM, (monochimiothérapie, interféron.), sont peu satisfaisants, mais récemment l'administration d'anticorps anti-CD20 semble induire des rémissions prolongées. Enfin, il n'y a pas à ce jour de thérapeutique anti-herpétique préconisée, en routine, dans les cancers liés à l'HHV-8, malgré le fait que de nombreuses molécules aient une action sur le virus in vitro [171].

Prévention :

À l'heure actuelle, il n'y a aucun vaccin qui prévient l'infection au HHV-8 [173].

La prophylaxie passe par des méthodes simples : Le respect des règles d'hygiène basiques, L'utilisation du préservatif et surtout de la digue dentaire est indispensable, Le dépistage pour détecter les porteurs asymptomatiques a son importance. également par le dépistage du VIH et, le cas échéant, par la prise d'un traitement antirétroviral pour que le système immunitaire reste compétent et puisse lutter contre le HHV-8 [174].

16) Virus d l'hépatite A

Famille : Picornaviridae

Genre : Hepatovirus

Espèce: *virus de l'Hépatite A* (VHA)

Structure :

- Génome : ARN positif, simple brin, linéaire
- Capside : Icosaédrique
- Nu

Particularités : L'évolution peut être bénigne ou grave. La fréquence des hépatites fulminantes augmente avec l'âge.

L'immunité est déterminée par les anticorps anti-VHA de type IgG détectables tout au long de la vie et protecteurs vis-à-vis de l'ensemble des souches circulantes [175].

Réservoir : Humain. Surtout les enfants porteurs asymptomatiques

Mode de transmission : voie entérale principalement(voie féco-orale) et par contamination des aliments par les matières fécales infectées [176].

Répartition géographique : cosmopolite

Pouvoir pathogène : La forme ictérique commune de l'hépatite virale aiguë représente plus de la moitié des formes symptomatiques. Après une phase d'incubation d'une durée moyenne de 30 jours (7 à 45 jours), apparaît une phase prodromique (syndrome préictérique) caractérisée par un syndrome pseudo grippal et des troubles digestifs (50 % des cas). Puis la phase d'état est définie cliniquement par l'ictère et biologiquement par la cytolyse hépatique sans qu'il y ait de corrélation entre le niveau des (ALAT) et la sévérité de la maladie. Au bout de 1 à 2 semaines, l'ictère disparaît et l'évolution est favorable en 2 à 3 mois à l'exception de la persistance d'une asthénie.

Rappelons que l'hépatite A n'évolue jamais vers la chronicité.

Quant à l'activité des aminotransférases, elle se normalise en 6 à 8 semaines.

Parmi les autres formes cliniques, le risque d'hépatites fulminantes augmente avec l'âge pour atteindre 1 %. Les formes cholestatiques, d'une durée le plus souvent supérieure à 2 mois, ont une évolution toujours favorable.

Quant aux manifestations extra hépatiques, plus fréquentes chez l'adulte (manifestations neurologiques, thrombocytopénie essentielle, cryoglobulinémie asymptomatique), elles restent exceptionnelles [175].

Complications :- Hépatite fulminante (moins de 1%) ; - Taux de létalité est de 0 – 0,3% : Ce taux augmente avec l'âge [177].

L'hépatite A donne parfois lieu à des rechutes. La personne tout juste guérie tombe à nouveau malade et présente un nouvel épisode aigu, qui aboutira néanmoins à une guérison [177].

Diagnostic : [178].

-Diagnostic indirect : le diagnostic d'hépatite A aiguë est basé sur la sérologie par le dosage des anticorps de type IgM (persistent 8 à 12 semaines après l'infection), la mise en évidence des IgG traduit une exposition ancienne au VHA .

-Diagnostic direct : Détection des antigènes (ELISA) ou du génome (PCR). Mais en pratique courante cette recherche est sans intérêt [178].

Traitement : [179].

Traitement est symptomatique

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'infection par le virus de l'hépatite A. Cette infection a le plus souvent une évolution spontanément favorable et ne nécessite pas d'hospitalisation.

L'hépatite A sévère ou fulminante peut évoluer vers l'insuffisance hépatique terminale et la transplantation hépatique est la seule option. Les résultats post-transplantation sont excellents [179].

Prévention :

On peut réduire la propagation de l'hépatite A par les moyens suivants:

- L'approvisionnement suffisant en eau potable;
- l'élimination des eaux usées de manière adaptée dans les communautés;
- l'application de pratiques d'hygiène personnelle, notamment le lavage régulier des mains avant les repas et après un passage aux toilettes.

Et la vaccination :Il existe un vaccin vivant atténué bien toléré et très efficace [177].

17) **Virus de l'hépatite B**

Famille : hepadnavirus.

Genre : Orthohepadnavirus

Espèce : *virus de l'Hépatite B* (VHB)

Structure :

- Génome : ADN circulaire, partiellement double brin
- Capside : icosaédrique porte l'Ag Hbc et l'Ag Hbe
- Enveloppe : contient l'Ag Hbs et lipides

Particularités : Il est responsable d'hépatites aiguës et peut induire, dans 5 % à 10 % des cas, une infection virale persistante chez l'adulte, susceptible d'aboutir à une cirrhose et à un carcinome hépatocellulaire (CHC) [180].

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB comporte 3 phases :

1°) phase de multiplication active durant une ou plusieurs années avec forte multiplication virale et réponse immunitaire insuffisante

2 °) phase de séroconversion où la réponse immunitaire est importante et où la multiplication virale est ralentie et la destruction hépatocytaire est plus marquée

3°) phase de multiplication virale arrêtée avec intégration du génome .Des périodes de réactivation sont toujours possibles. L'inactivation spontanée est possible dans 5 à 10 % des cas. Le pronostic de l'hépatite chronique est sérieux : développement de la cirrhose dans la majorité des cas dans un délai de 10 à 40 ans et du carcinome hépatocellulaire dans 20 % des cas de cirrhose [181].

Réservoir : l'homme porteur de virus de façon aigue ou chronique le virus est présent en quantité élevée dans le sang, il est également trouvé dans les liquides et les sécrétions (urines, sueur, LCR , sperme ,salive ,sécrétions vaginales ,larmes ,lait) mais en quantité très faible [182].

Mode de transmission : voies sanguine, sexuelle et maternofoétale, horizontale lors de contacts proches [183].

Répartition géographique :

- une zone de faible endémie où la prévalence de l'AgHBs est inférieure à 2 % (Australie, Amérique du Nord, Europe de l'Ouest) ;

- une zone de moyenne endémie avec une prévalence comprise entre 2 % et 7 % (Europe de l'Est, Russie, pays méditerranéens et Proche-Orient) ;

- une zone de forte endémie avec une prévalence de l'AgHBs supérieure à 7 % et pouvant atteindre jusqu'à 20 % (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-est, Chine, certains pays d'Europe de l'Est) [180].

Pouvoir pathogène :

L'infection aiguë n'est symptomatique que dans 10 % des cas , après une incubation de 50 à 120 jours elle se manifeste par une asthénie , ictère inconstant succédant parfois à une phase prodromique associant fièvre , dyspepsie , arthralgies. la durée de l'hépatite b aiguë est d'environ 2 à 6 semaines , souvent suivie d'une asthénie prolongée [184].

Chez l'adulte, une infection par le VHB débouche sur une hépatite chronique dans moins de 5% des cas, tandis que chez les nourrissons et les jeunes enfants, elle provoque l'apparition d'une forme chronique de la maladie chez 95% des sujets [185].

Diagnostic : Le diagnostic virologique de l'infection par le VHB est à la fois direct (détection d'antigènes et de génome viral) et indirect (détection d'anticorps dirigés contre des protéines virales). Ces paramètres permettent de définir le stade de l'infection par le VHB.

- Une infection aiguë par le VHB est caractérisée par la présence de l'antigène HBs et de l'immunoglobuline M (IgM), constituée d'anticorps dirigés contre l'antigène de cœur, HBc. Au cours de la phase initiale de l'infection, les malades sont également séropositifs pour l'antigène e de l'hépatite B (HBe). Cet antigène est habituellement un marqueur de l'intensité de la réplication du virus. Sa présence indique que le sang et les liquides corporels de l'individu infecté sont fortement infectieux.
- Une infection chronique est caractérisée par la persistance de l'antigène HBs pendant au moins 6 mois (avec ou sans présence concomitante de l'antigène HBe). La persistance de Ag HBs est le principal marqueur de risque pour l'apparition d'une maladie hépatique chronique et d'un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) à un stade ultérieur de la vie [185].

Traitement : Il n'existe pas de traitement spécifique contre l'hépatite B aiguë. Par conséquent, les soins visent à préserver le confort du malade et un équilibre nutritionnel adéquat, notamment par un remplacement des pertes liquidiennes dues aux vomissements et aux diarrhées. Il importe d'éviter toute médication inutile. Il ne faut pas administrer d'acétaminophène, de paracétamol et de médicaments antiémétiques.

Seule une proportion limitée des personnes porteuses d'une hépatite B chronique (estimée à une valeur entre 10 et 40% selon le contexte et les critères fixés pour bénéficier du traitement), devra être traitée.

L'OMS préconise l'utilisation de traitements par voie orale – à base de ténofovir ou d'entécavir – agents médicamenteux les plus puissants pour éliminer le virus de l'hépatite B. Par comparaison avec d'autres médicaments, la mise en œuvre de ces agents entraîne rarement une pharmacorésistance. Ils sont faciles à prendre (une pilule par jour) et provoquent peu d'effets secondaires, de sorte qu'ils n'imposent qu'une surveillance limitée [185].

Le traitement actuel de l'hépatite chronique B repose sur d'une part l'interféron alpha et d'autre part sur les analogues nucléosidiques (lamivudine, entécavir et telbivudine) et nucléotidiques (adéfovir dipivoxil). Ces traitements permettent d'obtenir chez la plupart des patients une virosuppression efficace qui est associée à une amélioration des lésions histologiques et à une diminution significative de la morbidité et de la mortalité. Cependant l'élimination du virus est rarement obtenue. Les traitements par analogues, nécessitent un traitement prolongé dont l'efficacité est limitée par la sélection de mutations de résistance [186].

les interférons utilisés sont les interférons 2a et 2b (IFN), l'interféron pégylé 2a (IFN-PEG 2a) [187].

Prévention : repose sur la vaccination (vaccin recombinant) associée à des immunoglobulines anti-HBs spécifiques en cas d'exposition récente: Chez tout nouveau-né de mère AgHBs-positif ; En cas de contamination accidentelle d'un sujet non vacciné par du sang ou des produits sanguins positifs pour l'AgHBs ; Après transplantation hépatique chez un sujet porteur du VHB, afin de prévenir la réinfection du greffon en neutralisant les particules virales circulantes.

La prévention repose également sur des mesures générales : Non partage des objets personnels entrant en contact avec le sang ; Connaissance et promotion de l'usage du préservatif ; Respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors des actes médicaux invasifs[188].

18) **Virus de l'hépatite C**

Famille : Flaviviridae

Genre : Hepacivirus

Espèce : *Virus de l'hépatite C* (VHC)

Structure :

- Génome : ARN monocaténaire linéaire de polarité positive.
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : La grande variabilité génétique de ce virus explique en partie cette persistance virale. Le genre hepacivirus est constitué de six génotypes différents (de 1 à 6), eux-mêmes subdivisés en plusieurs sous-types (identifiés par les lettres, a, b, c, etc.) [189].

Réservoir : malades atteints d'hépatite aigue ou chronique ou des porteurs asymptomatiques.

Mode de transmission : parentéral (groupes à risque : les toxicomanes, transfusés et hémodialysés), La transmission sexuelle est très faible, variant de 0% à 5 % et dépend essentiellement des pratiques sexuelles et plus particulièrement du risque de saignement pendant un rapport. La transmission maternofoétale dépend de la charge virale VHC, si elle est élevée le risque est estimé inférieur à 5 %.[189].

Répartition géographique : présent sur tous les continents. On distingue trois zones de prévalence :

- les zones de basse prévalence (inférieure à 0,5 %) : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse ;
- les zones intermédiaires (environ 1 %) : Europe, États-Unis ;
- les zones de haute prévalence (supérieure à 2 %) : Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique du Sud [189].

Pouvoir pathogène : L'hépatite C aiguë est asymptomatique dans 80 % des cas, Elle se manifeste aussi par des symptômes non spécifiques (la fatigue, l'anorexie, des nausées, une douleur à l'hypocondre droit ou des malaises, rarement d'ictère). Ici l'hépatite fulminante est rare. Environ 75 % des personnes infectées développeront une infection chronique du foie qui est généralement asymptomatique mais peut aussi se manifester par de la fatigue persistante ou intermittente ou un malaise général. Le risque de développer une infection chronique est plus grand (80 %) si l'infection s'est produite durant la période périnatale. 5 à 20 % des cas, l'hépatite C chronique peut entraîner une cirrhose, une insuffisance hépatique ou un cancer primaire du foie. Ces complications surviennent après plus de 20 ans d'évolution de la maladie et sont rares chez l'enfant [190].

Diagnostic : est basé sur la recherche des anticorps anti-VHC par 2 tests ELISA différents confirmée par PCR à la recherche d'ARN viral et quant à l'utilisation

de la quantification de l'ARN du VHC par biologie moléculaire et le génotypage se limitent essentiellement au bilan pré thérapeutique afin de déterminer le schéma thérapeutique à adopter [191].

Traitement :

Depuis 2014, la mise à disposition de nouveaux AAD (antiviraux à action direct) pangénotypiques, actifs sur tous les génotypes sont au nombre de 13 molécules réparties en classes : les inhibiteurs de protéase NS3/4A, les inhibiteurs de la protéine NS5A, les inhibiteurs de la polymérase NS5B

Des associations fixes d'AAD sont disponibles : elles regroupent un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC (lédipasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir), importante dans la réplication de l'acide ribonucléique (ARN) et l'assemblage des virions du virus, avec un inhibiteur de la polymérase NS5B (sofosbuvir) et/ou un inhibiteur de la protéase NS3A/4A (grazoprévir, glécaprévir, voxilaprévir) essentielle pour la réplication virale.

La ribavirine n'est plus utilisée que chez les patients présentant une cirrhose.

deux stratégies équivalentes sont recommandées en première intention : Epclusa® (sofosbuvir + velpatasvir) pendant douze semaines ou Maviret® (glécaprévir + pibrentasvir) pendant huit semaines, avec une efficacité équivalente, proche de 100 % [192].

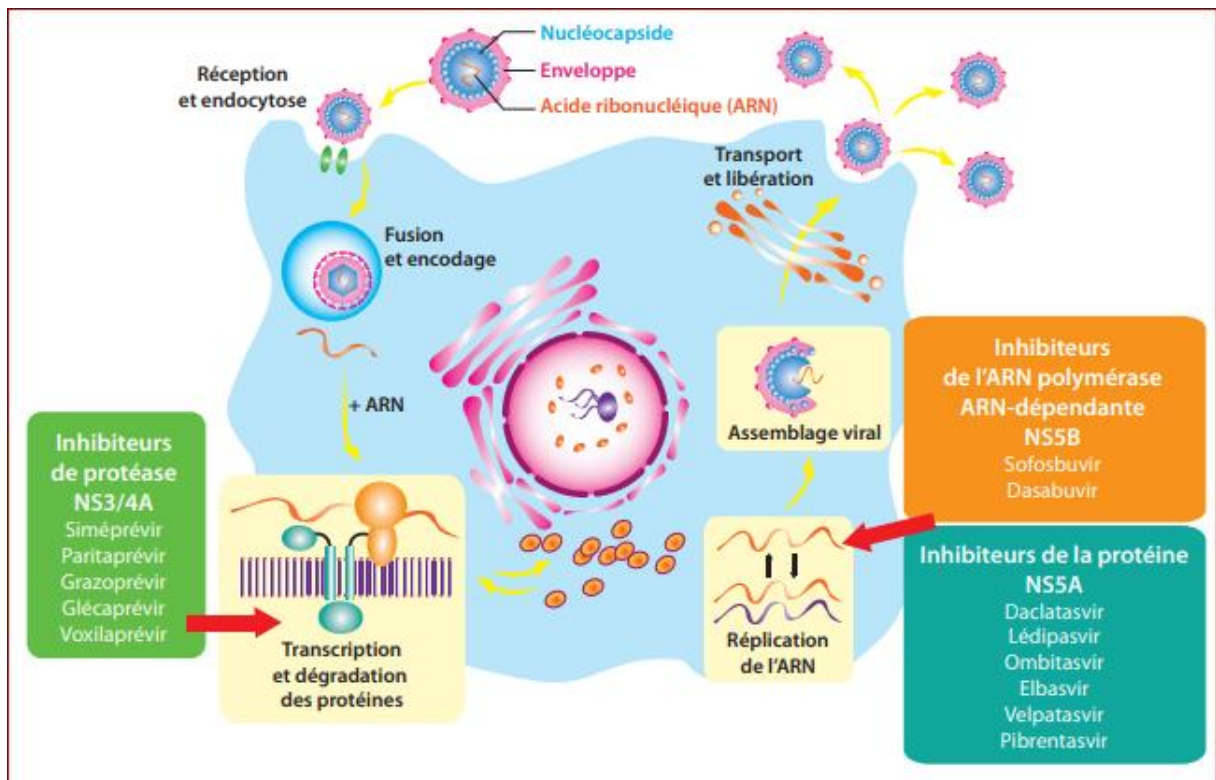


Figure 27 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite C et cibles thérapeutiques potentielles [192].

Prévention :

- Prévention primaire

Il n'existe pas de vaccin efficace contre l'hépatite C, c'est pourquoi la prévention de l'infection par le VHC passe par la réduction du risque d'exposition à ce virus dans les établissements de soins et parmi les populations exposées à un risque accru, comme les consommateurs de drogues injectables et les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes.

Exemple d'interventions de prévention primaires préconisées par l'OMS:

- Pratique sans risque et appropriée des injections participant aux soins de santé;
- L'élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets;

- La proposition aux personnes qui s'injectent des drogues de dispositifs complets et notamment de matériel d'injection stérile visant à réduire les effets nocifs de ces injections, et de traitements efficaces contre la dépendance;
- Le dépistage des dons de sang pour les hépatites C et B (ainsi que pour le VIH et la syphilis);
- La formation du personnel de santé;
- La prévention des expositions sanguines lors des rapports sexuels;
- L'hygiène des mains, y compris la préparation des mains avant un acte chirurgical, le lavage des mains et l'utilisation de gants;
- La promotion de l'utilisation systématique et correcte des préservatifs.

- Prévention secondaire

S'agissant des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande de:

- Les informer des possibilités de soins et de traitement et de les conseiller;
- Les vacciner contre les hépatites A et B pour prévenir une co-infections par les virus correspondants et protéger leur foie;
- Les prendre en charge médicalement à un stade précoce et de manière appropriée, notamment par un traitement antiviral le cas échéant; et
- les soumettre à un suivi régulier pour diagnostiquer précocement une éventuelle maladie hépatique chronique [193].

19) **Virus de l'hépatite D**

Espèce : *virus de l'hépatite D* (VHD) est composé d'un ARN et d'un antigène delta, fixé au génome du virus.

Structure :

- Génome : petit ARN circulaire simple brin de polarité négative
- Capside : n'a pas de capside (est le seul viroïde humain)

- Enveloppe : dérivée du virus B (virus défectif)

Particularités : Une infection à virus delta, ne peut être envisagée qu'en cas de positivité de l'antigène HBs (Ag HBs), qu'il s'agisse d'une co-infection (infection simultanée par le VHB et le VHD) ou d'une surinfection (rencontre du VHD chez un porteur chronique du VHB). Ainsi, la réplication de son génome est autonome sans intervention du VHB, mais le virus a besoin de l'antigène HBs pour s'envelopper [194].

Réservoir : Humain (toxicomane)

Mode de transmission : Les modes de contamination du VHD sont comparables à ceux du VHB : surtout parentéraux (usage de drogues intraveineux) en Europe ou aux Etats-Unis, mais aussi sexuels (notamment chez les homosexuels masculins), materno-foetaux (vertical ou horizontal par surinfection périnatale d'un nouveau-né porteur de l'antigène HBs) ou sporadique dans les zones d'endémie [195].

Répartition géographique : distribution mondiale non uniforme. Les zones de haute prévalence incluent : le bassin méditerranéen, l'Asie centrale, l'Europe de l'Est, l'Afrique de l'Ouest, l'Amazonie, certaines îles du Pacifique [194].

Pouvoir pathogène : L'expression clinique, hépatite aiguë ou hépatite chronique, est variable mais habituellement plus sévère que lors des autres hépatites virales. VHD utilise l'enveloppe de VHB pour sa propagation. Une co-infection : primo-infection simultanée par les deux virus VHB et VHD, avec une augmentation de la fréquence des hépatites fulminantes (2 % à 10 %) et une guérison possible dans 60 à 80 % des cas; une surinfection : primo-infection par le VHD chez un sujet porteur chronique de l'antigène HBs. Cette surinfection entraîne une hépatite fulminante dans 15 à 20 % des cas, ou aboutit à une hépatite chronique dans 60 à 90 % des cas. Ceci accélère souvent la progression de l'hépatite vers la cirrhose [194].

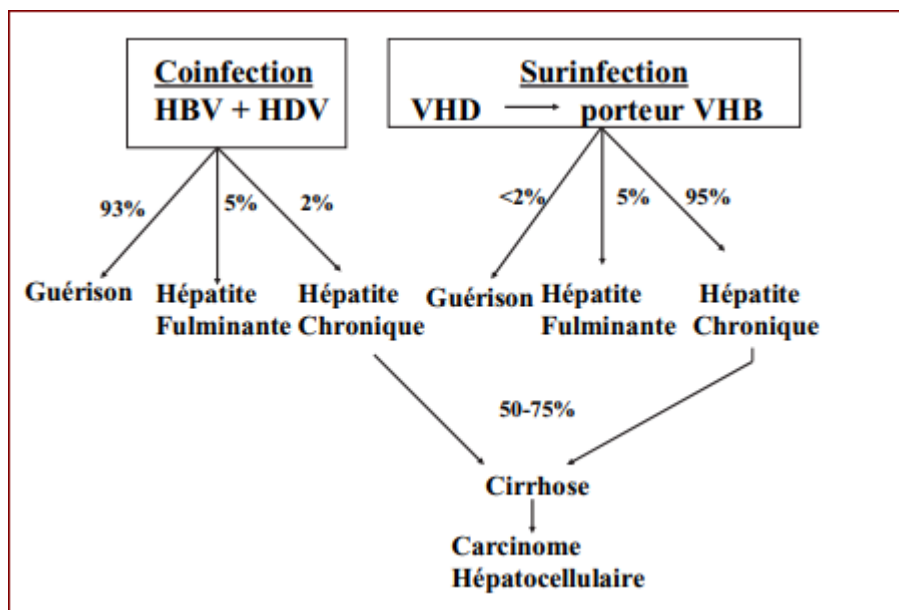


Figure 28 : Histoire naturelle de l'hépatite delta au cours de co-infections ou de surinfections [195].

Diagnostic : Le diagnostic se fait par la mise en évidence dans le sérum d'anticorps anti-VHD et la présence d'une charge virale positive [196].

Traitement : Le traitement n'est pas spécifique du virus de l'hépatite D. L'interféron pégylé est le traitement de référence, d'une durée minimale de 48 semaines [197].

Prévention : Les modes de transmission de l'hépatite delta sont les mêmes que ceux de l'hépatite B hormis la transmission périnatale. L'infection VHD ne pouvant s'installer sans infection VHB, la prévention passe aussi par la limitation de l'infection par ce dernier chez des patients naïfs. Les mesures de réduction de risque de transmission périnatale, lors des procédures médicales et dans le cadre d'usage de drogue ou de contact sexuel sont donc efficaces pour limiter la transmission des deux virus. L'utilisation de la vaccination contre le VHB, tant chez les enfants que chez les adultes est le meilleur moyen de limiter la diffusion du VHD et de permettre la diminution de la prévalence. Celle-ci doit être proposée à toutes les personnes ayant un contact proche avec des patients infectés par le VHB ou le VHD. Chez les porteurs chroniques du VHB aucune mesure d'immunoprophylaxie n'est actuellement disponible pour prévenir la surinfection

par VHD. Ainsi, la limitation du risque de transmission de VHD chez ces patients est restreinte aux mesures générales et de santé publique [196].

20) **Virus de l'hépatite E**

Famille : Hepeviridae

Genre : Hepevirus

Espèce : *virus de l'hépatite E* (VHE)

Structure :

- Génome : ARN simple brin, de polarité positive
- Capside : icosaédrique
- Nu

Particularités : Un passage à la chronicité de l'hépatite E, avec évolution fibrosante hépatique jusqu'à la cirrhose, est décrit chez l'immunodéprimé (transplanté, porteur d'hémopathie chronique ou infection par le VIH). Quatre génotypes du VHE sont identifiés [198].

Réservoir : le seul virus hépato-trope possédant un réservoir animal. Alors que les souches de génotype 1 et 2 sont exclusivement humaines, les génotypes 3 et 4 sont retrouvés chez l'homme et l'animal. Le porc serait le réservoir principal et l'homme n'est qu'un hôte accidentel. Néanmoins, le porc n'est pas le seul animal à être infecté par le VHE puisque des séquences virales ont été isolées chez les sangliers, les cerfs et les rats [199].

Mode de transmission : entérique, par voie hydrique dans les pays à ressources limitées alors que, dans les pays industrialisés, la transmission est principalement zoonotique, via la consommation de viandes de porc insuffisamment cuites ou par contact direct avec les animaux infectés.

D'autres voies de transmission ont été identifiées mais semblent responsables d'un nombre de cas cliniques bien plus faibles. Parmi ces voix, figurent: Les transfusions sanguines, Transmission féco-orale interhumaine, , Transmission materno-fœtale, Transmission parentérale, Transmission nosocomiale[200].

Répartition géographique : présent dans le monde entier. Le génotype 1 est retrouvé dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique. Le génotype 2 est retrouvé au Mexique et dans certains pays d'Afrique, Le génotype 3 présente une répartition mondiale tandis que le génotype 4 inclut des souches isolées en Asie, particulièrement en Chine [201].

Pouvoir pathogène :

Les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques sont probablement fréquentes, sous-estimées dans plus de la moitié des cas. Les formes symptomatiques ressemblent beaucoup à celles de l'hépatite A. Après une incubation de 15 à 50 jours, les prodromes associent de façon inconstante une asthénie fébrile et des troubles digestifs pendant trois à sept jours. Le syndrome ictérique ne diffère pas de ceux que l'on observe dans les autres hépatites virales et régresse au bout d'une à deux semaines. Les manifestations extra-hépatiques et les rechutes sont exceptionnelles.

Les formes fulminantes (insuffisance hépatique aiguë) sont plus nombreuses que dans l'hépatite A. Le taux de mortalité est de 0,5 à 4 % chez les adultes soit dix fois supérieur à celui de l'hépatite A. Il atteint même 20 à 25 % chez la femme enceinte avec un taux de mortalité nettement plus important, en particulier au cours du dernier trimestre [199].

Des cas d'infection chronique par le virus de l'hépatite E ont été signalés chez des personnes immunodéprimées, en particulier des bénéficiaires d'une greffe d'organe ou des personnes placées sous médicaments immunosuppresseurs, le virus responsable appartenant au génotype 3 ou 4. Ces cas restent très rares [201].

Diagnostic : Le diagnostic est difficile malgré l'existence de test ELISA permettant, dans des laboratoires hautement spécialisés, la mise en évidence d'anticorps neutralisants anti-VHE de type IgM. L'absence d'IgM anti-VHA permet d'évoquer le rôle du VHE au cours d'une hépatite aiguë probablement contractée par voie orale [202].

Chez l'immunodéprimé, la recherche de l'ARN du VHE dans le sang ou les selles est indispensable [200].

Traitement : Il n'y a pas de traitement pour l'hépatite E aiguë qui guérit seule dans la très grande majorité des cas ou à l'aide d'un traitement symptomatique.

En cas d'infection chronique des patients immunodéprimés, la première mesure est de réduire cette immunosuppression. C'est le plus souvent possible chez les patients transplantés en diminuant les traitements anti-rejet. Cela permet la guérison dans un tiers des cas.

Dans le cas contraire, l'administration de ribavirine en monothérapie pendant 3 mois est actuellement le traitement de choix. L'interféron-alpha est également utilisé dans les formes chroniques [203].

L'hospitalisation n'est habituellement pas requise. Le plus important est d'éviter toute médication inutile. Il ne faut pas donner d'acétaminophène ou de paracétamol ou encore d'antiémétiques.

Néanmoins, l'hospitalisation est obligatoire pour les personnes atteintes d'une hépatite fulminante et devra être envisagée pour les femmes enceintes symptomatiques [201].

Prévention : La prévention est l'approche la plus efficace pour lutter contre la maladie.

Au niveau collectif, il est possible de réduire la transmission du VHE et de l'hépatite E maladie:

- En respectant les critères de qualité pour les approvisionnements en eau publics;
- En mettant en place des réseaux appropriés d'élimination des matières fécales humaines.

Au niveau individuel, il est possible de réduire le risque d'infection:

- En appliquant systématiquement des pratiques d'hygiène;
- En évitant de consommer de l'eau ou de la glace dont la pureté n'est pas connue.

En 2011, un vaccin sous-unitaire recombinant, destiné à prévenir l'infection par le VHE, a été homologué en Chine mais n'a pas encore été approuvé dans d'autres pays [201].

21) **Rotavirus**

Famille : Reoviridae

Genre : Rotavirus

Espèce : rotavirus humains A, B, et C. le groupe A est responsable de la grande majorité des gastroentérites chez l'homme.

Structure :

- Génome : 11 segments d'ARN double brin
- Capside : icosaédrique
- Nus

Particularités : Les rotavirus sont la première cause de gastro-entérites graves chez les nourrissons et les jeunes enfants dans le monde [204].

Les souches varient selon les pays ou les régions biogéographiques.

Le rotavirus confère une immunité qui n'empêche pas la réinfection.

Très grande résistance survie plusieurs semaines sur les surfaces inertes.

Très grande variabilité génétique du fait du génome segmenté à l'origine de nombreux réassortiments [205].

On rencontre des gastro-entérites à Rotavirus lors d'épidémies hivernales, mais il existe également des cas sporadiques tout au long de l'année [206].

Réservoir : humain.

Mode de transmission : féco-orale interhumaine, directe ou indirecte. par les mains ou indirecte par les surfaces et objets contaminés par des fèces ou des vomissures [207].

Répartition géographique : omniprésents dans le monde

Pouvoir pathogène : Cliniquement la gastro-entérite à rotavirus après une période d'incubation courte inférieure à 48h, peut se manifester sous forme de diarrhées sévères, accompagnées de vomissements, de fièvre et de déshydratations qui doivent être traitées en urgence, dure de 3 à 8 jours [208].

Diagnostic : la détection des rota virus se fait à partir d'un prélèvement de selles, La technique de référence consiste à rechercher les particules virales en microscopie électronique mais n'est pas utilisée en pratique routinière de laboratoire (Le principal avantage de la microscopie électronique est de pouvoir détecter tous les rotavirus humains (A, B et C), sans toutefois pouvoir les différencier [207].

La détection d'antigènes dans les selles par ELISA ou d'agglutination, seuls les rotavirus groupe A sont détectés par ces techniques [205].

Les techniques de biologie moléculaire sont utilisées essentiellement en épidémiologie, la technique d'amplification génique par transcription inverse ou RT-PCR est de loin la plus utilisée.

Le diagnostic sérologique par recherche d'anticorps n'est pas utilisé. utiles essentiellement en recherche [207].

Traitement : Hydratation et remplacement électrolytique au besoin. Les solutions de réhydratation orales sont habituellement suffisantes. Dans les cas très graves, on doit utiliser l'hydratation parentérale [209].

Prévention: la prévention repose sur l'observation des règles d'hygiène générales (Le lavage soigneux et systématique des mains. La désinfection des objets et des surfaces souillés ou manipulés doit également être systématique compte-tenu de la résistance de rotavirus sur toutes sortes de surface) et alimentaires [209].

Le rotavirus confère une immunité qui n'empêche pas la réinfection

Les vaccins actuellement disponibles confèrent une bonne protection vis-à-vis des formes sévères de gastroentérite aiguë chez le nourrisson :Rotarix® et RotaTeq®

L'efficacité d'un vaccin dépendrait de sa capacité à stimuler la production intestinale d'immunoglobuline A(IgA) neutralisants médiée par une infection locale due à une préparation vaccinale de rotavirus. Afin de limiter le risque connu d'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson de 3-4 à 9 mois, la vaccination doit, idéalement, avoir débuté avant l'âge de 2 mois avec deux rappels à 4 et 6 mois [207].

22) **Virus de la rubéole**

Famille : Togaviridae

Genre : rubivirus

Espèce : *Rubella virus*

Structure :

- Génome : ARN de polarité positive
- Capside : icosaédrique
- Enveloppé

Particularités : La rougeole et la rubéole sont 2 maladies à déclaration obligatoire [210].

Il n'y a pas de norme en matière de titre d'anticorps rubéoliques [211].

La rubéole est une maladie endémique qui survient toute l'année avec toutefois une prédominance pour la fin de l'hiver et pour le printemps dans les zones tempérées. On observe des pics épidémiques tous les 5 à 9 ans [212].

Réservoir : strictement humain, chez qui le virus est présent dans le pharynx 10 jours avant l'éruption et 15 jours après, y compris en cas de forme asymptomatique, et surtout chez le nouveau-né atteint de forme congénitale car il excrète du virus pendant plusieurs mois [213].

Mode de transmission : s'effectue par voie aérienne et en cas de grossesse, par voie transplacentaire [213].

Pouvoir pathogène :

-Primo infection : La rubéole se manifeste par de petites taches roses sur la peau, adénopathies cervicales, parfois une conjonctivite et peut aussi générer des arthralgies. Cependant, la rubéole passe souvent inaperçue et la personne infectée contamine son entourage en toute innocence. Or, c'est une maladie redoutable pour les femmes enceintes non immunisées, particulièrement durant le premier trimestre de grossesse, car le virus peut infecter le bébé, et dans plus de 70 % des cas, occasionner des malformations graves (malformation cardiaque, cécité, surdité, retard mental, etc.), voire mortelles, et des fausses couches [210].

-Infection congénitale : L'atteinte au cours de l'embryogenèse se traduit par des malformations touchant le cœur (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire), l'oreille interne (surdité uni-ou bilatérale), l'œil (cataracte, rétinopathie, microphthalmie) et le système nerveux central. La fœtopathie se caractérise essentiellement par un retard décroissance intra-utérin [214].

-Réinfection : La réinfection rubéolique est localisée. après inhalation du virus, l'infection se limite à la porte d'entrée respiratoire, aux voies respiratoires, sans donner de virémie, donc sans éruption et surtout sans risque de rubéole congénitale [211].



Figure 29: Eruption de la rubéole [213].

Diagnostic : Il faut bien admettre que le diagnostic de la rubéole n'est pas clinique. C'est un diagnostic de laboratoire. De ce fait devant toute éruption maculopapuleuse ou purpurique, survenant chez une femme enceinte ou dans son entourage, la rubéole est suspectée, et impose un diagnostic au laboratoire [211].

Le diagnostic de la rubéole est principalement réalisé chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né.

-Diagnostic de l'infection maternelle Le diagnostic d'une infection rubéoleuse repose essentiellement sur la sérologie, c'est-à-dire sur la détection des IgG et des IgM spécifiques. Les signes cliniques sont, en effet, inconstamment présents et peu spécifiques. Par ailleurs, la rubéole étant devenue une infection très rare en

France, peu de cliniciens pensent à cette infection lorsqu'ils observent une éruption. Cette situation peut avoir des conséquences dramatiques chez la femme enceinte.

-Diagnostic de l'infection congénitale Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale repose soit sur la mise en évidence des IgM rubéoleuses dans le sang fœtal, soit sur la mise en évidence du génome viral par RT-PCR dans le liquide amniotique [215].

La mesure de l'avidité des IgG confirme ou exclut une primo-infection rubéolique récente, Une faible avidité correspond généralement à une primo-infection récente, une forte avidité permet d'exclure une primo-infection récente. L'indice d'avidité est fonction de l'ancienneté de l'infection [214].

L'hémogramme peut montrer une leucopénie, une lymphocytose et une plasmocytose [213].

Traitement : Le traitement de l'infection aigue au virus de la rubéole est symptomatique. Le pronostic chez les femmes enceintes infectées est généralement excellent [216].

Prévention : est basé sur la vaccination

Isolés ou utilisés au sein de combinaisons vaccinales, les vaccins rubéoleux sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les vaccins contre la rubéole actuellement disponibles peuvent être commercialisés soit sous forme de vaccins monovalents, soit en combinaison avec le vaccin contre la rougeole (RR), soit avec le vaccin contre les oreillons (OR), soit avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons (ROR) [217].

Une revue systématique Cochrane (Collaboration Cochrane) publiée en 2015 appuie l'administration préventive d'immunoglobulines anti rubéole par

perfusion intramusculaire ou intraveineuse chez les femmes enceintes jusqu'à cinq jours après l'exposition [216].

23) **Virus de la rage**

Famille : Rhabdoviridae.

Genre : Lyssavirus

Espèce : *Lyssavirus de la rage*

Structure :

- génome : ARN monocaténaire non segmenté et de sens négatif.
- Capside : tubulaire
- Enveloppe : porte des spicules d'hémagglutinine

Particularités : La rage provoquée par ce virus neurotrope est une encéphalomyélite qui entraîne toujours la mort du porteur dès lors que des signes et des symptômes de la maladie sont apparus [218].

Le contrôle de la rage reste encore une des priorités de l'OMS , on estime que la rage dans le monde est encore à l'origine d'environ 55 000 décès par an [219].

Réservoir : Chiens, carnivores sauvages, chauves-souris [220].

Mode de transmission : se fait principalement par effraction de la barrière cutanée, le plus souvent par morsure. Il peut également être transmis par griffure ou par léchage de plaies ou de muqueuses ainsi que par aérosols. Aucune observation de transmission interhumaine avérée n'a été à ce jour rapportée dans la littérature [221].

Répartition géographique : Monde entier, à l'exception de l'Antarctique, l'Australie, certains pays d'Europe de l'Ouest, une partie de la Scandinavie et certaines îles [220].

Pouvoir pathogène : La période d'état est très courte. Elle est caractérisée par une encéphalomyélite présentant deux types de forme clinique distincts : une forme spastique et une forme paralytique. Rapidement, cette période d'état est suivie d'une phase de coma qui peut être artificiellement prolongée par l'administration de soins intensifs

Développement clinique de l'infection rabique (durées moyennes, en l'absence de prise en charge médicale)

-Période d'incubation : de 20 à 60 jours

-Période prodromique : de 2 à 10 jours

-Période d'état courte : de 1 à 4 jours (forme spastique), moins de 14 jours (forme paralytique)

-Coma et mort (délai après début des symptômes) : 5 jours (forme spastique), 14 jours (forme paralytique) [220].

➤ Rage furieuse également appelée rage spastique ou rage diabolique.

L'incubation est variable de 15 à 90 jours, parfois plus, mais dure en moyenne 40 jours. L'invasion est d'autant plus rapide que la porte d'entrée est : - proche du système nerveux central, comme au niveau de la face ; - riche en innervation, comme au niveau de la main. Elle se manifeste par des paresthésies ou des fourmillements dans la région mordue. La phase d'état réalise un tableau fébrile d'excitation psychomotrice majeure. Il s'agit d'une agitation de type maniaque faite de modifications du caractère ou du comportement. Le patient est agité et ne tient plus en place. Il crie, hurle, présente des mouvements anormaux, brise les objets, crache et cherche à mordre. L'hydrophobie (répulsion, agitation, cris à la vue de l'eau), quand elle existe, peut être considérée comme pathognomonique. Cette hydrophobie peut s'accompagner d'une contraction paroxystique du pharynx à la vue de l'eau ou au son de l'eau qui coule : c'est le spasme hydrophobique pouvant aboutir à des crises tétaniformes. La salivation est

exagérée et la déglutition impossible. Il existe une atteinte neurovégétative faite de : - sueurs abondantes ; - arythmie cardiaque et hypoventilation. L'évolution est mortelle en quelques jours. La mort survient inexorablement entre le troisième et le cinquième jour par défaillance cardio-respiratoire

➤ Rage paralytique.

Elle est moins fréquente et réalise un syndrome paralytique avec : - des douleurs des membres inférieurs accompagnées de paralysie flasque souvent ascendante ; - des troubles sphinctériens ; - une atteinte des paires crâniennes pouvant évoluer vers une atteinte cardiorespiratoire. Son évolution se fait vers la mort mais beaucoup moins rapidement que lors de la forme furieuse. Le décès survient entre le 4e et le 12e jour par atteinte bulbaire (troubles de la déglutition, troubles ventilatoires) [222].

Diagnostic : Le diagnostic clinique étant souvent difficile, le diagnostic de laboratoire est le seul diagnostic de certitude. En post-mortem chez l'homme et l'animal, le diagnostic s'effectue à partir d'une biopsie ou d'un prélèvement cérébral analysés par immunofluorescence directe, par isolement en culture cellulaire ou par immuno-capture d'antigène par ELISA. En intra-vitam chez l'homme, le diagnostic se pratique principalement par RT-PCR nichée sur 3 prélèvements sériés de salive et/ou sur une biopsie de peau prélevée au niveau de la nuque [219].

Traitement : Il n'y a aucun traitement curatif de la rage déclarée. L'issue est toujours fatale dès l'apparition des premiers signes. Après un contact avec un animal pouvant être enragé, la prise en charge doit prendre en compte trois éléments :

- le traitement local ;
- l'appréciation du risque de contamination ;
- le traitement préventif général [222].

Les soins locaux : Le premier geste sans délai après contact est le lavage à l'eau savonneuse de la blessure, le rinçage, la désinfection, le parage sans suture, associés à une prophylaxie antitétanique et une antibiothérapie.

Traitement prophylactique : La prophylaxie après contact associe le vaccin, fabriqué sur cultures cellulaires et bien toléré, et selon les cas l'injection d'immunoglobulines spécifiques, ce n'est pas une urgence au sens strict (dans les heures suivantes), mais le traitement doit être débuté dans les jours qui suivent l'exposition

Deux protocoles utilisant la voie intramusculaire sont validés par l'OMS. Le protocole classique, dit d'Essen, comprend cinq injections pratiquées dans le deltoïde chez l'adulte, dans la cuisse chez le nourrisson, aux 1^{er} 3^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème} et 28^{ème} jours. Un protocole multi site simplifié, dit de Zagreb, comprend 4 injections. Deux injections sont pratiquées sur chacun des deltoïdes le premier jour, suivies d'une seule injection le 7^e et le 21^e jour [223].

La sérothérapie est indiquée sans limite de temps après les morsures graves transdermiques par un animal manifestement enragé. Les immunoglobulines d'origine humaine sont utilisées à la posologie de 20 UI/kg de poids corporel, les immunoglobulines équine à la posologie de 40 UI/kg de poids corporel. Il est recommandé actuellement d'infiltrer les plaies avec la totalité du volume de sérum, lorsque cela est anatomiquement faisable. Le reste est injecté par voie intramusculaire loin du point d'injection du vaccin [223].

le surdosage doit être évité, de façon à ne pas diminuer la réponse immunitaire à la vaccination [221].

Prévention : repose sur plusieurs mesures.

- La lutte contre la rage animale : vaccination des animaux domestiques
- L'information des voyageurs sur le danger potentiel des animaux et les précautions à prendre pour éviter les morsures ;

- La vaccination des sujets à risque :

- les personnels des services vétérinaires ;
- les personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être ;
- les gardes chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs, personnels des fourrières, équarrisseurs, naturalistes, et taxidermistes ;
- les voyageurs qui font un séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans des zones à haut risque (Asie, Afrique dont Afrique du Nord, Amérique du Sud), en particulier les jeunes enfants dès l'âge de la marche.

La vaccination antirabique comporte trois injections (les deuxième et troisième doses administrées 7 jours et 21 ou 28 jours après la première) et un rappel 1 an plus tard, puis tous les 5 ans [224].

24) **Virus de l'immunodéficience humaine**

Famille : Rétroviridae

Genre : lentivirus

Espèce : Virus de l'immunodéficience humaine, VIH-1 et VIH-2

Structure :

- **Génome :** un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné d'enzymes (transcriptase inverse, protéase, l'intégrase)
- **Capside :** en forme de cône tronqué est faite de p24 [225].
- **Enveloppe :** bicouche lipidique hérissée de spicules glycoprotéiques. Avec 2 parties : une partie interne, la glycoprotéine 41 (gp41) ou

glycoprotéine transmembranaire (TM) et une partie externe, la gp120 [225].

Particularités :

- La caractéristique majeure du VIH est la variabilité génétique, elle est due à l'association d'une forte réplication virale, d'un taux élevé de recombinaisons, et d'un taux élevé d'erreur de la RT qui n'a pas de système de correction. On retrouve ainsi environ une erreur par cycle réplcatif, ce qui est à l'origine de nombreuses quasi-espèces. Au cours de l'évolution, cette variabilité génétique a entraîné une extrême diversification des VIH. Il existe deux types de VIH, VIH-1 et VIH-2, qui ont un pourcentage global d'homologie de 49 % [226].

-Deux sous-types du VIH ont été identifiés :

- le VIH-1, le plus courant ;
- le VIH-2, moins contagieux. Le VIH-1 est classé en trois groupes : M (major group), O (outlier group) et N (non-M, non-O group). Depuis 2009, un quatrième groupe (P) s'y ajoute. Le VIH-2 se subdivise, quant à lui, en deux groupes principaux : A et B. Cependant, les techniques de séquençage d'acide désoxyribonucléique (ADN) ont récemment permis de caractériser quatre groupes supplémentaires : C, D, E et H [227].

-Les trois enzymes principales spécifiques aux rétrovirus qui constituent les cibles des traitements antirétroviraux sont La transcriptase inverse qui transcrit l'ARN viral en ADN proviral ; l'intégrase qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire ; la protéase qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160. [227].

Le type VIH1 représente à l'échelon mondial 90 % des souches circulantes. Le type VIH2 est minoritaire à l'échelon mondial (moins de 5 %).

Réservoir : l'homme est le seul réservoir (malade et porteurs asymptomatiques)

Répartition géographique : la distribution géographique des VIH-1 et 2 est différente :

-Le VIH-1 est présent partout dans le monde, L'Afrique subsaharienne est La région du monde la plus touchée notamment le sous-type C.

-Le VIH-2 restait très localisé à l'Afrique de l'Ouest. Mais cette répartition évolue. Avec le temps,

-En l'absence de prise en charge, l'infection à VIH-2 évolue plus lentement vers la phase du Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) que l'infection à VIH-1 [228].

Mode de transmission : Les modes de transmission du virus VIH sont des rapports sexuels non protégés , Un contact avec du sang contaminé lors de partage de matériel d'injection ou lors des transfusions sanguines ,ou en cas d'accident d'exposition (pour les soignants) ,La transmission de la mère à l'enfant en cas d'absence de traitement de la mère, durant la grossesse ou pendant l'accouchement ou par l'allaitement [229].

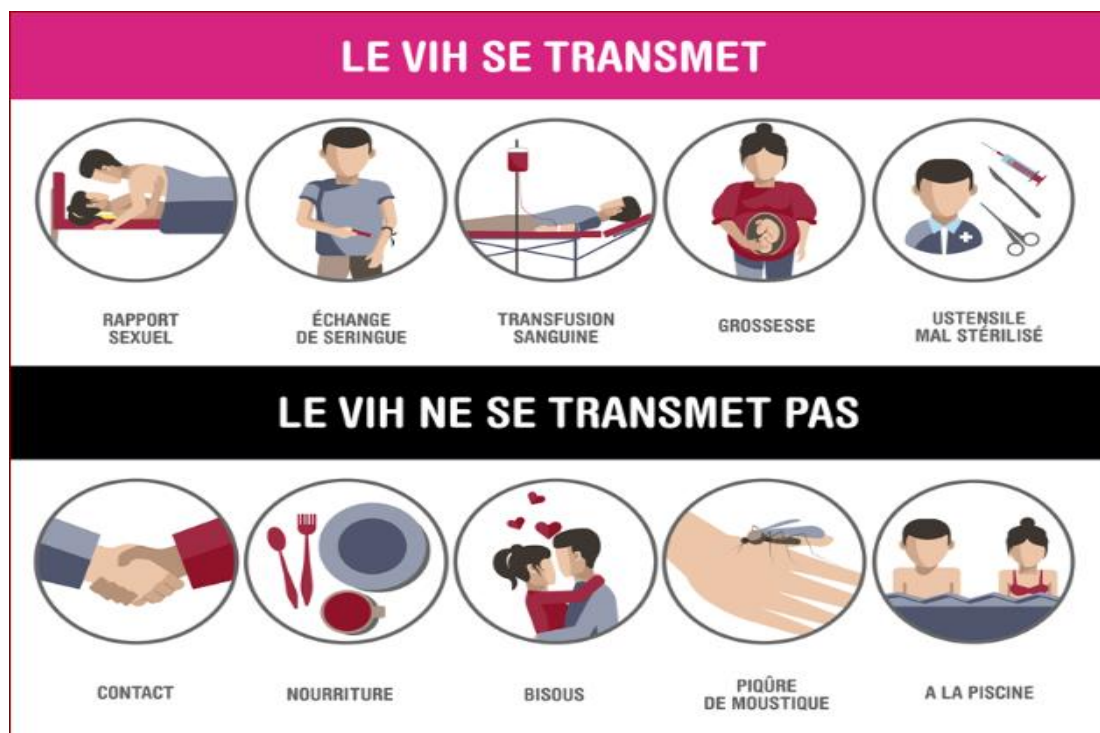


Figure 30 : Différents modes de transmission du VIH [230].

Pouvoir pathogène :

➤ Primo-infection

Au cours de la primo-infection, le tableau clinique est absent ou polymorphe, seulement symptomatique dans un tiers des cas, les signes apparaissent dans un délai de 1 à 4 semaines après le comptage et sont très variés : une fièvre, des éruptions cutanées, syndrome pseudo-grippal, poly-adénopathies, asthénie, diarrhée, et une variété de symptômes moins courants apparaissent chez certaines ; ulcérations buccales, paralysie faciale périphérique polyradiculonévrite aiguë, méningite lymphocytaire. Les symptômes durent généralement entre 3 et 14 jours [231].

➤ Période de symptômes légers ou période asymptomatique

Une fois les premiers symptômes disparus, la plupart des personnes, même sans traitement, ne présentent aucun symptôme ou ont parfois quelques symptômes légers. Cette période asymptomatique ou avec peu de symptômes peut durer de 2 à 15 ans. Les symptômes observés le plus souvent au cours de cette période sont les suivants : adénopathies généralisées et persistantes situées le plus fréquemment dans les régions cervicales, axillaires, sous maxillaires ou occipitales ,muguet, Zona, Diarrhée ,Fatigue ,Fièvre ,Perte progressive de poids, Anémie [232].

➤ Symptômes plus graves Phase symptomatique/infections opportunistes stade SIDA

Pour certaines personnes, les premiers symptômes sont ceux du SIDA.

Le stade SIDA est défini comme l'apparition de très graves infections opportunistes ou de cancers spécifiques, qui se développent uniquement chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200 cellules par microlitre de sang [232].

Tableau VI : Système de stadification de l'infection à VIH selon l'OMS
[233].

Stade clinique 1 Patient asymptomatique Adénopathies persistantes généralisées Degré d'activité 1 : activité normale
Stade clinique 2 Perte de poids < 10 % du poids corporel Zona (au cours des 5 dernières années) Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) Infections récidivantes des voies aériennes supérieures Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale
Stade clinique 3 Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel Diarrhée inexpliquée > 1 mois Fièvre prolongée > 1 mois Candidose buccale Leucoplasie orale chevelue Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente Infection bactérienne sévère Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps
Stade clinique 4 Syndrome cachectisant dû au VIH Pneumocystose Toxoplasmose cérébrale Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois Cryptococcose extra-pulmonaire Cytomégalovirose Herpès-virose cutané-muqueuse > 1 mois ou viscérale Leucoencéphalite multifocale progressive Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose) Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire Mycobactériose atypique disséminée Septicémie à salmonelle mineure Tuberculose extra pulmonaire Lymphome malin Sarcome de Kaposi Encéphalopathie à VIH Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps

Diagnostic :

1. Diagnostic sérologique :

Le diagnostic du VIH est scindé en deux temps: Le dépistage et la confirmation.

-Test de dépistage sérologique

- Test ELISA, Les tests ELISA de troisième génération détectent les IgM et les IgG. Permettent la détection d'une primo-infection VIH 22 jours en moyenne après la date présumée de contagie. Tandis que la nouvelle catégorie de tests dits de quatrième génération permette la détection combinée de la protéine p24 du VIH1 et des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 de type IgM et IgG, réduisant ainsi de

quelques jours la fenêtre sérologique (en moyenne, 2 à 5 jours par rapport aux tests ELISA dépistant seulement les anticorps).

- Test rapides de détection (TDRS), réponse en moins de 30 minutes par lecture visuelle, ces tests sont performants pour dépister les anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 au cours de la phase chronique de l'infection. Ils constituent un recours pour les situations d'urgence (Accident professionnel d'exposition au sang : TDR pour le patient source - Accident d'exposition sexuelle : TDR pour les deux partenaires - Accouchement chez les femmes enceintes dont le statut n'est pas connu - Urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie évocatrice du stade sida.)
- Test de confirmation sérologique (western-blot ou l'immunoblot) en cas de positivité ou de discordance des deux tests ELISA, on a recours à des tests de confirmation

2. Diagnostic Direct :

- Détection de l'antigène viral P24 ;
- Détection des acides nucléiques viraux : détection de l'ADN proviral et l'ARN génomique viral par l'amplification génique de type PCR, La mesure directe par RT-PCR de l'ARN viral dans le plasma est le test qui permet d'évaluer l'intensité de la réplication virale. C'est un test couramment utilisé dans la surveillance d'un patient infecté par le VIH qu'il soit traité ou non. Ils peuvent également être prescrits en cas de suspicion de primo-infection, car l'ARN viral plasmatique est le marqueur qui apparaît le plus précocement après le comptage (8 à 17 jours, 10 jours en moyenne) ou dans le cadre du diagnostic de l'infection chez l'enfant né de mère séropositive.
- Isolation du virus en culture cellulaire: L'isolement du virus à partir du sang des sujets infectés est une approche longue, coûteuse qui nécessite un laboratoire de confinement de haute sécurité [234].

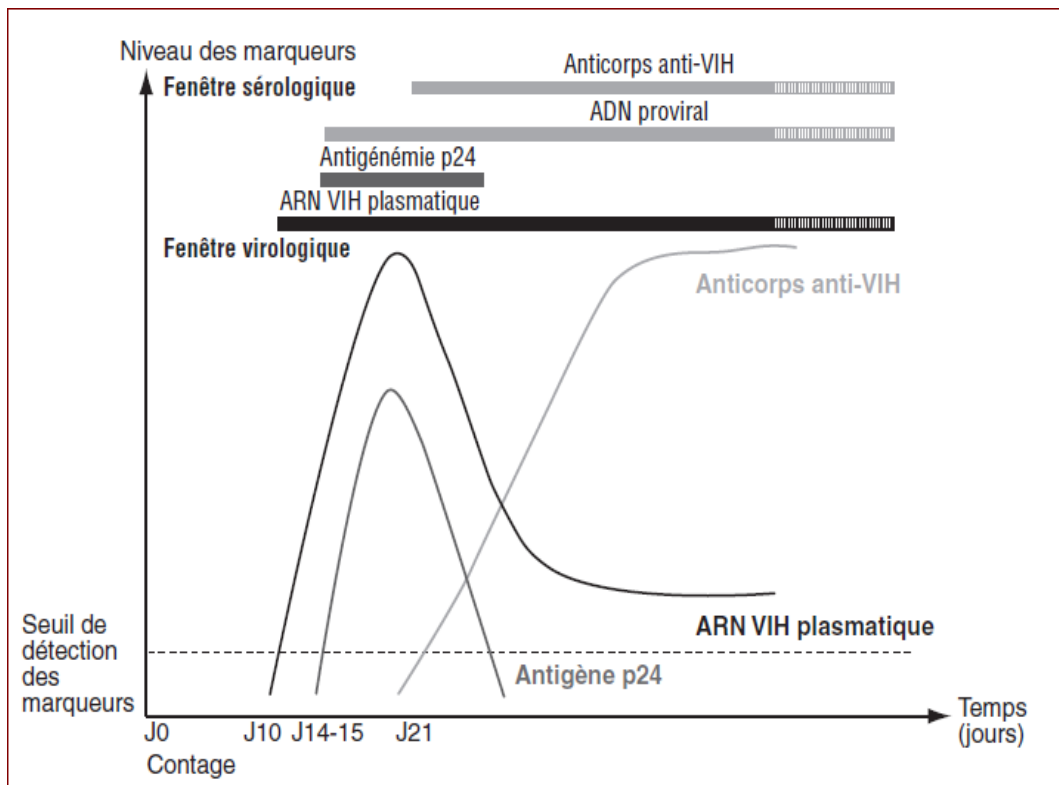


Figure 31 :Évolution des marqueurs virologiques de l'infection par le VIH [234].

Traitement :

-Les antirétroviraux constituent l'arsenal thérapeutique contre le VIH, ils inhibent la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH. Ces médicaments sont virostatiques et ne peuvent pas éradiquer le virus, Ils ont pour but d'interférer sur différents mécanismes, d'une part sur les enzymes nécessaires à la réplication du VIH et d'autre part sur ses mécanismes d'entrée dans la cellule.

-Plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses sont actuellement disponibles, Ces molécules agissent à quatre niveaux du cycle de réplication du VIH :

-Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : sont des dérivés chimiques analogues de nucléosides ou de nucléotides actifs sur le VIH-1 et le VIH-2. Les INTI sont des pro-drogues dont la forme active est la forme tri-phosphorylée intracellulaire, Le dérivé tri-phosphorylé va inhiber la transcriptase inverse par compétition avec les nucléosides tri-phosphorylés naturels lors de l'incorporation dans la chaîne d'ADN en cours de synthèse ; et vont alors

Empêcher la synthèse d'ADN proviral à partir de l'ARN viral et bloquer ainsi le cycle de réplication viral.

Les INTI interviennent à un stade précoce du cycle de réplication virale, avant son intégration au sein du génome cellulaire de l'hôte et donc principalement sur les cellules nouvellement infectées.

Les molécules actuellement disponibles sont : Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine, Ténofovir, Didanosine, Zidovudine, Stavudine.

La zidovudine, la stavudine et la didanosine, médicaments historiques, ne sont plus recommandées en première ligne de traitement.

La lamivudine, l'emtricitabine et le ténofovir présentent de plus une activité contre le virus de l'hépatite B (VHB) [235].

-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI):

Contrairement aux INTI, les INNTI ne sont pas des promédicaments et ne nécessitent pas d'activation intracellulaire. Ils se lient directement au niveau du site catalytique de la transcriptase inverse. Ils perturbent ainsi son activité et bloquent la synthèse de l'ADN proviral. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse. Ils ne sont actifs que sur le VIH-1 et inactifs sur le VIH-2. Ce sont des molécules à faible barrière génétique : si la réplication virale persiste sous traitement, des mutations de résistance seront acquises facilement. C'est pourquoi, ils doivent toujours être prescrits dans le cadre d'une trithérapie, associés à deux autres antirétroviraux pleinement actifs. Ils ont un effet inducteur enzymatique

Les molécules actuellement disponibles sont : Névirapine, Éfavirenz, Étravirine, Rilpivirine [35].

-Inhibiteurs de protéase : jouent leur rôle antirétroviral très en aval du cycle viral.

En effet, ils se lient à la protéase virale, empêchant l'enzyme de cliver des précurseurs de protéines essentielles à la formation des particules virales. L'action des inhibiteurs de protéase a pour conséquence la production par les cellules de

particules virales immatures non infectives Le cycle de réplication virale est donc ainsi interrompu. Les inhibiteurs de la protéase virale de dernière génération, atazanavir et darunavir, sont des molécules présentant une importante activité antirétrovirale, associée à une barrière génétique élevée notamment pour le darunavir.

Ils comprennent le Ritonavir ,Lopinavir , ,le Saquinavir , l'Indinavir et le Nelfinavir, le tipranavir, le fosamprénavir, Atazanavir , Darunavir [236].

-Inhibiteurs d'intégrase (INI) : sont des molécules présentant une activité antirétrovirale puissante empêchant l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN cellulaire humain et permettant une décroissance rapide de la charge virale. Il existe actuellement (2017) trois inhibiteurs d'intégrase Le raltégravir; l'elvitégravir. Le dolutégravir [237].

-Inhibiteurs de fusion/d'entrée : Il n'existe à l'heure actuelle qu'un inhibiteur de fusion, l'enfuvirtide, et un inhibiteur d'entrée, le maraviroc.

Ces deux médicaments vont agir très précocement, empêchant l'infection de la cellule par le virus

L'enfuvirtide Par sa liaison au domaine HR1 de la glycoprotéine 41, il empêche le réarrangement structural de cette dernière et inhibe ainsi la fusion des membranes du virus et de sa cellule cible et la libération de la capside virale dans le cytoplasme cellulaire. Actif uniquement sur le VIH-1, le VIH-2 étant naturellement résistant.

Le maraviroc a pour particularité d'agir non pas sur le virus en réplication mais sur la cellule cible de l'hôte, en bloquant spécifiquement la liaison du corécepteur CCR5 et donc la pénétration du virus dans les cellules CD4. Actif sur les VIH-1 et -2 mais uniquement à tropisme CCR5 [238].

-Le schéma de traitement recommandé en 2016 repose sur l'association de deux INTI à un INNTI, ou à un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ou à un inhibiteur d'intégrase (INI) [235].

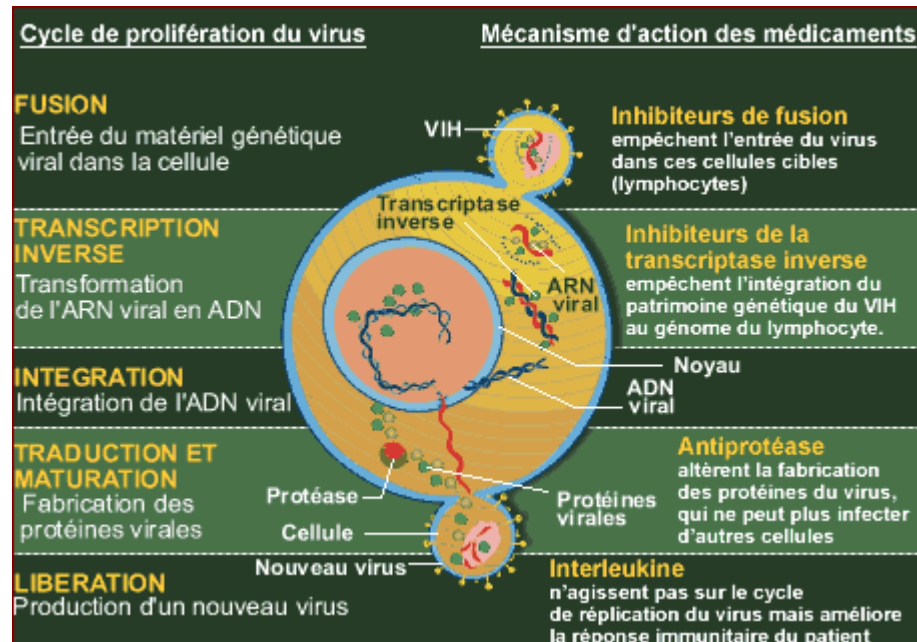


Figure 32 : Sites d'action des antirétroviraux [239].

Prévention : la prévention en matière du VIH a progressé ces dernières années grâce à l'avènement de La prophylaxie pré-exposition par voie orale(PrEP) qui est un moyen par lequel une personne séronégative qui court le risque de contracter le VIH peut réduire son risque d'infection en prenant des médicaments antirétroviraux [240].

À titre personnel, on peut réduire le risque d'infection par le VIH en limitant l'exposition aux facteurs de risque :

- Utilisation du préservatif masculin ou féminin
- Dépistage et conseil pour le VIH et les IST est fortement recommandé à toutes les personnes exposées à un facteur de risque.
- Dépistage, conseil et mise en relation avec les services de soins pour la tuberculose (La tuberculose est la maladie la plus fréquente chez les personnes vivant avec le VIH. Elle est mortelle si elle n'est pas détectée et traitée, et

représente la cause principale de décès chez les personnes vivant avec le VIH. Un traitement préventif contre la tuberculose devrait être proposé à toutes les personnes vivant avec le VIH qui n'ont pas de tuberculose évolutive.)

-Circoncision médicale volontaire de l'homme

La circoncision médicale réduit d'environ 50 % pour les hommes le risque de contracter le VIH par voie hétérosexuelle

-Utilisation d'antirétroviraux pour la prévention

-Avantages des traitements antirétroviraux pour la prévention secondaire des sujets séropositifs : Plusieurs études ont confirmé que traitement antirétroviral et que sa charge virale est supprimée, elle ne transmet pas le virus à ses partenaires sexuels non infectés [241].

-Traitement antirétroviral pour la prévention des séronégatifs :

1. Prophylaxie préexposition (PrEP) :

✓ La prophylaxie préexposition à l'intention du partenaire négatif :

La PrEP par voie orale consiste en la prise quotidienne d'un comprimé contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (aussi appelé TDF) et de l'emtricitabine (aussi appelée FTC). Ce médicament a été approuvé aux fins de réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes à risque élevé d'infection par le VIH.

✓ La PrEP à la demande :

Des données probantes indiquent que la PrEP intermittente, ou à la demande, réduit le risque de transmission du VIH parmi Les hommes gais, bisexuels et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (gbHARSAH), Il s'agit de prendre deux pilules entre deux et 24 heures avant les rapports sexuels, puis une troisième et une quatrième pilule respectivement 24 et 48 heures après les deux premières. C'est ce que l'on appelle souvent le 2+1+1 [240].

2. Prophylaxie post-exposition (PPE) du VIH :

La PPE comprend la délivrance de conseils, des premiers soins et du dépistage du VIH, et l'administration d'un traitement antirétroviral dans les 72 heures qui

suivent une exposition au VIH pour prévenir l'infection et à poursuivre pendant 28 jours avec un suivi médical.

-Réduction des effets nocifs pour les consommateurs de drogues par injection :

En Utilisant à chaque injection du matériel stérile ainsi que Les traitements de la dépendance

-Élimination de la transmission mère-enfant du VIH par traitement antirétroviral

En l'absence de toute intervention à ces différents stades (grossesse, du travail, de l'accouchement ou de l'allaitement), les taux de transmission peuvent aller de 15 à 45 %. On peut prévenir presque complètement la transmission mère-enfant en administrant à la fois à la mère et à l'enfant des antirétroviraux dès que possible au cours de la grossesse et pendant la durée de l'allaitement [241].

25) Virus T-lymphotropique humain

Famille : retroviridae

Genre : delta rétrovirus

Espèce : *Le virus T-lymphotropique humain* (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, et HTLV-4)

Structure :

- Génome : ARN simple brin
- Capside : complexe
- Enveloppé

Particularités : est le premier rétrovirus infectant l'Homme à avoir été isolé. HTLV-1 est la cause de divers cancers comme des leucémies et des lymphomes les Trois autres virus HTLV-2, -3 et -4 sont actuellement de pathogénicité incertaine pour l'homme [242].

Contrairement au VIH, les HTLV sont génétiquement stables, et possèdent un degré de variabilité génétique relativement faible (de l'ordre de 0,5 à 3 % entre les différents isolats pour HTLV-I). Le taux de réplication est faible chez les sujets infectés [242].

Réservoir : Quatre types du virus HTLV (1 à 4) existent. Ils ont tous pour réservoir animal des primates non-humains, en particulier les gorilles et les chimpanzés [243].

Mode de transmission : Le virus HTLV1 se transmet dans 10 à 20 % des cas, de la femme à l'enfant par un allaitement prolongé, durant plus de 6 mois et par contact sexuel, surtout dans le sens homme-femme et accidentellement par transfusion sanguine (dans 10 à 50 % des cas) de sang total car contenant des lymphocytes T infestés ou plus accessoirement par les aiguilles chez les toxicomanes [244].

Répartition géographique : L'infection HTLV-1 est endémique dans le bassin caribéen, l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique intertropicale et du Sud, et le Japon [245].

Pouvoir pathogène : HTLV-I est associé à la leucémie aiguë à cellules T de l'adulte (ATL) et à la paraparésie spastique tropicale (PST). D'autres atteintes cliniques (alvéolite lymphocytaire, polymyosite, dermatite infectieuse, arthrite, uvéite ou uvéopapillite, syndrome sec) peuvent survenir au cours de l'infection à HTLV-I. À ce jour, aucune maladie n'a été clairement associée à HTLV-II [246].

La plupart des sujets infectés par HTLV-I sont asymptomatiques. Seuls 1 à 5 % d'entre eux développeront une PST ou une ATL. L'ATL apparaît habituellement dans un délai de 30 à 50 ans, alors que l'incubation est plus courte pour la PST. Des cas d'évolution plus rapide pour la PST ont été décrits, surtout après contamination par transfusion [246].

➤ Leucémie aiguë à cellules T de l'adulte :

Elle a plusieurs formes cliniques : leucémique, lymphomateuse, chronique. Les formes aiguës (leucémie ou lymphome) sont rapidement mortelles (médiane de survie de l'ordre de 6 mois pour les formes leucémiques). Elles se traduisent cliniquement par la survenue d'adénopathies périphériques, associées fréquemment à une hépatosplénomégalie, à une hypercalcémie parfois révélatrice et à des lésions cutanées variées. Des manifestations neurologiques, gastro-intestinales, osseuses ou pulmonaires peuvent aussi survenir. Dans les formes leucémiques, il existe une hyperlymphocytose faite de cellules en « trèfle » à noyau convoluté. Dans les formes lymphomateuses, ces cellules envahissent les organes lymphoïdes et sont responsables d'un lymphome T à cellules pléomorphes. Dans tous les cas, il s'agit de proliférations clonales de lymphocytes T, CD4+ , CD45+ R0, matures, activées [247].

➤ Paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée au virus HTLV-1 (HAM) :

C'est une pathologie présumée dysimmunitaire associée à l'infection par le HTLV-1. On estime la séroprévalence de ce virus à 10 à 20 millions de personnes dans le monde. Le risque de développer une paraparésie spastique tropicale chez une personne infectée varie de 0,25 à 3 % des cas. C'est une paraparésie spastique lentement progressive (faiblesse des extrémités), avec des troubles vésico-sphinctériens, des troubles sensitifs inconstants et éventuellement des lombalgies irradiant aux membres inférieurs. L'âge de début moyen se situe entre 40 et 50 ans, avec une prédominance féminine. Une discrète leuco-encéphalopathie aspécifique est fréquente dans le cadre de cette pathologie. L'Étude histopathologique du système nerveux central permet d'objectiver une démyélinisation [248].

Diagnostic : Le diagnostic virologique repose essentiellement sur la détection des anticorps spécifiques circulants. la recherche se fait par test ELISA et on confirme par Western blot. Sur les bandes de Western blot, il existe également des marqueurs antigéniques du HTLV-II permettant la différenciation entre les deux types de virus [246].

Traitement :

La leucémie/lymphome T de l'adulte est d'un très mauvais pronostic à court terme. Elle nécessite le traitement de l'hypercalcémie souvent cause de décès. La chimiothérapie est relativement peu efficace et ne se conçoit qu'en centre spécialisé.

Pour la paraparésie spastique tropicale, des traitements par les corticoïdes ont été proposés après déparasitage couvrant l'anguillulose et recherche systématique d'une tuberculose associée. Les antirétroviraux n'ont pas d'intérêt [249].

Prévention : La prévention de l'infection par l'HTLV1 nécessite une diffusion large des informations concernant ce virus dans les zones d'endémie : arrêt ou réduction de l'allaitement maternel de mères HTLV1 positives, utilisation de préservatifs, dépistage systématique des donneurs de sang en particulier dans les départements d'outre-mer. Les essais de vaccination, effectués à partir du singe, n'ont pas donné de résultats prometteurs pour l'instant [244].

26) **Virus B19 (anciennement appelé parvovirus B19)**

Famille : Parvoviridae.

Genre : Erythrovirus

Espèce : *virus B19*

Structure :

- Génome : ADN simple brin

- Capside : icosaédrique
- Nus

Particularités : L'infection peut prendre des formes sporadiques ou épidémiques, et peut survenir à n'importe quel mois de l'année [250].

Réservoir : strictement humain

Mode de transmission :

La transmission se fait essentiellement par contact direct avec les sécrétions infectées des voies respiratoires d'enfants en bas âge (crachat, mucus nasal), ou d'un autre adulte. La voie parentérale lors des transfusions sanguines est également possible. En cas de primo-infection chez une femme enceinte non immune, le passage transplacentaire du virus s'observe dans environ 30 % des cas [251].

Répartition géographique : ubiquitaire.

Pouvoir pathogène :

Le parvovirus B19 est responsable du mégalérythème épidémique chez l'enfant, de crise d'érythroblastopénie aiguë chez le sujet porteur d'une hémoglobinopathie comme dans le cas de la drépanocytose, et de mort in utéro d'anasarque fœtale et pendant la grossesse. Chez l'adulte immunocompétent, Si les atteintes articulaires (polyarthrite distale) et cutanées sont au premier plan, le virus peut également être responsable de myopéricardites, de manifestations neurologiques centrales ou périphériques, d'atteintes hépatiques, de glomérulonéphrites et de cytopénies auto-immunes. chez l'immunodéprimé entraîne une anémie arégénérative chronique [252].

Diagnostic : repose sur la sérologie avec mise en évidence d'IgM spécifiques. La recherche directe de l'ADN viral par PCR est réservée à des indications précises,

en particulier au diagnostic d'une infection persistante et au diagnostic anténatal [253].

Traitement : Un traitement antiviral spécifique n'est actuellement pas disponible.

En cas d'anémie, le traitement est essentiellement symptomatique, pouvant nécessiter des transfusions (en particulier in utero).

En cas d'infection persistante chez le sujet immunodéprimé, les immunoglobulines humaines polyvalentes sont efficaces pour neutraliser le virus [254].

Prévention : Il n'existe pas de vaccin

Concernant la transmission transfusionnelle, aucun dépistage du PVB19 dans le culot globulaire n'est actuellement recommandé.

Chez les patients transplantés, aucune mesure thérapeutique préventive n'est recommandée [254].

27) Adénovirus

Famille : Adenoviridae

Genre : Mastadenovirus

Espèce : *Adénovirus humains* (HAdV), Il existe 7 espèces d'adénovirus humains (A à G) et 57 sérotypes. Différents sérotypes sont associés à différentes pathologies [255].

Structure :

- Génome : ADN bicaténaire
- Capside : icosaédrique
- Nus

Particularités :

Certains sérotypes sont capables après une infection résolue de persister au sein de l'organisme par différents mécanismes d'échappement au système immunitaire. Mais elles sont sans conséquences cliniques et concernent surtout les adénovirus du groupe C sérotypes 1, 2, 5 et 6, pouvant persister dans les tissus lymphoïdes pendant des années. Chez l'immunodéprimé, en particulier chez les greffés de moelle, ces infections peuvent se réactiver à partir d'un foyer local qui est le plus souvent le tractus intestinal et provoquer des infections disséminées [256].

Réservoir : Les adénovirus (AdV) à tropisme humain sont théoriquement spécifiques de l'espèce humaine et spécifiques de l'organe cible. Il n'y a pas de réservoir animal [257].

Mode de transmission : Les souches responsables de gastroentérites sont transmises par voie féco-orale. Les infections respiratoires à adénovirus se transmettent surtout par contact direct ou indirect avec les sécrétions respiratoires (aérosols, mains sales). L'eau des piscines ou le matériel d'ophtalmologie mal nettoyé peuvent être des vecteurs de contaminations oculaires aboutissant à des conjonctivites. de transmissions néonatales ont été rapportés, des nouveau-nés peuvent s'infecter après exposition aux sécrétions cervico-vaginales à la naissance .La possibilité également de transmission liée au greffon a également été évoquée notamment après greffe de rein ou de foie [256].

Répartition géographique : ubiquitaire.

Pouvoir pathogène : Les adénovirus se multiplient surtout dans l'arbre respiratoire, l'œil et le tube digestif.

Les infections à AdV représentent 5 % de l'étiologie des rhinopharyngites du jeune enfant; elles sont responsables jusqu'à 62 % des conjonctivites infectieuses.

D'environ 10 % des pneumonies de l'enfant. Des formes graves de bronchopneumonies s'observent avec les AdV 7, 21 et 3, avec une mortalité qui peut atteindre 30 % des cas, et la survenue de séquelles de type atélectasie ou dilatation des bronches (DDB). Des kératoconjonctivites épidémiques plus graves sont observées avec les AdV 8, 37, La présence d'un ganglion préauriculaire est considérée comme un signe classique de la maladie. Les infections à AdV 40 et 41 représentent 5 à 15 % des étiologies chez les enfants hospitalisés pour diarrhée (Les infections à adénovirus constituent la troisième cause de gastroentérite infantile après les rotavirus et les norovirus et sont responsables de 5 à 15 % des diarrhées nécessitant une hospitalisation). L'AdV 11 est responsable de cystite hémorragique. Chez le sujet immunodéprimé, les infections à AdV résultent en général de la réactivation d'infections latentes. Elles sont souvent graves avec l'existence de nombreuses localisations viscérales, notamment pulmonaires et hépatiques, ou une maladie disséminée à AdV [258].

Diagnostic :

Les principales méthodes de diagnostic sont la recherche de l'antigène pour les gastroentérites, les infections respiratoires basses et les conjonctivites, ainsi que la recherche du génome viral par PCR indiquée lors d'infections graves et pour le suivi des patients immunodéprimés. La sérologie n'a aucune pertinence clinique et n'est utilisée que pour des études épidémiologiques en raison de la prévalence élevée des infections à adénovirus. Une ascension d'au moins quatre fois le titre des anticorps est nécessaire pour pouvoir poser le diagnostic d'infection récente [256].

Traitement : Le traitement des infections à adénovirus est symptomatique. Aucun agent antiviral n'a prouvé son efficacité, bien que la ribavirine et le cidofovir aient été utilisés chez les patients immunodéprimés avec des résultats variables [255].

Prévention : Afin d'éviter les transmissions manuportées, il est important de respecter les règles d'hygiène de base telles que le lavage des mains. La chlorhexidine et les amoniiums quaternaires sont peu efficaces pour éliminer l'infectiosité des HAdV, alors que l'eau de Javel et la solution de Dakin permettent une réduction significative de celle-ci. Dans les services de greffes, des mesures d'isolement doivent être mises en place dès la documentation d'un cas d'infection à HAdV pour éviter les épidémies nosocomiales.

Un vaccin vivant anti-HAdV B7 et E4 existe pour la prévention des épidémies de pneumonies dans les régiments de militaires [259].

28) **Papillomavirus humain**

Famille : Papillomaviridae

Genre : α -Papillomavirus

Espèce : *papillomavirus humain* (HPV)

Structure :

- Génome : à ADN double brin
- Capside : icosaédrique
- Nus

Particularités : Plus de 200 types d'HPV ont été décrits. Parmi eux, se distinguent des HPV à haut risque oncogène, responsables de cancers ; et d'autres à bas risque oncogène, responsables de papillomes et de condylomes acuminés. L'infection à HPV est associée à plus de 96 % des cancers du col de l'utérus, 93 % des cancers anaux, 64 % des cancers vaginaux et 36 % des cancers pénien. Les HPV sont également associés à certains cancers de la sphère ORL [260].

Réservoir : strictement humain .

Mode de transmission : HPV est habituellement transmis par un contact direct peau à peau, le plus souvent pendant un rapport sexuel avec pénétration. D'autres formes de contact intimes, sans pénétration, peuvent être à l'origine d'une transmission HPV ou par contact direct avec le sol ou des objets contaminés à travers des abrasions cutanées. Ainsi, l'HPV peut être transmis de la mère à l'enfant lors de l'accouchement essentiellement par voie vaginale [261].

Répartition géographique : Les HPV sont cosmopolites.

Pouvoir pathogène : L'infection à papillomavirus est le plus souvent transitoire. Dans 90% des cas les virus sont éliminés spontanément par l'organisme dans les 2 ans. Néanmoins, dans seulement 10% des cas, l'organisme ne parvient pas à éliminer les virus. L'infection à papillomavirus devient persistante.

Lorsque l'infection est due à des papillomavirus à haut risque cancérigène (notamment les HPV 16 et 18) elle peut être à l'origine de lésions précancéreuses qui soit régressent spontanément, soit évoluent en cancer en quelques années [262].

Chaque génotype paraît associé préférentiellement à une certaine catégorie de tumeur : ainsi le l'HPV-1 et les verrues plantaires ;

L'HPV-2 et les verrues vulgaires ;

L'HPV-3 et les verrues planes ;

L'HPV-4 et les verrues palmaires ;

HPV-13 et papillomatose orale ;

HPV-5 et HPV-8 et HPV-17 et epidermodysplasie verruciforme de Lutz – lewandovsky (affection qui résulte d'une anomalie génétique susceptible de dégénérer en carcinome surtout avec HPV-5) ; les HPV-6 et 11 et les condylomes ano-génitaux sans potentiel cancéreux ou la papillomatose laryngée juvénile ou tumeur de buschke-loewenstein (ou condylome acuminé géant);

les HPV-16, 18, 31 et les lésions dysplasiques précancéreuses du col utérin ,anus ,vulve, vagin, pénis, et oropharynx [80] .



Figure33 : Tumeur de Buschke-Löwenstein [263].

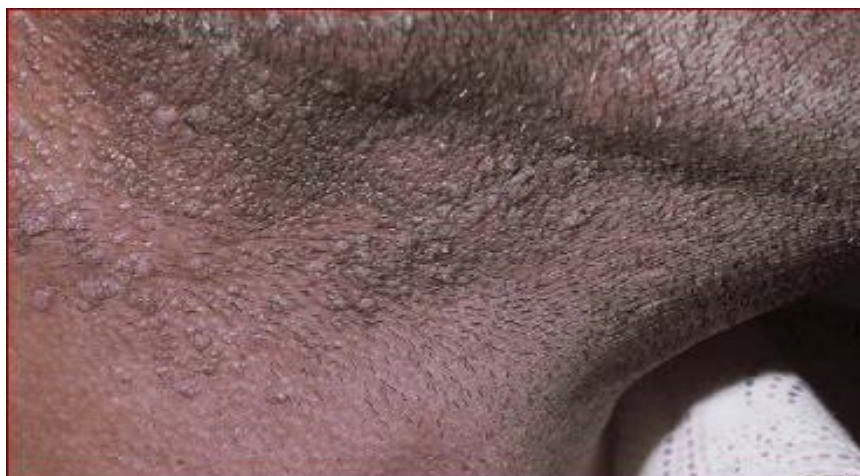


Figure34 : Verrues planes de la barbe [263].



Figure 35:condylomes annaux [264].

Diagnostic : Le diagnostic est avant tout clinique, cytologique (frottis cervical) ou histologique (sur biopsie d'exérèse) [265].

Le diagnostic de l'infection à HPV repose essentiellement sur la détection du génome viral par biologie moléculaire compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus. Il existe deux grands types de techniques utilisables sur les prélèvements cervico-utérins : des techniques d'hybridation en phase liquide et des techniques d'amplification génique ou PCR. Des techniques de génotypage ont également été développées : elles reposent sur une technique d'amplification suivie d'une hybridation avec des sondes spécifiques de type [266].

Traitement :

- Lésions cutanées : application de préparations d'acide salicylique quotidiennes avec occlusion par un pansement ou cryothérapie à l'azote liquide en plusieurs séances espacées de 3 semaines.
- Lésions muqueuses : électrocoagulation, cryothérapie, ablation chirurgicale, laser, applications hebdomadaires de podophylle de 10 à 25 % avec un temps d'application croissant de 2 à 6 heures ou de podophyllotoxine 2 fois/jour en cures

de 3 jours/semaine durant 5 semaines ou d'imiquimod à 5 %. Lorsque les lésions sont diagnostiquées à un stade invasif, le traitement repose sur l'hystérectomie et les traitements complémentaires comme la radiothérapie.

- Aucun antiviral n'est efficace [267].

Prévention :

Des stratégies de prévention de l'infection par la circoncision, le port de préservatif, la mise en garde contre le tabagisme et l'encouragement à un début plus tardif de la vie sexuelle sont encouragées [267].

Prévention du cancer du col de l'utérus est de deux types :

La prévention primaire repose sur la vaccination anti-HPV qui protège contre les HPV 16 et 18 par exemple : Le vaccin quadrivalent Gardasil® est dirigé contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. La protection comprend ainsi à la fois le cancer du col de l'utérus et les condylomes. Le vaccin bivalent Cervarix® est dirigé uniquement contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Le schéma de vaccination comporte 3 injections intramusculaires sur 6mois [268].

La prévention secondaire repose sur un frottis de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin chez les femmes de 30 à 65 ans, tous les trois ans, après deux frottis initiaux normaux effectués à un an d'intervalle, qu'elles soient vaccinées ou non contre les HPV [269].

Afin de prévenir le développement des verrues, il est conseillé d'éviter de marcher pieds nus, donc de toujours porter des sandales, notamment autour des piscines ou dans les douches publiques. Une bonne hygiène des pièces d'eau (désinfection des douches, baignoires et sol de salle de bain) complétée par l'utilisation de linge de toilette personnel contribuent à limiter le risque [270].

29) Polyomavirus

Famille : Polyomaviridae

Genre : Polyomavirus

Espèce : deux espèces strictement humaines : le virus JC (JCV) et le virus BK (BKV).

Ce n'est que très récemment que plusieurs nouveaux polyomavirus (à ce jour 7) susceptibles d'infecter l'homme ont été mis en évidence grâce à des approches très performantes de biologie moléculaire[271].

Structure :

- Génome : ADN bicaténaire circulaire et super enroulé,
- Capside : icosaédrique
- Nus

Particularités : La quasi-totalité des primo-infections dues au JCV et au BKV survient au cours de l'enfance et est asymptomatique. La moitié des enfants âgés de 4-5 ans ont des anticorps anti-BKV sériques, ce pourcentage atteignant presque 100 % à l'âge de 10 ans. L'acquisition des anticorps anti-JCV, quoique retardée, a une évolution identique, sont transmis tôt dans la vie au cours d'une primo-infection inapparente ,ils restent a l'état latent dans le rein et le SNC et peuvent être réactivés en cas d'immunodépression (VIH , greffes) [272] .

Réservoir : Les virus BKV et JCV sont strictement humains.

Mode de transmission : est encore relativement méconnu et de nombreuses hypothèses ont été évoquées. Aérienne et/ou orale [273].

Répartition géographique : distribution ubiquitaire [273].

Pouvoir pathogène : Les virus BK et JC sont deux virus de la famille des Polyomaviridae qui infectent l'homme de manière totalement asymptomatique.

Toutefois, ces deux virus peuvent être réactivés au cours des états d'immunodépression sévère et peuvent être la cause de graves infections. Le virus BK est surtout responsable de néphropathies tubulo-interstitielle évoluant fréquemment vers la perte du greffon Chez les transplantés rénaux. Il peut être également responsable de cystites hémorragiques qui surviennent essentiellement chez les greffés de moelle osseuse ainsi que des sténoses urétérales. Le virus JC quant à lui est essentiellement responsable d'une forme rare d'encéphalite, la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une complication infectieuse de l'immunodépression observée essentiellement chez les sujets atteints de sida, elle reste très rare chez les transplantés [274].

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) se manifeste par des signes neurologiques variables, selon les localisations des foyers lésionnels (Faiblesse musculaire 42 %, Troubles du langage 40 %, Anomalies cognitives 36 %,Céphalées 32 %,Anomalies du goût 29%, Déficit sensoriel 19%, Troubles visuels 19 %,Crises comitiales 9 %,Diplopie 9 %,Incoordination des membres inférieurs 6%),La médiane de survie, après le début des signes neurologiques, est d'environ 4 mois [272].

Quoique de très rares cas de survie prolongée aient été rapportés.

Diagnostic : repose dorénavant sur des techniques de biologie moléculaire. Le diagnostic sérologique est quant à lui d'un intérêt médical très limité, en raison de la forte séroprévalence de ces virus dans la population adulte pour lesquels nous ne disposons pas de traitement spécifique [272].

Les techniques virologiques du diagnostic direct, appliquées aux infections urinaires à polyomavirus, permettent d'établir un lien de cause à effet. En revanche, lors de LEMP, seul l'examen neurohistologique des lésions cérébrales de démyélinisation, qui révèle les trois signes pathognomoniques, autorise un diagnostic de certitude [272].

Traitement : Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité, et seuls la précocité du diagnostic et la restauration immunitaire constituent des facteurs pronostics favorables [275].

La diminution de l'immunosuppression est, à ce jour encore, la pierre angulaire du traitement de l'infection à BKv, et ce, quel que soit le stade de la maladie. Différentes thérapies adjuvantes (Léflunomide, Fluoroquinolones, Cidofovir, Brincidofovir) ont été proposées afin d'améliorer le pronostic des patients, sans avoir réellement fait leur preuve [276].

Prévention : il n'existe pas de vaccins.

30) **Poxvirus**

Famille : *poxviridae*

Genre : Quatre genres de poxvirus concernent la pathologie humaine : orthopoxvirus, parapoxvirus, molluscipoxvirus, yatapoxvirus

Espèce : virus de la variole, vaccine, monkeypox, virus de l'orf, virus du nodule des trayeurs, virus molluscum contagiosum .

Structure :

- Génome : ADN linéaire double-brin
- Capside : à symétrie complexe
- Enveloppé (Leurs enveloppes ne constituent pas un péplos stricto sensu) [277].

Particularités : Ce sont les plus gros des virus, les plus résistants des virus dans le milieu extérieur : transmission volontaire de la variole par des habits portés par les malades [277].

Bien que le virus de la variole ait été éradiqué en tant qu'agent pathogène naturel chez l'homme en 1980, la menace de la variole en tant qu'arme potentielle de bioterrorisme maintient un intérêt actif pour les mécanismes d'infection et de pathogénèse de ce virus [278].

La seule façon de prévenir la maladie a d'abord été d'immuniser des individus sensibles avec du matériel infectieux provenant des lésions cutanées de variole en fin de maladie, présumant que le « principe infectieux » était alors atténué. Ce procédé, appelé variolisation. Cette pratique était efficace, mais dangereuse, entraînant une variole grave sur 200 variolisations. Cependant, en 1796, Edward Jenner fit une découverte majeure : le cowpox, maladie à l'origine de mammites de bovidés transmise aux trayeurs de vache, protégeait contre la variole, permettant d'entrevoir une vaccination sans les graves inconvénients de la variolisation. Jenner entrevit dès cette époque l'éradication de la variole par la vaccination [279].

La menace de bioterrorisme oblige à réapprendre le diagnostic de la variole et à réutiliser, malgré ses risques de complications, la vaccination antivariolique [277].

Réservoir : humain et animal

Mode de transmission : est principalement par contact direct rapproché ,par l'intermédiaire des sécrétions nasopharyngées ou plus occasionnellement par contact avec les lésions cutanées(croutes comprises).les poxvirus sont très résistants, les contaminations indirectes par des objets souillés sont donc possibles [280].

Répartition géographique :

Tableau VII :Principales poxvirus touchant l'homme [281].

Tableau 1. Principales poxviroses touchant l'homme				
Genre	Espèce	Distribution géographique	Hôte	Réservoir
Orthopoxvirus	Variole Monkeypox Cowpox Vaccine	Eradiquée Afrique (USA) Eurasie Mondiale	Homme Homme, primates Homme, bovins, félins Homme, bovins	Homme Ecureuils, rongeurs Rongeurs Rongeurs
Parapoxvirus	Virus de l'Orf Pseudocowpox virus	Mondiale Mondiale	Homme, ovins, caprins Homme, bovins	Inconnu Inconnu
Molluscipox virus	Molluscum contagiosum	Mondiale	Homme	Non
Yatapoxvirus	Tanapoxvirus	Afrique	Homme	Rongeurs ? Moustiques ?

Pouvoir pathogène :

➤ La variole

La variole était une virose généralisée donnant une éruption pustuleuse après deux semaines d'incubation. L'éruption, secondaire à la première virémie, précédée et associée à une fièvre élevée avec pneumonie, ne comportait (contrairement à la varicelle) qu'une seule poussée, de sorte qu'à un moment donné tous les éléments (contrairement à la varicelle) en étaient au même stade : macules, puis papules, puis vésicules enchâssées dans le derme (et non pas en goutte de rosée) puis pustules, puis croûtes (contagieuses) et enfin cicatrices indélébiles (chez les survivants, la « petite vérole ») [277].

Lors de la deuxième virémie, d'autres organes peuvent être atteints comme la cornée, le larynx ce qui entraîne une obstruction des voies aériennes supérieures, le système nerveux central avec encéphalite ou épisode psychotique aigu. Et moins souvent, une pneumonie, une ostéomyélite ou une orchite [282].

Un être humain sur six était destiné à mourir de la variole.



Figure 36 : Eruption variolique [283].

➤ La vaccine :

La vaccine dérivait initialement d'une poxvirose de la vache, le cowpox, qui est aussi une maladie professionnelle de vachers. C'est un vaccin vivant dont l'inoculation dans le derme donne une lésion localisée (pustule), immunisant cependant contre l'infection généralisée qu'est la variole. On ne l'employait plus pour prévenir la variole. En effet, suite à l'éradication de la variole, la vaccination avait été interrompue, d'autant qu'elle comportait un risque de mort de $1/10^6$, par complications de deux ordres : soit encéphalite post-vaccinale d'origine allergique sans multiplication virale dans le cerveau ; soit vaccine généralisée (semblable à la variole) ou gangrène vaccinale par multiplication virale, chez les sujets immunodéprimés ou atteints d'eczéma [277].

Il est actuellement considéré comme un virus de laboratoire. L'infection par le virus de la vaccine est accidentelle et concerne actuellement les personnes travaillant dans des laboratoires [282].

➤ Monkey pox :

C'est une zoonose transmissible du singe à l'homme la transmission interhumaine est très faible le virus pénètre par voie respiratoire ou une abrasion cutanée qui fait une éruption pustuleuse parfois mortelle, ressemblant cliniquement à la variole mais sans en avoir le « génie épidémique ». La mortalité est d'environ 15% et sévit en Afrique [80].

Le Monkeypox provoque une maladie proche de celle de la variole, beaucoup moins grave, avec fièvre, poly-adénopathies, exanthème maculeux puis papuleux, précédant l'apparition de pustules nécrotiques laissant des séquelles cicatricielles [284].



Figure 37 : monkeypox chez un enfant africain [285].

➤ Nodules des trayeurs, Le nodule d'Orf :

Les poxvirus, du genre parapoxvirus, sont responsables de zoonoses très contagieuses, en particulier chez les bovins, les ovins et les caprins. Ils sont transmissibles à l'homme et provoquent des atteintes cutanées de type nodulaire, bénignes, le plus souvent uniques et siégeant principalement sur les mains. Elles sont désignées sous le terme de nodule des trayeurs, si l'origine de la contamination est bovine, et de nodule d'orf, si l'origine est ovine ou caprine. Les lésions, apparaissant généralement une semaine après le contact, sont d'abord une maculo-papule, puis une pustule ayant un centre violacé ombiliqué d'environ 2-3 cm de diamètre, ensuite un nodule, enfin les lésions régressent. Une lymphangite associée n'est pas rare. Les lésions siègent principalement sur les mains. La transmission se fait par contact direct avec un animal infecté, des carcasses ou du matériel infecté. Il n'y a pas de transmission interhumaine. L'examen anatomo-pathologique et le contexte redressent le diagnostic [286].



Figure 38: nodule d'Orf. [287].

➤ Molluscum contagiosum (MC) :

Les MC se présentent typiquement sous la forme de papules perlées ombiliquées, hémisphériques, de 1 à 5 mm de diamètre, de la couleur de la peau normale, ou de couleur rose ou blanche. Les lésions peuvent ressembler à des vésicules lorsqu'elles sont translucides. Certaines lésions sont beaucoup plus grosses, de 10 à 15 mm de diamètre (molluscum géant). Les lésions peuvent atteindre toutes les parties du corps, mais, chez le jeune enfant, elles sont plus fréquemment retrouvées au niveau du visage et du cou, des aisselles, de l'abdomen et des membres. Les lésions anogénitales sont habituellement sexuellement transmises chez l'adolescent et le jeune adulte. Dix pour cent des MC sont entourés d'une éruption eczématiforme et sont prurigineux. Toutefois ces lésions peuvent être extensives chez les malades du SIDA et sont considérés comme une infection opportuniste [288].



Figure 39. Molluscums contagiosums typiques du pli du coude chez un enfant de 2 ans et demi [288].

Diagnostic :

-La variole : Le diagnostic de certitude est apporté par l'isolement du virus dans le liquide des vésicules ou dans les croûtes, soit par culture cellulaire notamment

sur membrane chorioallantoïdienne, soit par polymerase chain reaction (PCR) c'est actuellement la technique par PCR qui a été retenue pour faire le diagnostic rapide dans les centres hospitaliers de référence[282].

-Monkey pox : Le diagnostic est clinique avec confirmation par PCR [284].

-Nodules des trayeurs : Le diagnostic sur l'anamnèse et confirmé par culture virale l'histologie peut montrer des lésions évocatrices .L'évolution se fait vers la disparition quelques semaines parfois compliquée d'une surinfection bactérienne [280].

-Maladie orf : Le diagnostic est suspecté devant l'aspect clinique de la lésion et l'histoire d'un contact avec un animal infecté. L'examen en microscopie électronique d'une croûte ou d'une petite biopsie est le meilleur moyen de confirmer le diagnostic[282].

-Molluscum contagiosum : Il est essentiellement clinique. Dans les cas difficiles, l'examen microscopique du matériel blanchâtre contenu dans les papules montre les inclusions caractéristiques [289].

Traitement : L'antiviral actuellement disponible contre les poxvirus est le cidofovir [277].

Les infections à PPXV ne nécessitent pas de traitement spécifique. On a recours généralement aux antalgiques et antipyrétiques, tout comme l'utilisation d'antibiotiques en cas de surinfection bactérienne. La plupart des poxviroses étant rares, peu de traitements ont été testés. Seul le MC, du fait de sa fréquence, présente un éventail thérapeutique large étayé par de nombreuses publications. Les critères décisionnels sont le nombre de lésions, leur localisation, le statut immunitaire et l'âge du patient. En raison des effets secondaires dues aux traitements du MC (douleur, gêne locale, cicatrice, hypo- ou hyperpigmentation), l'abstention thérapeutique peut être envisagée chez l'immunocompétent ayant peu

de lésions ou des lésions inflammatoires, après une information sur les moyens de prévention et le risque d'autoinoculation. Quand un traitement est nécessaire, des traitements ablatifs physiques (curetage, cryothérapie) ou chimiques, des topiques immunomodulateurs ou des traitements antiviraux existent. Il n'y a pas de consensus sur le traitement de première intention [290].

Prévention :

-Variole : Le seul traitement préventif efficace est la vaccination par le virus de la vaccine. La vaccination est contre-indiquée chez les sujets immunodéprimés, les sujets avec une dermatose sévère et les femmes enceintes [282].

-Monkey pox La vaccination par la vaccine protège aussi contre le monkeypox. Le monkeypox n'est pas considéré comme un problème de santé publique du fait de sa faible prévalence et de la faible contamination interhumaine [282].

-La prévention passe par l'éviction des contacts avec les animaux infectés et les objets contaminés dans les populations à risque du fait de leur activité professionnelle ou de leurs loisirs [290].

-Pour le molluscum contagiosum On peut lutter contre les facteurs de risque chez l'enfant que sont l'atopie et chez les adultes, l'infection à VIH et les immunodépressions, l'épilation à la cire en institut et le prêt de rasoir, le tatouage sans règles d'hygiène strictes. On recommande généralement l'utilisation de produits de bain et de serviettes spécifiques à chaque personne dans une famille[291].

31) Arbovirus

Famille, Genre, Espèce :

ils regroupent un grand nombre de virus classés dans cinq familles virales différentes dont la famille flaviviridae (virus amaril =fièvre jaune ,dengue

,encéphalite japonaise ,encéphalite à tiques).Attention certains arbovirus sont responsables de fièvres hémorragiques mais arboviroses et fièvres hémorragiques ne sont pas toujours superposables(les arboviroses sont des maladies dues à des arbovirus (définition écologique),les Fièvres Hémorragiques (FH) sont définies par leur présentation clinique)) [292].

Près de 150 arbovirus sont pathogènes pour l'homme, et les principales familles pouvant comporter ces arbovirus sont : [293].

Tableau VIII :principales arboviroses tropicales [294].

Tableau 1. Principales arboviroses tropicales		
Famille	Genre	Arboviroses
Flaviviridae	Flavivirus	Dengue (M)
		Fièvre jaune (M)
		Encéphalite japonaise (M)
		West Nile (M, T)
		Encéphalite Saint Louis (M)
		Fièvre de la forêt de Kyasanur (T)
		Zika (M)
		Sepik (M)
		Koutango (T)
Bunyaviridae	Nairovirus	Crimée-Congo (T)
	Phlébovirus	Fièvre de la vallée du Rift (P)
		Fièvre à phlébotomes (P)
	Bunyavirus	Bunyamwera (M)
Togaviridae	Alphavirus	Chikungunya (M)
		O'Nyong Nyong (M)
		Sindbis (M)
		Mayaro (M)
		Ross River (M)
		Encéphalites équine Est, Ouest, du Venezuela (M)
Reoviridae	Orbivirus	Orungo (M)
Transmission par des moustiques (M), des phlébotomes (P), des tiques (T)		

Structure :

- Génome : Presque tous les virus d'arboviroses sont des virus à ARN (les iridoviridae faisant exception en étant à ADN).

- Capside : ils peuvent avoir une forme sphérique comme les bunyaviridae, en obus comme les rhabdoviridae, en icosaèdre comme les iridoviridae.
- Enveloppe : Ils peuvent être enveloppés ou non-enveloppés.

Particularités :

Les arboviroses partagent des caractères cliniques et biologiques communs mais aussi des spécificités symptomatologiques et évolutives selon le tropisme tissulaire des virus en cause. L'insuffisance hépatorénale, hémorragies diffuses et méningo-encéphalite représentent les complications les plus fréquentes et les plus graves des arboviroses [295].

Les Arenaviridae (virus de la fièvre de Lassa) et les Filoviridae (virus Ebola) ne sont pas des arbovirus car ils ne sont pas transmis par des vecteurs mais par contact avec le réservoir de virus (rongeur pour la fièvre de Lassa). Néanmoins, ces virus apparentés aux arbovirus peuvent entraîner des fièvres hémorragiques identiques à celles des arboviroses les plus graves. Leur contagiosité directe est extrême. En conséquence, tout cas de fièvre hémorragique africaine identifié chez un voyageur nécessite un isolement strict jusqu'à infirmation du diagnostic de fièvre d'Ebola ou de Lassa. De même, les virus Hantaan, bien qu'appartenant à la famille des Bunyaviridae, ne sont pas des arbovirus car leur transmission se fait par contact avec des rongeurs [296].

Réservoir : Les animaux domestiques et sauvages, les vecteurs ou l'homme sont les réservoirs de virus.

Mode de transmission : les arbovirus sont des virus transmis par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages (moustiques, phlébotomes, tiques...) à différents hôtes vertébrés, dont l'homme [292].

La majorité des arboviroses sont des zoonoses touchant les singes (fièvre jaune), le porc (encéphalite japonaise), les bovins (fièvre de la Vallée du Rift) ou les oiseaux (West Nile). L'homme n'est alors infecté qu'accidentellement par le

vecteur. Certaines, comme la dengue ou la fièvre O’Nyong Nyong, ne concernent que les humains, d’autres peuvent se transmettre aussi par contact ou inhalation (fièvre hémorragique Crimée Congo, fièvre de la Vallée du Rift). Un donneur de sang en phase virémique peut transmettre une arbovirose par son don. La transmission materno-fœtale est aussi possible (dengue, Chikungunya, Zika...) [294].

Répartition géographique : Les arboviroses sont cosmopolites, touchant tous les continents mais surtout les zones tropicales. Chaque arbovirus a une répartition géographique qui lui est propre [296].

Leur repartition est fonction de celle des vecteurs et des animaux réservoirs [294].

Tableau IX : distribution géographique, mode de transmission prédominant et formes cliniques des principaux arbovirus [295].

Distribution géographique, mode de transmission prédominant et formes cliniques des principaux arbovirus			
	Syndrome hépatorénal	Syndrome hémorragique	Syndrome méningo-encéphalitique
Europe		F.H. Crimée-Congo (T)	Encéphalite européenne à tique (T)
Asie, Pacifique		Dengue (M) F.H. forêt de Kyasanur (T) F.H. d'Omsk (T)	Encéphalite vernoestivale russe (T) Encéphalite japonaise (M) Encéphalite de la Murray Valley (M)
Amériques	Fièvre jaune (M)	Fièvre jaune (M) Dengue (M)	Encéphalite de Saint-Louis (M) Encéphalite équine de l'Est (M) Encéphalite équine de l'Ouest (M) Encéphalite de Californie (M) Encéphalite équine vénézuélienne (M) West-Nile (M)
Afrique	Fièvre jaune (M) West-Nile (M)	Fièvre jaune (M) F.H. Crimée-Congo (T) F. Vallée du Rift (M et T)	West-Nile (M) F. Vallée du Rift (M et T)

Vecteurs : M, moustiques ; T, tiques ; F, fièvre ; F.H., fièvre hémorragique.

Pouvoir pathogène : Les arboviroses se traduisent par quatre syndromes principaux : fièvre algique, fièvre hémorragique, méningo-encéphalite et syndrome hépatorénal. Ces syndromes, la date et le lieu présumé de la

contamination orientent vers l'arbovirose responsable et guident le diagnostic sérologique. Les fièvres algiques sont caractérisées par la survenue brutale d'une fièvre élevée, d'arthralgies, de myalgies, de céphalées, parfois d'érythèmes et d'adénopathies. Une évolution bi phasique est possible et témoigne souvent de complications. Le pronostic est généralement bon. Les fièvres hémorragiques associent aux symptômes précédents un purpura, des hémorragies gingivales, conjonctivales et viscérales qui peuvent évoluer vers un état de choc et la mort, notamment quand la virémie et les transaminases sont élevées. Les méningo-encéphalites sont caractérisées par une fièvre, des signes méningés, une méningite et des signes encéphalitiques associant des troubles de la conscience, des signes de focalisation, des convulsions et des signes neuro-végétatifs. de graves séquelles et La mort sont possibles .Le syndrome hépatorénal fébrile est plus spécifique de la fièvre jaune, mais peut être confondu avec une infection à Hantavirus, un paludisme compliqué, une hépatite virale fulminante ou une forme grave de leptospirose [296].

Tableau X: Principaux syndromes dus aux arboviroses [294].

Tableau 2. Principaux syndromes dus aux arboviroses		
Syndrome algique	Syndrome hémorragique	Syndrome méningo-encéphalitique
Dengue	Crimée Congo	Encéphalite japonaise
Chikungunya	Dengue	Encéphalite Saint Louis
Zika	Kyasanur	Encéphalites équine
Mayaro	Fièvre de la Vallée du Rift	West Nile
O'Nyong Nyong		Fièvre de la Vallée du Rift
Ross River		Rarement : dengue et Chikungunya
Hépatonéphrite : fièvre jaune		

➤ La dengue :

Sur le plan clinique, l'infection peut être asymptomatique ou symptomatique. Lorsque l'infection est symptomatique, les manifestations sont assez polymorphes.

L'OMS distingue la dengue classique ou DF (pour le terme anglais dengue fever) et la dengue hémorragique (DH) avec ou sans syndrome de choc (DH/DSC).

La dengue classique correspond à un syndrome algofébrile caractérisé par l'apparition brutale d'une fièvre élevée, associée à des myalgies, arthralgies, douleurs rétro-orbitaires, céphalées, un rash cutanéomuqueux et parfois des hémorragies. La phase fébrile est de courte durée (4 à 5 jours) avec parfois une courbe biphasique de la température. La convalescence est longue avec une asthénie majeure et il n'est pas rare de noter un état dépressif.

La DH est essentiellement définie biologiquement par l'association d'une thrombopénie (plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$) et d'une hémococoncentration (augmentation d'au moins 20% de l'hématocrite). La DH survient en général vers le 3e-4e jour suivant l'apparition de la fièvre, au moment de la phase de défervescence et comporte quatre grades de sévérité, les grades 3 et 4 correspondant à la DH/DSC. La mortalité liée à la dengue hémorragique varie entre 1 et 5 %. Les mécanismes à l'origine de la fuite plasmatique ne sont pas connus. Le seul facteur de risque d'apparition de la DH reconnu depuis plus d'une trentaine d'années est lié à la survenue d'une infection secondaire, mais cette notion est actuellement très controversée. La DH est toujours la seule forme sévère de la dengue actuellement prise en compte. Cependant, d'autres formes sévères de dengue sont de plus en plus souvent rapportées, et ce indépendamment de l'apparition d'une dengue hémorragique: atteintes hépatique (cytolyse et/ou insuffisance hépatocellulaire), neurologique (encéphalite ou méningo-encéphalite), pulmonaire, cardiaque, etc [297].

➤ Encéphalite à tiques d'Europe centrale :

L'incubation de la maladie est en moyenne de 7 à 14 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours. Dans la majorité des cas, à l'instar d'autres arboviroses,

l'infection par ce virus reste au stade infraclinique ou n'entraîne qu'un syndrome pseudogrippal. L'évolution dans la forme typique de la maladie est biphasique.

Au cours de la première phase, un tableau pseudogrippal associant fièvre, céphalées, myalgies et asthénie éventuellement arthralgies, conjonctivite et catarrhe résume la clinique. Ces symptômes se prolongent en général une semaine avant de disparaître. La deuxième phase, inconstante, apparaît huit à dix jours plus tard. C'est la phase neurologique contemporaine d'une recrudescence fébrile de quatre à dix jours mais parfois prolongée pendant un mois. Plusieurs présentations sont possibles : méningites, méningoencéphalites ou méningoencéphalomyélites. De nombreux signes cliniques peuvent être rencontrés: l'altération de la conscience, les hallucinations, l'ataxie, les parésies des membres inférieurs, les parésies des nerfs crâniens, les tremblements, les dysesthésies, la dysphasie, le nystagmus, l'insuffisance respiratoire et des signes neurovégétatifs divers. Les patients qui présentent un tableau d'encéphalomyélite et/ou de radiculite ont les risques les plus élevés en termes de mortalité et de séquelles neurologiques [298].

➤ Encéphalite japonaise :

L'incubation est de 4 à 14 jours. L'infection est souvent asymptomatique ou à type de fièvre isolée. Le taux de formes neurologiques est de 1/200 à 250. En milieu endémique, du fait de l'immunité acquise chez les adultes, ces formes s'observent surtout chez les enfants. En milieu strictement épidémique ou chez des voyageurs non immuns, on les observe aussi chez les adultes. L'encéphalite japonaise évolue en plusieurs phases :

- phase de début, de 2 à 3 jours, avec fièvre élevée, malaise, céphalées, nausées et vomissements ;
- phase d'état, de méningo-encéphalite aiguë, de 3 à 4 jours, avec fièvre anarchique, troubles de la conscience (allant jusqu'au coma dans 20 à 50 % des cas), convulsions, troubles respiratoires ;

- phase d'encéphalite subaiguë, d'une durée de 7 à 10 jours, où s'expriment des signes de localisation : hémiplégie, paralysies spasmodiques, atteintes des nerfs crâniens, syndrome extrapyramidal.

La convalescence dure plusieurs semaines. Le pronostic de cette encéphalite est sévère. La létalité élevée, est liée à la sévérité du tableau clinique et à la qualité des ressources thérapeutiques (réanimation non spécifique). Après la guérison, les séquelles sont souvent importantes, de type neurologique, psychique ou neuropsychique. Des formes pseudo-poliomyélitiques ont été signalées au Vietnam [299].

➤ Fièvre jaune :

Après une période d'incubation de 3 à 6 jours, on note l'apparition rapide d'une fièvre élevée et biphasique, associée au cours de la phase initiale à des signes classiquement observés au cours des infections par des arbovirus (myalgies, céphalées, douleurs rétro-orbitaires...). Dans les cas sévères, la phase aiguë est suivie par une brève période de rémission qui précède l'apparition, vers le 4^e-5^e jour, des hémorragies et de l'atteinte hépatique et rénale caractéristiques de l'hépatonéphrite hémorragique qui associe des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales importantes), un ictère d'intensité variable, et un syndrome hémorragique avec purpura, hémorragies des muqueuses, hémorragies digestives dont le classique « vomito negro ». L'évolution dans ce cas est redoutable, la mort survenant dans un tableau de choc entre le 5^e et le 11^e jour. Dans un pourcentage variable de cas, l'état s'améliore progressivement, et la guérison est sans séquelles malgré une phase de convalescence assez longue. D'autres formes cliniques sévères sont décrites : formes suraiguës mortelles en 2 à 3 jours, formes cardiovasculaires avec collapsus. La létalité de la fièvre jaune varie selon les épidémies de 10 à 40 % [300].

➤ Fièvre Chikungunya :

Les symptômes cliniques sont précédés d'une incubation silencieuse moyenne de quatre à sept jours [extrêmes 1– 12 jours] et les formes asymptomatiques représentent 75 à 95% des cas. Le début est brutal associant une fièvre élevée, des céphalées, des dorsalgies, des myalgies et des arthralgies ; ces dernières peuvent être intenses, touchant principalement les extrémités (chevilles, poignets, phalanges mais également les grosses articulations). Des signes cutanés sont rencontrés dans environ 33–50 % des cas : œdème facial ; éruption cutanée maculopapuleuse et prurigineuse prédominant sur le thorax, ou chez l'enfant une éruption bulleuse avec importants décollements cutanés ; hémorragies minimes (purpura et gingivorragies) surtout chez l'enfant. L'évolution générale est le plus souvent bénigne en moins de dix jours, atteintes articulaires mis à part qui peuvent persister plusieurs mois. Dans 80-90% des cas elles apparaissent dans les 3 mois qui suivent l'infection aiguë. Il s'agit d'un tableau de polyarthrite proche de la polyarthrite rhumatoïde avec ténosynovite et arthropathie destructive chronique. Enfin, des cas de chikungunya néonataux gravissimes ont été décrits et associés à une infection maternelle en prépartum ou lors de l'allaitement [301].

➤ Fièvre West Nile :

Asymptomatique dans 75 % des cas, l'intensité de la forme clinique et des complications est très variable. Le principal symptôme est un syndrome fébrile pseudo-grippal avec parfois adénopathies, angine, exanthème et atteinte neurologique (méningite, encéphalite, paralysie flasque) dont les séquelles en font la gravité. Son évolution est en règle bénigne sauf sur terrain fragile [302].

➤ Fièvre de la vallée du Rift :

La maladie est bénigne et reste asymptomatique dans 50 % des cas, les complications étant rares. Après une incubation de deux à six jours, apparaissent une fièvre, des céphalées intenses, des myalgies, des arthralgies, une photophobie, des vertiges, des nausées, des vomissements et une prostration. Les hommes, plus

souvent au contact des animaux, sont plus atteints que les femmes. Les symptômes régressent habituellement en quelques jours. Si la majorité des patients supportent assez bien la maladie, des complications oculaires (0,5 à 2 %), hémorragiques (1 %) ou méningées (1 %) peuvent survenir. Les lésions oculaires apparaissent entre une et trois semaines après les premiers symptômes. La vision est floue, puis redevient normale en une dizaine de semaines. En cas d'atteinte de la macula, une baisse importante et bilatérale de l'acuité visuelle va persister. La gravité est due aux formes hémorragiques (inférieure à quatre jours) : hématomèse, méléna, pétéchies, purpura, ecchymoses, ictère, hémorragies gingivales, épistaxis. Ce syndrome hémorragique est la principale cause de mortalité (50 %). Une défaillance multiviscérale d'évolution fatale est parfois constatée. Une autre complication possible est la survenue d'une méningo-encéphalite dans les huit à 30 jours après la fièvre : syndrome méningé, hallucinations, vertiges, désorientation. La mortalité est faible mais les séquelles neurologiques sont fréquentes. Le traitement n'est que symptomatique [303].

➤ La Fièvre hémorragique Crimée-Congo :

Le tableau, peu spécifique, débute par de la fièvre suivie d'une rémission à J3-J4 précédant l'apparition de signes hémorragiques (dont éruption pétéchiale généralisée). La létalité est de 20 % [302].

➤ Fièvre zika :

La durée d'incubation varie entre 3 et 12 jours après la piqûre infectante. L'infection est généralement asymptomatique dans 70 à 80 % des cas. Quand l'infection est symptomatique, elle se manifeste par un syndrome pseudogrippal ou algo-éruptif. On observe une fièvre inconstante (66 % des cas) et modérée de courte durée (en moyenne inférieure à trois jours), un exanthème maculopapuleux (85 %), une hyperhémie conjonctivale (41 %), des arthralgies (54 %) et/ou des myalgies (45 %) ainsi qu'une asthénie. Dans de rares cas, peuvent se manifester

des signes digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) ou des symptômes non spécifiques tels que des céphalées, étourdissements, toux, malaise, œdèmes des membres inférieurs ou une anorexie. L'évolution est dans la majorité des cas bénigne et spontanément résolutive en 4 à 7 jours. Des cas syndrome de Guillain-Barré post infectieux, ont été constatés au Brésil et en Polynésie française. Les femmes enceintes risquent de transmettre le virus au fœtus, ce qui peut engendrer de graves anomalies du développement cérébral chez l'enfant [304].

Diagnostic : tous les arbovirus sont responsables d'infections inapparentes dans une proportion très importante de cas. Il en résulte que la clinique ne peut aboutir qu'à un diagnostic présomptif d'arbovirose que viendra confirmer la biologie [295].

1) Isolement du virus dans le sang et le sérum

- Il permet le diagnostic de certitude mais n'est possible que durant les 3 à 5 premiers jours de l'infection (virémie) : culture et identification secondaire par IHA, ELISA, IF, PCR, hybridation, microscopie électronique.

2) Amplification génique (RT-PCR) Sensible, spécifique, rapide, non thermosensible, positive surtout pendant la phase virémique jusqu'à 10 jours dans les urines après le début des signes pour le virus Zika.

3) Détection des antigènes viraux Ag libres ou complexés aux IgM spécifiques : disponible pour quelques arboviroses dont la dengue, rapide mais utilisable seulement à la phase virémique et thermosensible.

4) Sérologies

- Contraintes : positivité retardée, nécessité de 2 prélèvements espacés d'au moins 7 à 10 jours ; l'augmentation de 4 fois du titre d'anticorps spécifiques permet le diagnostic sérologique de l'arbovirose.

- Sérologies classiques : IHA et FC ; les réactions sérologiques croisées entre arboviroses sont fréquentes.
 - Séro-neutralisation (réduction de plaque) : très spécifique mais effectuée uniquement en laboratoire spécialisé (cultures cellulaires), utile en cas de suspicion de réactions croisées.
 - Détection des IgM spécifiques (ELISA) : méthode rapide (4 h), spécifique de groupe et sensible, praticable sur un seul prélèvement (adaptée au terrain) mais positive qu'en fin de 1^{re} semaine de la maladie. La présence d'IgM sur un seul prélèvement est évocatrice d'une infection récente mais les IgM peuvent persister au-delà de la saison de transmission et perturber le diagnostic. Des faux positifs peuvent se voir lors d'autres infections aiguës (paludisme, CMV...).
 - Dot-ELISA : spécifique de type, rapide, adapté au terrain, positif en fin de la première semaine de la maladie.
- 5) Détection du virus dans le LCR en cas d'encéphalite : PCR, antigènes viraux, souvent associés à la présence d'IgM spécifiques dans le LCR (sécrétion intrathécale) [294].

Traitement : La prise en charge de toutes les arboviroses est essentiellement un traitement symptomatique aucun antiviral n'est efficace. La mise en évidence spécifique d'un virus est cependant importante pour anticiper les éventuelles complications. Par exemple, en cas de dengue, l'utilisation d'aspirine ou d'anti-inflammatoires qui pourraient favoriser les saignements est à éviter. Afin d'anticiper l'apparition d'une forme sévère (hémorragie ou choc), il est important de bien s'hydrater et de suivre l'évolution des thrombocytes et de l'hématocrite dont l'augmentation peut être un signe de fuite plasmatique. En cas de persistance d'arthralgies, un diagnostic de chikungunya permettra de discuter du pronostic et les AINS seront les médicaments de premier choix. En cas de grossesse, il sera

important de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de Zika afin de pouvoir détecter à temps d'éventuelles malformations fœtales [305].

Prévention :

-Mesures anti-vectorielles

- Individuelles, peu efficaces contre les vecteurs à activité diurne (*Aedes* spp.) ; répulsifs contre les tiques.

- Collectives : lutte anti-larvaire contre les vecteurs domestiques ou péri-domestiques comme *Ae. aegypti*. La démoustication des moyens de transport internationaux permet de limiter l'extension de vecteurs cosmopolites comme *Ae. albopictus*.

- Surveillance entomologique L'évaluation des densités de vecteurs et de larves selon les saisons et du taux de vecteurs infectés permet de délimiter les zones d'endémie, de prévoir la survenue d'épidémies (alerte) et de déclencher des mesures de prévention (réponse) comme la lutte antivectorielle ou la vaccination des populations à risque.

- Vaccination Vaccination préventive, dans le cadre du programme élargi de vaccination dans les zones d'endémie ou en cas d'épidémie, elle concerne essentiellement la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise. Un vaccin contre les 4 sérotypes de la dengue est disponible depuis fin 2015. Son efficacité sur la réduction de la pandémie sera à évaluer lors des prochaines années.

- Mesures de protection Concernant les prélèvements, le personnel de soins et de laboratoire contre les arboviroses hautement contagieuses responsables de fièvres hémorragiques (Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift) [294].

32) Fièvres hémorragiques virales — hors arboviroses

Famille : appartiennent à de nombreuses familles (Flaviviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Filoviridae) [306].

Genre : Flavivirus, Phlebovirus, Nairovirus, Hantavirus, Arenavirus, Filovirus [307].

Espèce : Il s'agit généralement des maladies causées par les virus Arenaviridae (fièvres de Lassa, Junin et Machupo), Bunyaviridae (fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Hantaan), Filoviridae (Ebola et Marburg) et Flaviviridae (fièvre jaune, dengue, fièvre hémorragique d'Omsk, fièvre de la forêt de Kyasanur) [308].

Structure :

- **Génome :** Les virus responsables de ces syndromes sont tous des virus à ARN simple brin
- **Capside :** peut-être hélicoïdal ou icosaédrique
- **enveloppe** possédant une enveloppe lipidique, mais leurs morphologies sont très différentes [309].

Particularités :

Même si d'autres virus peuvent donner des manifestations hémorragiques, il est admis de réserver l'appellation « fièvre hémorragique virale » (FHV) aux arboviroses se manifestant par des complications hémorragiques (fièvre jaune, dengue hémorragique...) et aux fièvres Ebola, de Lassa ou de Marburg. Beaucoup de ces infections sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et passent souvent inaperçues. À l'inverse, lorsque les manifestations hémorragiques apparaissent, la mortalité peut être importante. L'incubation est de durée variable, selon le virus en cause et vraisemblablement l'inoculum initial, mais se situe en règle entre 2 à 3 jours et 3 semaines [310].

Sur le plan clinique, les hémorragies sont inconstantes (5 à 70 % des cas) et différées;

Sur le plan évolutif, la létalité est variable (5 % pour Lassa, 80 % pour Ebola) [306].

Réservoir :

Les réservoirs des virus sont a priori toujours animaux, mais parfois ne sont pas identifiés [307].

Tableau XI : Principales fièvres hémorragiques virales [306].

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques virales					
Famille	Virus	Maladie	Distribution	Transmission	Réservoir
FHV arboviroses					
<i>Flaviviridae</i>	Virus amaril	Fièvre jaune	Afrique Amérique du Sud	Moustiques (Aedes)	Primates
	Dengue 1-4	Dengue	Afrique, Asie Pacifique, Amérique tropicale	Moustiques (Aedes)	Homme
	Omsk	FH d'Omsk	Sibérie	Tiques	Rongeurs
	Kyasanur	FH de la forêt de Kyasanur	Inde	Tiques	Rongeurs singes, oiseaux

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques virales					
Famille	Virus	Maladie	Distribution	Transmission	Réservoir
<i>Bunyaviridae</i>	Nairovirus Crimée-Congo	FH de Crimée-Congo	Afrique, Asie, Russie, Europe, Moyen-Orient	Tiques	Bétail, oiseaux
	Phlebovirus Rift	FH de la vallée du Rift	Afrique	Moustiques	Bétail
FHV à réservoir animal					
<i>Bunyaviridae</i>	Hantavirus Hantaan Séoul Puumala Sin nombre Andes	FHSR FHSR néphrite épidémique HPS* HPS*	Asie, Balkans Asie Europe Amérique du Nord Amérique du Sud	Rongeurs	
<i>Arenaviridae</i>	Lassa Junin Machupo Guanarito Sabia	FH de Lassa FH d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil	Afrique Centrale et de l'Ouest Argentine Bolivie Venezuela Brésil	Rongeurs	
FHV à réservoir inconnu					
<i>Filoviridae</i>	Ebola Marburg	FH d'Ebola. FH de Marburg	Afrique Centrale et Australe	Inconnue (chauves souris frugivores ?)	
* HPS : hantavirus pulmonary syndrom					

Transmission : Les FHV dues à des arbovirus se transmettent par piquûre de moustiques ou morsure de tiques. Certaines d'entre elles (fièvre de la vallée du Rift et de Crimée-Congo) peuvent de surcroît se transmettre par contacts directs avec des fluides ou tissus infectés issus d'animaux ou de personnes malades. Pour les FHV sans vecteur, la transmission se fait par contact avec des animaux réservoirs (rongeurs, chauve-souris). Les animaux transmettent le virus par l'intermédiaire de leurs excréta (urines, excréments) et l'homme se contamine par contact direct ou en inhalant des poussières ou aérosols souillés. Des transmissions sont également possibles par contact avec le sang ou les liquides biologiques lors de manipulation de carcasses d'animaux ou de leurs produits d'avortement. Pour les Filovirus, Arenavirus et Bunyavirus : une transmission interhumaine est possible par le contact avec le sang ou les liquides biologiques. Il n'y a aucun cas humain prouvé d'infection par transmission aérienne mais la

transmission par projection de gouttelettes reste possible. Le strict respect des mesures de prévention (isolement des patients, utilisation d'équipement personnel de protection et précautions standards) prévient efficacement la transmission secondaire en milieu de soins [311].

Répartition géographique : Elle est généralement bien délimitée, mais non circonscrites aux zones tropicales comme on le croit souvent [307].

Pouvoir pathogène : Le patient présente habituellement une fièvre d'installation brutale, des arthralgies, myalgies et céphalées suivies dans les formes aggravées d'une dégradation rapide de L'état général avec hémorragies habituellement superficielles (pétéchies, ecchymoses, suintements aux points d'injection, hémorragies conjonctivales). Des hémorragies internes (hématémèse, méléna, hématurie...) sont parfois observées mais plus rares. Le décès est généralement lié au choc avec défaillance viscérale par extravasation plasmatique au niveau des capillaires. Le taux de létalité varie entre 1 à plus de 75 % des cas. La fièvre de Lassa s'accompagne de pharyngite [312].

➤ Ebola :

Après une incubation de 2 à 21 jours, le tableau est non spécifique au début avec une fièvre élevée à début brutal, un syndrome polyalgique, une asthénie majeure, un rash et des signes digestifs (diarrhée, vomissements). Survient ensuite la 2e semaine un tableau de défaillance polyviscérale avec choc hypovolémique ou septique qui peut conduire au décès, les signes hémorragiques étant inconstants (15 à 20 %). Une uvéite est parfois associée avec risque de cécité. Des formes asymptomatiques existent et seraient immunisantes. Chez les survivants, de nombreux symptômes persistent sur le long terme : asthénie, céphalées, arthralgies, troubles oculaires, troubles psychologiques... [310].

l'émergence d'une nouvelle affection connue sous le nom de "syndrome post-virus Ebola" qui ressemble à des affections inflammatoires et auto-immunes telles que

l'arthrite rhumatoïde, le lupus systémique l'érythème et la spondylarthrite avec uvéite [313].

➤ Marburg :

Les virus responsables de la maladie virale Ebola et de la fièvre de Marburg étant très proches, les caractéristiques de ces 2 maladies sont similaires en termes de modalités de transmission, de dynamique des épidémies, de présentation clinique, de pronostic et de traitement[309].

➤ Fièvre de lassa :

La durée d'incubation varie de 2 à 21 jours. Quand la maladie est symptomatique, le début des manifestations cliniques est en général progressif, avec de la fièvre, une faiblesse généralisée et un mauvais état général. Après quelques jours, les malades peuvent présenter des céphalées, une irritation de la gorge, des myalgies, des douleurs thoraciques, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une toux et des douleurs abdominales.

Dans les cas graves, une pleurésie, un œdème de la face, une hémorragie (buccale, nasale, vaginale ou digestive) et une hypotension peuvent apparaître. Une protéinurie est possible. À un stade tardif, on peut assister à un état de choc, des convulsions, des tremblements, une désorientation pouvant aller jusqu'au coma. Chez 25% des malades survivants survient une surdité. La moitié d'entre eux recouvrent en partie l'ouïe au bout d'un à trois mois. On peut observer des chutes de cheveux passagères et des troubles de la marche au cours de la convalescence. Dans les cas mortels, le décès survient généralement dans les 14 jours qui suivent l'apparition des symptômes. La pathologie est particulièrement grave lorsqu'elle se déclare en fin de grossesse, où 80% décès de la mère et \ou du fœtus sont observés durant le troisième trimestre [314].

➤ Hantavirus :

Forment un genre de description récente qui appartient à la famille des Bunyaviridae. Leurs hôtes naturels sont différentes espèces de rongeurs. Certains sont responsables de maladies comme la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) en Chine, d'autres d'émergence récente comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë aux USA [315].

-D'autres FHV à impact très limité sont décrites : fièvres Junin et Machupo en Amérique du Sud, fièvre Kyasanur en Inde, etc. Leur expression clinique et les problèmes posés sont comparables aux autres FHV [310].

Diagnostic virologique :

Il est basé sur l'identification directe de l'agent causal en association avec une investigation sérologique, la présence concomitante de génome viral et d'IgM correspondantes pouvant être observée. La recherche directe du virus est faite par RT-PCR (en temps réel ou classique), capture d'antigène et secondairement l'isolement viral. La RT-PCR est indiquée dans les 5-6 jours suivant le début des signes cliniques pour les virus dengue, fièvre jaune, fièvre de vallée rift et jusqu'à 10-12 jours pour les arenavirus, filovirus et mais aussi pour La fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Les techniques ELISA (type immuno-capture) et immunofluorescence sont habituellement utilisées pour le diagnostic sérologique. Dans les formes graves à issue fatale, la réponse immunitaire IgM peut être totalement absente, avec une charge virale importante. Le diagnostic des hantaviroses se fait habituellement par sérologie, les anticorps IgM étant présents lors de la phase clinique. Les tests rapides type bandelettes permettent une différenciation rapide avec d'autres infections comme la leptospirose et d'éviter des prescriptions inappropriées. Des techniques d'identification par RT-PCR ont été développées. Tout résultat de FHSR (test positif ou douteux) doit être confirmé au Centre National de Référence des FHV qui recueille également des informations épidémio-cliniques correspondantes [316].

Traitement :

La ribavirine est recommandée pour le traitement et la prophylaxie des infections à arénavirus (surtout la fièvre de Lassa) et à bunyavirus. Cet antiviral n'est pas efficace pour les autres familles de virus .La ribavirine est tératogène chez les animaux. Son utilisation doit donc être contre-indiquée chez la femme enceinte; néanmoins, compte tenu de la gravité de la maladie, elle ne doit pas forcément être exclue en cas d'épidémie secondaire à une attaque bioterroriste. Elle doit être administrée par voie intraveineuse au maximum dans les 6 jours après le début des premiers signes cliniques.

L'administration de plasma de sujets immuns dans les 8 jours suivant le début de la maladie a permis de traiter des patients atteints par le virus Junin.

Enfin, l'interféron-alpha (IFN- α) a montré son efficacité dans la prévention des infections chez l'animal, principalement contre le virus de la vallée du Rift. Cette efficacité préventive est limitée aux temps très précoces après le début de l'infection. Des traitements combinant l'IFN et la ribavirine paraissent apporter une meilleure protection. Néanmoins, les données sont encore insuffisantes chez l'homme.

Quand un patient a des symptômes évocateurs de FHV, un traitement par ribavirine doit être rapidement institué sans attendre les résultats de l'identification virologique. Dans tous les cas, le patient doit être isolé et bénéficier des mesures de réanimation adaptées. La poursuite du traitement est fonction des résultats des diagnostics virologiques [317].

Prévention : En l'absence de vaccin disponible, la prévention des FHV repose sur un ensemble de mesures complémentaires : renforcement de la veille épidémiologique animale (surveillance des épizooties) et humaine ; régulation du commerce international de viande de brousse ; mise en place de programme spécifiques « information, éducation et communication » (IEC) dans les communautés ; lutte contre les vecteurs (tiques) et les réservoirs (rongeurs) ; mise

en place de plan de lutte gouvernementaux et de capacités de riposte nationales dans les régions endémiques (Congo, Gabon, Guinée, Sierra Leone) ; information et formation des personnels de santé ; prévention de la transmission interhumaine par le renforcement des précautions d'hygiène (isolement et mesures barrières) dans les structures de santé [306].

CONCLUSION

Les maladies infectieuses sont connues depuis l'antiquité du fait des grandes épidémies dévastatrices de l'histoire humaine

Les maladies virales émergentes constituent une vraie menace qui peut tout basculer du jour au lendemain comme c'est le cas pour le covid 19

Les infections virales sont le plus souvent asymptomatiques et même lorsqu'elles sont symptomatiques elles sont peu spécifiques

Certes les techniques de diagnostic virologique se sont développées mais leurs couts ne les rendent pas toujours accessibles

Il faut encourager la recherche scientifique en termes des antiviraux et vaccins pour être préparés aux nouveaux défis

Le seul virus à pouvoir oncogène qu'on peut prévenir par la vaccination précoce est le HPV.

RESUMES

Résumé

Titre : Les virus d'intérêt médical

Auteur : IZIKI Chaimaa

Directeur de thèse : Pr.SEKHSOKH Yassine.

Mots clés : chimiothérapie antivirale, diagnostic virologique, Mutants résistants, Vaccins Virus humains.

Les virus humains sont des agents infectieux originaux par la simplicité de leur structure et le caractère intracellulaire de leur réplication.

Les viroses sont nombreuses, plus ou moins contagieuses et graves suivant les virus et l'état physiologique et immunitaire des personnes infectées.

Le diagnostic virologique a progressé de façon remarquable profitant en particulier de l'essor des techniques de biologie moléculaire. Il comporte deux approches différentes et complémentaires, le diagnostic direct qui est basé sur la détection de particules virales ou de composants viraux et le diagnostic indirect qui est basé sur la détection des anticorps spécifiques produits par l'organisme infecté en réponse à l'infection virale.

Par contre, la chimiothérapie antivirale connaît un développement lent et difficile en raison du parasitisme intracellulaire strict des virus et la diversité de leurs génomes. Les antiviraux, en inhibant la réplication virale, peuvent ainsi perturber le métabolisme cellulaire, d'où leur fréquente cytotoxicité. De plus, les molécules utilisables in vivo sont actives uniquement sur des virus en phase de multiplication et sont, par définition, virostatiques, de ce fait, dénuées d'activité sur les virus latents.

Par ailleurs, les virus possèdent une grande variabilité génétique à l'origine de la sélection de mutants résistants responsables des échappements virologiques.

Enfin, l'existence de vaccins dans un bon nombre d'infections virales a ralenti les recherches sur les traitements antiviraux.

Abstract

Title : Viruses of medical interest.

Author : IZIKI Chaimaa.

Supervisor : Pr.SEKHSOKH Yassine.

Key words: antiviral chemotherapy, virological diagnosis, resistant mutants, vaccines , human viruses.

Human viruses are original infectious agents due to the simplicity of their structure and the intracellular nature of their replication.

Viruses are numerous, more or less contagious and serious depending on the virus and the physiological and immune status of infected persons.

Virological diagnosis has progressed remarkably, benefiting in particular from the development of molecular biology techniques. It involves two different and complementary approaches. Direct diagnosis, which is based on the detection of viral particles or viral components, and indirect diagnosis, which is based on the detection of specific antibodies developed by the infected organism in response to the viral infection.

On the other hand, antiviral chemotherapy is slow and difficult to develop because of the strict intracellular parasitism of viruses and diversity of their genomes. Antivirals, by inhibiting viral replication, can disrupt cellular metabolism, hence their frequent cytotoxicity. Moreover, the molecules that can be used in vivo are active only on viruses in the multiplication phase and are, by definition, virostatic, and are therefore devoid of activity on latent viruses.

In addition, viruses possess a great genetic variability which is responsible for the selection of resistant mutants responsible for virological escape.

Finally, the existence of vaccines for a good number of viral infections has slowed down research into antiviral treatments.

ملخص

العنوان: الفيروسات ذات الاهتمام الطبي

المؤلف: شيماء إيزيكي

تحت إشراف: البروفيسور سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: العلاج الكيميائي المضادات الفيروسية ، التشخيص الفيروسي ، الطفرات المقاومة، اللقاحات والفيروسات البشرية.

تشكل الفيروسات مسببات عفوية أصلية وذلك نتيجة بساطة تركيبها وطبيعة تكاثرها الخلوية تعتبر الأمراض الفيروسية من بين الأمراض البشرية الخطيرة والمعدية بشكل أو بآخر وذلك حسب طبيعة الفيروس والحالة الفيزيولوجية والمناعية للأشخاص المصابين.

حقق التشخيص الفيروسي تقدما ملحوظا حيث استفاد بشكل خاص من نتائج

تطور تقنيات البيولوجيا الجزيئية، حيث يعتمد على مبدئين مختلفين ومتكاملين وهما: الفحص المباشر و الذي يتلخص في الكشف عن الجسيمات الفيروسية او المكونات الفيروسية في حين يركز الفحص الغير المباشر على الكشف عن الأجسام المضادة المحددة التي ينتجها الكائن المصاب استجابة للعدوى الفيروسية.

في المقابل شهد العلاج الكيميائي المضاد للفيروسات تطورا صعبا وبطيئا وذلك بسبب تطفل الفيروسات داخل الخلايا وتنوع الجينوم. مضادات الفيروسات، ومن خلال تطبيق التكاثر الفيروسي يمكن لها ان تعطل عملية الإستقلاب الخلوي وبالتالي حصول السمية الخلوية. علاوة على ذلك فان الجزيئات التي يمكن استخدامها في الجسم الحي تكون نشطة فقط على الفيروسات في مرحلة الضرب وهي بحكم تعريفها خاملة وبالتالي خالية من النشاط على الفيروسات الكامنة.

من ناحية أخرى تتمتع الفيروسات بتنوع وراثي كبير وهذه الخاصية هي المسؤولة عن بروز طفرات مقاومة.

وأخيرا أدى وجود لقاحات لعدد كبير من العدوى الفيروسية إلى تباطؤ البحث عن علاجات جديدة مضادة للفيروسات.

*BIBLIOGRAPHIE /
WEBOGRAPHIE*

- [1] **Agut H.** Classification et mode de transmission des virus humains. EMC - Mal Infect. janv 2008;5(3):1-9.
- [2] **H.J.A Fleury.** chapitre 1:historique ,définition ,structure des virus. In: virologie humaine(abrégé). 5e Edition. Paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 282 n°6.
- [3] **Mmes Marie-Christine PAPUCHON, Isabelle COUSIN-BLANCHARD, Sylvie LETOFFE, Virginie RUBI, Cédric FAURE, Pierre VOIJON.** Chapitre 1 - Structure des virus, cycle viral, physiopathologie des infections virales [Internet]. faculté de médecine pierre et marie curie. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.1.html>
- [4] Qu'est ce qu'un virus ? [Internet]. Disponible sur: <http://tpelesvirus.e-monsite.com/pages/nature-des-virus-et-propagation/a-qu-est-ce-qu-un-virus.html>
- [5] Initiation à la virologie: généralités sur les virus (taxonomie) [Internet]. UCLOUVAIN FDP Virologie. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/taxonomie>
- [6] Taxonomie des virus infectant les vertébrés [Internet]. campus de microbiologie médicale. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/taxonomie.html>
- [7] LA MULTIPLICATION VIRALE [Internet]. campus de microbiologie médicale. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>
- [8] Principes généraux de la réplication virale [Internet]. Classification virale - Méthodes de diagnostic en virologie. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2010_Lille_Goffard_Virologie/co/cycle_replication.html
- [9] Réplication virale. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9plication_virale&oldid=171922490
- [10] Covid-19 : tour du monde des pistes de traitements potentiels [Internet]. Atlantico.fr. Disponible sur: <https://www.atlantico.fr/decryptage/3589060/covid-19--tour-du-monde-des-pistes-de-traitements-potentiels-hydroxychloroquine-didier-raoult-vaccin-coronavirus-stephane-gayet>
- [11] cycle viral :UCLOUVAIN FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/cycle-viral>
- [12] **H.J.A Fleury.** chapitr4:réplication des virus à ADN. In: virologie humaine(abrégé). 5e edition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 282 page n°27.

- [13] **H.J.A Fleury.** chapitre 3:réplication des virus à ARN. In: virologie humaine(abrégé). 5e edition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 282page n°18.
- [14] Rétrovirus [Internet]. Futura santé. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-retrovirus-249/>
- [15] **H. Agut, C. Deback, D. Boutolleau.** Aide du laboratoire de virologie en maladies infectieuses. In: EMC ,Traité de Médecine Akos,. 2007^e éd. paris: Elsevier Masson SAS.;
- [16] **Goffard A.** Culture cellulaire et virologie. Intérêts et applications de la culture cellulaire en virologie. EMC - Biol Médicale. janv 2011;6(2):1-8.
- [17] Méthodes de Diagnostic virologique :cours de virologie générale espace étudiant [Internet]. campus de MICROBIOLOGIE MEDICALE. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/index.html>
- [18] **H.J.A Fleury.** méthodes de diagnostic virologique (chapitre7). In: virologie humaine (abrége). 5e Edition. Paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 282 page 44-5.
- [19] DZ PP. Pharmacours: IMMUNOFLUORESCENCE COURS DE PARASITOLOGIE [Internet]. Pharmacours. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <http://courspharmacie2015.blogspot.com/2015/07/immunofluorescence-cours-de.html>
- [20] Les kits ELISA [Internet]. TechOzyme : cyberlettre technique d'Ozyme. Disponible sur: <https://www.ozyme.fr/ressources/cyberlettres/techozyme/techozyme16-quantification-cytokines.asp>
- [21] UCLOUVAIN FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/diagnostic-viral/techniques-diagnostiques>
- [22] **Riquet J, Pitel F.** Les techniques de base de la génétique moléculaire. INRAE Prod Anim. 23 déc 2000;13(HS):29-35.
- [23] **Leruez-Ville M.** Diagnostic virologique des infections respiratoires☆. Arch Pédiatrie. avr 2007;14(4):404-9.
- [24] **Uhel F, Zafrani L,** Commission de la recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française. Nouvelles techniques de biologie moléculaire. Médecine Intensive Réanimation [Internet]. 2019 [cité 14 juill 2020]; Disponible sur: <https://rea.revuesonline.com/10.3166/rea-2019-0119>
- [25] **Leruez-Ville M.** Diagnostic virologique des infections respiratoires. Rev Fr Allergol Immunol Clin. oct 2006;46(6):538-42.

- [26] **H.J.A Fleury.** méthodes de diagnostic virologique indirect. In: virologie humaine(abrégé). 5e Edition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 282page: 61.
- [27] 14: Le test ELISA - BiOutils [Internet]. bioutil 2007-2017. Disponible sur: <https://www.bioutils.ch/protocoles/14-le-test-elisa>
- [28] Western Blot Guide [Internet]. Disponible sur: <https://www.antibodygenie.com/western-blot-guide>
- [29] *Antiviraux : Les points essentiels [Internet]. pharmaco-medicale Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiviraux-les-points-essentiels>
- [30] **Desbois D, Dussaix E.** Chimiothérapie antivirale. In: EMC Maladies infectieuses. 2012. p. 9(2):1-10.
- [31] Collège national de pharmacologie médicale (CNPM), Verdier-Lorne M-C, Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Chapitre 20 Inhibiteurs de fusion/d'entrée. In: Pharmacologie des anti-infectieux. 2018^e éd. France: Elsevier Masson SAS; 2018. p. 161.
- [32] **Faure, S.** antiviraux. In: Actualités pharmaceutiques R n° 485 [Internet]. 2009. p. p n°51–55. Disponible sur: [https://sci-hub.tw/10.1016/S0515-3700\(09\)70446-X](https://sci-hub.tw/10.1016/S0515-3700(09)70446-X)
- [33] **Delye SG, Bazin C, Le Tiec C, Taburet A-M.** Pharmacologie et dosage des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. Rev Fr Lab. sept 2004;2004(365):59-65.
- [34] **Sebbag H.** Chimiothérapie antivirale. Rev Méd Vét. 2005;14.
- [35] **Claire Gozalo, Caroline Solas.** Chapitre 17 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. In: Pharmacologie des anti-infectieux. 2018^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2018. p. 139-42.
- [36] Collège national de pharmacologie médicale (CNPM), Verdier-Lorne M-C, Société française de pharmacologie et de thérapeutique. chapitre 19:Inhibiteurs d'intégrase. In: Pharmacologie des anti-infectieux [Internet]. 2018^e éd. France: Elsevier Masson SAS; 2018. p. page n°153. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9782294753008>
- [37] **Arnaud P.** Les différents interférons : Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. Rev Médecine Interne. nov 2002;23:449S-458S.
- [38] **Alric L, Cacoub P.** Nouvelles perspectives dans le traitement de l'hépatite virale C : l'interféron alpha pégylé. Rev Médecine Interne. oct 2001;22(10):922-5.

- [39] **Pierre Allain.** Interférons [Internet]. Pharmacorama. 2016. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interferons/>
- [40] **Chaix F, Goujard C.** Actualités sur les traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Rev Médecine Interne. juin 2009;30(6):543-54.
- [41] **Gozlan J.** Les nouveaux traitements de l'hépatite C. Rev Francoph Lab. déc 2016;2016(487):65-73.
- [42] **Olivier C.** Les antiviraux dans le traitement de la grippe. Arch Pédiatrie. mai 2001;8:247-9.
- [43] **Segondy M.** Méthodes d'analyse de la sensibilité des virus aux antiviraux : tests phénotypiques et génotypiques. Rev Fr Lab. sept 1998;1998(305):25-30.
- [44] **Blin A.** Principe de la vaccination. Actual Pharm. nov 2018;57(580):47-9.
- [45] **Faure S.** Vaccins (1/2). Actual Pharm. juin 2013;52(527):57-60.
- [46] **Bellier B.** Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Rev Francoph Lab. déc 2009;2009(417):69-77.
- [47] Vaccins : les points essentiels [Internet]. pharmaco-medicale Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels>
- [48] virologie:LES VACCINS ANTIVIRAUX [Internet]. campus de microbiologie médicale. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/vaccin-antiviro.html#haut>
- [49] **Peigue-Lafeuille H.** Nouveaux vaccins. Vaccins recombinants. Médecine Mal Infect. sept 1987;17(9):528-34.
- [50] **Cook-Moreau J, Mehring M, Buxeraud J, Juvin S.** L'essentiel sur les vaccins. Actual Pharm. oct 2016;55(559):16-22.
- [51] **Ladenheim R.** Les vaccins à ADN nu. Biofutur. mai 1995;1995(145):14.
- [52] **Bertagnoli S, Pignolet B, Biacchesi S, Eloit M, Klonjkowski B, Richardson J, et al.** Les vecteurs viraux : outils modernes de vaccination. INRAE Prod Anim. 22 mars 2008;21(1):127-36.
- [53] **Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C.** Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. Rev Francoph Lab. mai 2019;2019(512):42-51.
- [54] **Hannoun Cl.** Vaccins antiviraux. Médecine Mal Infect. nov 1988;18:603-10.

- [55] **Faure S.** Vaccins (2/2). Actual Pharm. sept 2013;52(528):57-60.
- [56] **Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G.** La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. Médecine Mal Infect. mars 2003;33(3):134-42.
- [57] **Behillil S, Enouf V, van der Werf S.** Virus, épidémies et réseaux de surveillance de la grippe. Actual Pharm. oct 2019;58(589):20-6.
- [58] **Amiel C.** Virus de la grippe et barrière d'espèce. Rev Francoph Lab. juin 2010;2010(423):55-62.
- [59] **Pilly E,** Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). virroses respiratoires :grippes. In: Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015. p. 659.
- [60] **Lina B.** Clinique et diagnostic de la grippe saisonnière. Actual Pharm. oct 2019;58(589):27-30.
- [61] **Blot M, Chavanet P, Piroth L.** La grippe : mise au point pour les cliniciens. Rev Médecine Interne. mars 2019;40(3):158-65.
- [62] **Berthélémy S.** Prévention et traitement de la grippe. Actual Pharm. janv 2015;54(542):36-9.
- [63] **Olivier Bouchaud, Paul-Henri Consigny, Michel Cot, Guillaume Le Loup, Sophie Odermatt-Biays.** fiches maladies :Grippe aviaire (A/H5N1, A/H1N1, A/H7N9) (Avian Influenzae Virus infection). In: Médecine des Voyages et Tropicale. 4e édition. Elsevier Masson; 2019. p. 212-4.
- [64] **Mahassin F, Jauréguiberry S, Monsel G, Caumes E, Bricaire F.** Grippe A (H1N1) 2009. Revue générale. Antibiotiques. déc 2010;12(4):235-42.
- [65] **Marmier E, Llavador V, Malato L, Roncin L, Fleury HJ.** La résistance du virus de la grippe aux antiviraux : méthodes d'identification. Rev Francoph Lab. mai 2010;2010(422):63-8.
- [66] **François Freymuth.** virus influenzae. In: Biologie médicale EMC. 2003^e éd. france: Elsevier SAS.; 2003.
- [67] **Lina B.** Thérapeutique et vaccination antigrippale. Actual Pharm. oct 2019;58(589):31-3.
- [68] **François Freymuth.** Virus parainfluenza. In: Biologie médicale. 2003^e éd. Paris: Elsevier SAS; 2003.
- [69] **Canada A de la santé publique du.** Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Virus para-influenza humain [Internet]. aem. 2011 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur:

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/virus-para-influenza-humain.html>

[70] **Dr Marie-Anne Welti.** Parainfluenza virus humains. In: Collège des Enseignants de Pneumologie - 2013 Item 151 [Internet]. 2013^e éd. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_PARAINFLUENZA.pdf

[71] Infections par les virus para-influenza - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-respiratoires/infections-par-les-virus-para-influenza>

[72] **Stéphanie Gouarin.** Virus des oreillons. In: Biologie médicale EMC. 2003^e éd. paris: Elsevier SAS; 2003.

[73] Oreillons. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. INRS, Institut National de Recherche et Sécurité ,Santé et sécurité au travail. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Oreillons

[74] Oreillons. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Oreillons&oldid=169514121>

[75] La vaccination rougeole, oreillons, rubéole (ROR). J Pédiatrie Puériculture. févr 2007;20(1):33-4.

[76] Diagnostic biologique des oreillons. Rev Francoph Lab. juin 2007;2007(393):81.

[77] Le traitement et la prévention des oreillons - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/oreillons.html>

[78] Vaccins disponibles au Centre médical [Internet]. Institut Pasteur. 2016. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/vaccins-disponibles-au-centre-medical>

[79] **Canalvie.** Oreillons : Symptômes, traitement et prévention [Internet]. Canal Vie. Disponible sur: <https://www.canalvie.com/sante-beaute/sante/index-des-maladies/oreillons-1.1339279>

[80] **H.J.A Fleury.** virologie humaine(abrégé). 5e Edition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. 282 p.

[81] **Caseris M, Burdet C, Lepeule R, Houhou N, Yeni P, Yazdanpanah Y, et al. Actualité de la rougeole.** J Eur Urgences Réanimation. nov 2015;27(3):153-60.

- [82] **N. A. Halsey. MEASLES VIRUS Lat. morbilli; Ger. Masern; Fr. rougeole.** In: A Practical Guide to Clinical Virology. John Wiley & Sons, Ltd.; 2002. p. 97-102.
- [83] **Stéphanie Gouarin.** Virus de la rougeole. In: biologie médicale EMC [Internet]. 2003^e éd. Elsevier SAS.; [cité 10 avr 2020]. Disponible sur:
https://drive.google.com/drive/folders/1DW05rmqs_fISG2iGr4QqOI0nIadRIqhN?fbclid=IwAR2wxiFz5O9_72c164wXkSIPDmmVe_f89IqifQHK6mLmt5K0xk6860I2xZk
- [84] **Scrivener Y, Marcil T, Lipsker D, Cribier B. La rougeole, une maladie folliculaire.** Ann Dermatol Vénéréologie. févr 2011;138(2):111-5.
- [85] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 87:virus de la rougeole. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 255-6.
- [86] Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès rougeole [Internet]. mes vaccins .net. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole>
- [87] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Viroses respiratoires 1. Rougeole. In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. 972 p n°655_658.
- [88] Chapitre 9 - Entérovirus et virus des gastroentérites [Internet]. fmpmc virologie. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.9.html>
- [89] **Pozzetto B., Bourlet T., Pillet S.** Entérovirus et autres picornavirus pathogènes pour l'homme (à l'exception du virus de l'hépatite A). In: Biologie clinique,. 2009. paris: Elsevier Masson SAS; 2009.
- [90] **H.J.A Fleury.** chapitre 10:picornaviridae. In: virologie humaine(abrégé). 5e Edition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. page n° 89-92.
- [91] **Pilly E,** Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Infections par les entérovirus:poliomyélite. In: Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015. p. 648_649.
- [92] Poliomyélite [Internet]. Institut Pasteur. 2016. Disponible sur:
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>
- [93] **Pilly E,** Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Infections par les entérovirus:2. Infections par les virus ECHO, Coxsackies et autres entérovirus. In: Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015. p. 651_653.

- [94] **Mirand A, Peigue-Lafeuille H.** Symptomatology and evolution of the disease « feet-mouth-bouche ». Arch Pédiatrie. oct 2017;24(10):1036-46.
- [95] **Lévêque N, Huguet P, Norder H, Chomel J-J.** Les Enterovirus responsables de conjonctivite aiguë hémorragique. Médecine Mal Infect. avr 2010;40(4):212-8.
- [96] Pleurodynie épidémique - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/ent%C3%A9rovirus/pleurodynie-%C3%A9pid%C3%A9mique>
- [97] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 64:entérovirus. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 192-3.
- [98] Revue générale des infections à entérovirus - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/ent%C3%A9rovirus/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-infections-%C3%A0-ent%C3%A9rovirus>
- [99] **Pilly E,** Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Infections par les entérovirus:2. Infections par les virus ECHO, Coxsackies et autres entérovirus. In: Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015. p. 653_654.
- [100] **Tan Sien Hee L, Afaire-Marchais V.** Poliomyélite, à quand l'éradication par la vaccination ? Actual Pharm. févr 2017;56(563):38-41.
- [101] Rhinovirus. In: Wikipédia [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rhinovirus&oldid=172803561>
- [102] Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Rhinovirus [Internet]. aem. 2011. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/rhinovirus.html>
- [103] **François Freymuth.** Virus respiratoire syncytial. In: Biologie médicale EMC. 2003^e éd. france: Elsevier SAS;
- [104] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,**... Viroses respiratoires 3. Virus respiratoire syncytial (VRS). In: L'E PILLY trop Maladies infectieuses et tropicales. 25^e édition. Paris: Alinéa Plus; 2016. p. 665.

- [105] **Barbarot N, Rouxel C, Bousser J, Courte A, Débarre M, Godard A, et al.** Un syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire à une pneumonie à VRS (virus respiratoire syncytial) chez une adulte immunocompétente : intérêt de la ribavirine par voie intraveineuse et de la corticothérapie systémique. *Anesth Réanimation*. janv 2016;2(1):57-61.
- [106] **Segondy M.** Les tests de diagnostic rapide des viroses respiratoires et des gastroentérites virales: intérêts et limites. *Rev Francoph Lab*. juill 2015;2015(474):45-50.
- [107] **Freymuth F.** Infections à virus respiratoire syncytial et virus para-influenza : prévention et traitement. *EMC - Pédiatrie*. févr 2004;1(1):28-32.
- [108] Coronavirus | Types de coronavirus humains | CDC [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
- [109] **Cui J, Li F, Shi Z-L.** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. mars 2019;17(3):181-92.
- [110] Coronavirus [Internet]. Wikipédia. 2020. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coronavirus&oldid=168823074>
- [111] **Astrid Vabret. Coronaviridae.** In: *Biologie médicale EMC*. 2003^e éd. paris: Elsevier Masson SAS.; 2003.
- [112] **Kin N, Vabret A.** Les infections à coronavirus humains. *Rev Francoph Lab*. 1 déc 2016;2016(487):25-33.
- [113] **Bouchaud O, Consigny P-H, Le Loup G, Odermatt-Biays S.** fiches maladies:Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). In: *Médecine des Voyages et Tropicale*. Elsevier; 2019. p. n°215.
- [114] **Mark Bradley.** (Symptoms, Transmission, and Prevention). In: *Coronavirus 2020: The Essential Guide for The Wuhan Virus*.
- [115] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Coronavirus émergents : SARS coV et MERS coV. In: *ePILLY trop 2016 - Maladies infectieuses tropicales*. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. 667-8.
- [116] Coronavirus : la chloroquine testée avec prudence en Chine [Internet]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/03/24/coronavirus-la-chloroquine-testee-avec-prudence-en-chine_6034215_3244.html

- [117] **Ndiaye M, Diatta AER.** La maladie à coronavirus COVID-19 en Afrique subsaharienne : la place de la santé au travail. Arch Mal Prof Environ. mai 2020;81(3):204-6.
- [118] **Plaçais L, Richier Q.** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev Médecine Interne. mai 2020;41(5):308-18.
- [119] **Coronavirus : tout sur le covid-19 [Internet].** <https://www.passeportsante.net/>. 2020. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=coronavirus-covid-19>
- [120] **Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet].** Institut Pasteur. 2020 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
- [121] **Khan Z, Karataş Y, Ceylan AF, Rahman H.** COVID-19 and therapeutic drugs repurposing in hand: The need for collaborative efforts. Pharm Hosp Clin. juin 2020;S2211104220300795.
- [122] **SARS-CoV-2.** In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=SARS-CoV-2&oldid=173147456>
- [123] **Rozenberg F.** Infection par le virus herpes simplex : interaction virus-hôte. Pathol Biol. sept 2002;50(7):414-8.
- [124] **Leone PA.** Infections par le virus herpès simplex. In: Médecine interne de Netter [Internet]. Elsevier; 2011. p. 770-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294709517001006>
- [125] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** partie 4:Herpès (HSV-1, HSV-2). In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. Alinéa Plus; 2016. p. 669-72.
- [126] **Laurent R. Herpès.** EMC - Médecine. juin 2005;2(3):265-75.
- [127] **Vauloup-Fellous C.** Herpès génital et grossesse : outils du diagnostic virologique. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF). Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. déc 2017;45(12):655-63.
- [128] **Flore Rozenberg.** Virus herpès simplex. In: Biologie médicale EMC. 2003^e éd. Paris France: Elsevier SAS; 2003.

- [129] **Michael W. Finkelstein, DDS, MS, Emily Lanzel, DDS, MS, John W. Hellstein, DDS, MS.** Maladies virales, Guide pour le diagnostic clinique différentiel des lésions de la muqueuse buccale [Internet]. dental care .ca. Disponible sur: <https://www.dentalcare.ca/fr-ca/formation-professionnelle/cours-de-formation-continue-en-soins-dentaires/ce110/maladies-virales>
- [130] Herpes simplex [Internet]. PCDS. Disponible sur: <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/herpes-simplex>
- [131] **E. Tjøtta and G. Hoddevik.** 18. HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV1 AND HSV2). In: A Practical Guide to Clinical Virology. second edition. John Wiley & Sons,; 2002. p. 132-3.
- [132] **H.J.A Fleury.** herpes simplex virus. In: virologie humaine (abrégé). 5e édition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. page 96.
- [133] **Flore Rozenberg.** Virus varicelle zona. In: Biologie médicale EMC. 2004^e éd. paris: Elsevier SAS,;
- [134] **Pilly E,** Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies Varicelle, zona. In: Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015. p. 673-6.
- [135] **Floret D.** Varicelle et zona de l'enfant. J Pédiatrie Puériculture. avr 2020;33(2):52-68.
- [136] **Laurent R.** Varicelle – Zona. EMC - Médecine. juin 2005;2(3):276-83.
- [137] **Laforge P, Buxeraud J.** Une varicelle chez un enfant de 13 ans. Actual Pharm. déc 2019;58(591):27-8.
- [138] Societede pathologie infectieuse. Prise en charge des infections à virus varicelle zona. Conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Lyon, 25 mars 1998. Arch Pédiatrie. avr 1999;6(4):469-76.
- [139] **Lang P-O, Ferahta N.** Recommandations pour le traitement et la prévention du zona et des douleurs associées chez la personne âgée. Rev Médecine Interne. janv 2016;37(1):35-42.
- [140] **Lang P-O, Belmin J, Michel J-P.** Zona des sujets âgés. Presse Médicale. avr 2009;38(4):571-83.
- [141] **Geffray L.** Question 4: prévention des infections à virus varicelle-zona. Médecine Mal Infect. nov 1998;28(11):746-56.
- [142] **Cohen R, Pinquier D, Haas H.** Les vaccins contre la varicelle. J Pédiatrie Puériculture. févr 2020;33(1):26-30.

- [143] **Raphaël M, Baran-Marszak F, Besson C.** Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr. EMC - Hématologie. janv 2006;1(1):1-10.
- [144] **Mmes Marie-Christine PAPUCHON, Isabelle COUSIN-BLANCHARD, Sylvie LETOFFE, Virginie RUBI, Cédric FAURE, Pierre VOIJON Andrew SHERWOOD.** FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1 epstein barr virus [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.3.2.html>
- [145] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY, Jean BEYTOUT, Alexandre BLEIBTREU,,** Infections par le CMV et l'EBV. In: ePILLY trop 2016 - Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; p. 677-83.
- [146] **Jean-Claude Nicolas.** Virus Epstein-Barr. EMC -. In: biologie médicale EMC. 2002^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2002.
- [147] Leucoplasie orale chevelue – Outil Diagnostique en Dermatologie Buccale [Internet]. Disponible sur: <http://outildiagnosticdermatobuccale.fr/index.php/2019/03/05/leucoplasie-orale-chevelue/>
- [148] **JEFFREY I. COHEN, M.D.** Sci-Hub | Epstein–Barr Virus Infection. New England Journal of Medicine, 343(7), 481–492 | 10.1056/NEJM200008173430707 [Internet]. Disponible sur: <https://scihub.bban.top/10.1056/NEJM200008173430707>
- [149] **Amiel C.** Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogénèse et diagnostic. Rev Francoph Lab. nov 2013;2013(456):47-55.
- [150] Lymphome de Burkitt - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/lymphomes/lymphome-de-burkitt>
- [151] Epstein-barr | Mononucleosis | About Virus | Mono | CDC [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/about-ebv.html>
- [152] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 63:cytomégalovirus. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 189-91.
- [153] **Segondy M.** Cytomégalovirus humain. EMC. In: Biologie clinique. 2009. paris: Elsevier Masson SAS; 2009.
- [154] **Reinert P.** Infections à cytomégalovirus épidémiologie, groupes à risque, prévention. J Pédiatrie Puériculture. janv 1999;12:S40.

- [155] **H.J.A Fleury**. cytomégalovirus. In: abrégé virologie humaine. 5e Edition. paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p. 282 page n°98-99.
- [156] **Netgen**. Infection grave à cytomégalovirus (CMV) : pas seulement chez les patients immunosupprimés [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-266/Infection-grave-a-cytomegalovirus-CMV-pas-seulement-chez-les-patients-immunosupprimees>
- [157] **Segondy M**. Diagnostic des infections à CMV chez les sujets immunocompétents. Rev Fr Lab. sept 2002;2002(345):23-7.
- [158] **Frangé P, Leruez-Ville M**. Nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'infection à cytomégalovirus. Rev Oncol Hématologie Pédiatrique. juin 2017;5(2):56-66.
- [159] **Agut H, Fillet A-M, Calvez V, Gautheret-Dejean A, Huraux J-M**. Les nouveaux herpesvirus lymphotropes humains: les herpesvirus humains 6, 7 et 8. Immuno-Anal Biol Spéc. mai 1999;14(3):175-80.
- [160] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard**. fiche 73:HHV-6 et HHV-7. In: vadmecum des maladies virales. 2003° éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 220-1.
- [161] **Bertholom C**. Les infections à HHV-6. Option/Bio. oct 2018;29(587-588):22-3.
- [162] **Agut H, Fillet AM, Calvez V, Gautheret-Dejean A**. Nouveaux herpèsvirus humains et maladies associées. Médecine Mal Infect. oct 2000;30(10):621-9.
- [163] **Agnès Gautheret-Dejean, Henri Agut**. Herpèsvirus humains 6 et 7. In: Biologie médicale EMC. 2003° éd. paris: Elsevier SAS;
- [164] **Agut H**. Infections aiguës à herpèsvirus humain 6 (HHV-6) : quand et comment traiter ? Pathol Biol. avr 2011;59(2):108-12.
- [165] **Agut H, Boutolleau D, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A**. Les infections à herpèsvirus humain 6 (HHV-6) : un vaste domaine encore à explorer. Antibiotiques. sept 2006;8(3):123-30.
- [166] **L. R. Haaheim, J. R. Pattison, R. J. Whitley**. 23. HUMAN HERPESVIRUS 6 (HHV-6). In: A Practical Guide to Clinical Virology. second edition. ltd: John Wiley & Sons,; 2002. p. page n°170-171.
- [167] **Meignin V, Galicier L**. Hémopathies lymphoïdes et HHV-8 (human herpes virus 8). Ann Pathol. oct 2009;29(5):376-82.

- [168] **Plancoulaine S, Abel L, Gessain A. Aspects épidémiologiques du virus herpès humain 8.** MISE AU POINT. 2002;7.
- [169] **Pierre Aubry.** Maladie de Kaposi [Internet]. médecine tropicale. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/kaposi.htm>
- [170] **Jebali H, Saihi M, Omrane M, Kheder R, Chelly I, Haouet S, et al.** Sarcome de kaposi compliquant une vascularite à ANCA en hémodialyse chronique. Rev Médecine Interne. déc 2018;39(12):942-5.
- [171] **Gessain A.** Herpèsvirus humain 8. Aspects virologiques, cliniques et épidémiologiques. EMC - Mal Infect. déc 2005;2(4):163-77.
- [172] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** herpes 8. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. Paris: MIMI edition; 2003. p. 222-3.
- [173] Herpès-virus humain 8 (HHV-8) - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/prevention-and-screening/reduce-cancer-risk/make-informed-decisions/get-vaccinated/human-herpes-virus-8-hhv8/?region=qc>
- [174] Herpèsvirus humain type 8. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Herp%C3%A8svirus_humain_type_8&oldid=155670161
- [175] **Elisabeth Nicand, Yves Buisson, Elisabeth Dussaix.** Virus de l'hépatite A. In: Biologie médicale EMC. 2003^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2003.
- [176] **Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H.** Hépatites virales. EMC - Mal Infect. janv 2007;4(1):1-32.
- [177] Hépatite A [Internet]. organisation mondiale de la santé. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
- [178] Picornaviridae / Le virus de l'hépatite A (HAV) [Internet]. campus de microbiologie médicale. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatiteA.html>
- [179] L'Hépatite Virale A [Internet]. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales/hepatite-a.html>
- [180] **P. Soussan, C. Le Pendeven.** Virus de l'hépatite B. In: EMC Biologie clinique. 2010^e éd. Elsevier Masson SAS; 2010.

- [181] Les hépatites virales (83) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/hepato/83/lecon83.html>
- [182] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard**. fiche 67:virus de l'hépatite B. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 200-1.
- [183] Hépatite B - Quels modes de transmission ? [Internet]. Figaro Santé. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hepatite-b/quels-modes-transmission>
- [184] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard**. fiche 24:hépatite B. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 71-4.
- [185] Principaux repères sur l'hépatite B [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [186] **Bourlière M, Castellani P**. Traitement de l'hépatite chronique B : nouvelles perspectives. Gastroentérologie Clin Biol. janv 2008;32(1):S64-9.
- [187] **Asselah T, Lada O, Boyer N, Martinot M, Marcellin P**. Traitement de l'hépatite chronique B. Gastroentérologie Clin Biol. août 2008;32(8-9):749-68.
- [188] World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2015. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1
- [189] **Soussan P., Le Pendeven C**. Virus de l'hépatite C. In: EMC. 2010^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2010. (90-55-0115,).
- [190] Caroline Duchesne, Chantale Boucher, Louise Valiquette. chapitre 7hépatite c. In: Prévention et contrôle des infections dans les services de garde et écoles du Québec Guide d'intervention [Internet]. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. 2015. p. 519. Disponible sur: <http://intranetreseau.rtss.qc.ca> ou www.msss.gouv.qc.ca section Documentation, rubrique Publications
- [191] Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales. /data/revues/03998320/00270002/177/ [Internet]. 29 févr 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99424>
- [192] **Moal F, Terrail N**. Actualités du traitement de l'hépatite C. Actual Pharm. janv 2019;58(582):27-31.

- [193] Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- [194] **Catherine Le Pendeven.** Virus de l'hépatite D. In: Biologie médicale. 2003^e éd. paris: Elsevier SAS; 2003.
- [195] **Pol S.** Traitements des hépatites virales delta. Gastroentérologie Clin Biol. avr 2005;29(4):384-7.
- [196] **Alfaïate D, Miaglia C, Zoulim F.** Hépatite delta : aspects cliniques et perspectives thérapeutiques. Presse Médicale. mars 2017;46(3):271-81.
- [197] Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique [Internet]. Campus Hépatogastro-entérologie. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepatogastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/5.html>
- [198] **Bonnet D, Kamar N, Izopet J, Alric L.** L'hépatite virale E : une maladie émergente. Rev Médecine Interne. juin 2012;33(6):328-34.
- [199] **Selves J, Kamar N, Mansuy J-M, Péron J-M.** Les hépatites virales E : une maladie émergente en France. Ann Pathol. déc 2010;30(6):432-8.
- [200] **S. Lhomme, F. Abravanel, S. Chapuy-Regaud, M. Dubois, J.-M. Mansuy, J.-M. Peron,, L. Alric, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet.** Virus de l'hépatite E. In: EMC - Biologie médicale. 2014^e éd. Elsevier Masson SAS; 2014.
- [201] Principaux repères sur l'hépatite E [Internet]. organisation mondiale de la santé. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
- [202] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,**... les hépatites virales. In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. 630-41.
- [203] L'Hépatite Virale E [Internet]. Centre Hépatogastro-Biliaire Paul Brousse. 2014. Disponible sur: <https://www.centre-hepatogastro-biliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales/hepatite-e.html>
- [204] **Bellaïche M, Viala J, Degas V, Cézard J-P.** Rotavirus: une infection ubiquitaire? Arch Pédiatrie. oct 2007;14:S156-8.
- [205] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 86:rotavirus. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. Paris: MIMI edition; 2003. p. 253-4.

- [206] *Rotavirus*. In: Wikipédia [Internet]. 2020. Disponible sur:
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rotavirus&oldid=173216891>
- [207] **A. de Rougemont, P. Pothier**. rotavirus. In: Biologie clinique EMC. 2010^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2010.
- [208] **Bergogne-Bérézin E**. Gastro-entérites à rotavirus: Rotarix® premier vaccin pour la protection précoce des bébés. Antibiotiques. sept 2006;8(3):175-6.
- [209] Le rotavirus - Soins de nos enfants [Internet]. Disponible sur:
<https://www.soinsdenosenfants.cps.ca/handouts/rotavirus>
- [210] **Cohen R, Thiebault G, Bakhache P, Haas H**. Vaccin contre rougeole, oreillons et rubéole. J Pédiatrie Puériculture. févr 2020;33(1):13-9.
- [211] Chapitre 8 - Les virus respiratoires - 2ème partie. Les virus des oreillons, de la rougeole, de la rubéole [Internet]. faculté de médecine pierre et marie curie. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.8.5.html>
- [212] Rubéole. In: Wikipédia [Internet]. 2020. Disponible sur:
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rub%C3%A9ole&oldid=170441430>
- [213] **Bourée P, Delaigue S, Bisaro F**. La rubéole : éradiquée aux États-Unis. Option/Bio. mars 2016;27(539-540):12-4.
- [214] **L. Grangeot-Keros, C. Vauloup-Fellous**. Virus de la rubéole. In: Biologie clinique EMC. 2008^e éd. Elsevier Masson SAS;
- [215] **Grangeot-Keros L, Bouthry E, Vauloup-Fellous C**. La rubéole : une question d'actualité ? Presse Médicale. juin 2014;43(6):698-705.
- [216] **Boucoiran I, Castillo E**. No 368 - La rubéole durant la grossesse. J Obstet Gynaecol Can. déc 2018;40(12):1657-68.
- [217] **Guillet M**. Rubéole congénitale en 2010 et vaccination. Antibiotiques. sept 2010;12(3):171-80.
- [218] Virus de la rage [Internet]. Wikipédia. 2020. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Virus_de_la_rage&oldid=172065946
- [219] **Dacheux L, Bourhy H**. Le diagnostic de la rage. Rev Francoph Lab. mars 2011;2011(430):33-40.

- [220] **L. Dacheux, H. Peigue-Lafeuille, H. Bourhy.** Virus de la rage. In: EMC Biologie clinique. 2009^e éd. Elsevier Masson SAS.; 2009.
- [221] **Rotivel Y, Goudal M.** La rage : nouveaux aspects d'une vieille maladie. Antibiotiques. sept 2006;8(3):114-22.
- [222] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Rage. In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. 734-9.
- [223] **Rotivel Y, Goudal M, Simons de Fanti A.** Prophylaxie de la rage humaine en France. Médecine Mal Infect. mars 2001;31:193-201.
- [224] **Rage - Quelles mesures de prévention ?** [Internet]. Figaro Santé. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/rage/quelles-mesures-prevention-0>
- [225] **Chapitre 4 - Rétrovirus humains - 1ère partie (le VIH ou HIV)** [Internet]. FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.4.2.html>
- [226] **C. Amiel, V. Schneider.** Virus de l'immunodéficience humaine. In: Biologie clinique EMC. 2011^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2011.
- [227] **Gerbouin O, Grellet J.** Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie. Actual Pharm. mars 2017;56(564):1-2.
- [228] **VIH/sida | virus | cycle viral | réplication | VIH | sous-type | multiplication | Crips Ile-de-France** [Internet]. Disponible sur: <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/vih-sida-bases-france/structure-VIH-cycle-replication.htm>
- [229] **Quels sont les modes de transmission du VIH ?** [Internet]. Sida Info Service. 2015. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/generalites-sur-la-transmission-du/>
- [230] **LMDE.** LMDE - Prévention - Vie affective - VIH et SIDA [Internet]. LMDE. Disponible sur: <https://www.lmde.fr/prevention/vie-affective/vih-sida>
- [231] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 49:sida (infection par le vih):primo infection. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. n°146.
- [232] **Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) - Infections** [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/infection-par-le-virus-de->

l%E2%80%99immunod%C3%A9ficiente-humaine-vih/infection-par-le-virus-de-
l%E2%80%99immunod%C3%A9ficiente-humaine-vih

[233] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Infection par le VIH et SIDA. In: ePILLY trop 2016 - Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. n°582.

[234] **Katlama C, Ghosn J, A.-G. MARCELIN.** COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VIH? In: VIH et sida: prise en charge et suivi du patient. 2008^e éd. Elsevier Masson SAS; 2008. p. 8-15.

[235] **Claire Gozalo, Caroline Solas.** Chapitre 16 Inhibiteurs nucléosidiques/ nucléotidiques de la transcriptase inverse. In: Pharmacologie des anti-infectieux. 2018^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2018. p. 131-8.

[236] **David Metsu, Florian Lemaitre.** Chapitre 18 Inhibiteurs de protéase. In: Pharmacologie des anti-infectieux. 2018^e éd. France: Elsevier Masson SAS; 2018. p. 143-9.

[237] **Florian Lemaitre, David Metsu.** Chapitre 19 Inhibiteurs d'intégrase. In: Pharmacologie des anti-infectieux. 2018^e éd. France: Elsevier Masson SAS; 2018. p. 153-9.

[238] **Claire Gozalo, Caroline Solas.** Chapitre 20 Inhibiteurs de fusion/d'entrée. In: Pharmacologie des anti-infectieux. 2018^e éd. France: Elsevier Masson SAS; 2018. p. 161-6.

[239] Traitements antisida - antirétroviraux [Internet]. Doctissimo. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/sida/8800-sida-traitements.htm>

[240] La prophylaxie pré-exposition (PrEP) par voie orale [Internet]. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/feuilles-info/prevention/prophylaxie-pre-exposition-ppre>

[241] Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

[242] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 75: HTLV. In: vadmecum des maladies virales. 2003^e éd. paris: MIMI edition; 2003. p. 224.

[243] Découverte de nouvelles souches du virus HTLV-4 chez des chasseurs mordus par des gorilles au Gabon [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/decouverte-nouvelles-souches-du-virus-htlv-4-chasseurs-mordus-gorilles-au-gabon>

- [244] **Bourée P.** HTLV1, un rétrovirus responsable de cancers. *Option/Bio.* janv 2012;23(465):16-7.
- [245] **Jean-Baptiste G, Smadja D, Arfi S.** Manifestations neurologiques et rhumatologiques liées à l'infection par le virus HTLV-1. *Rev Rhum.* févr 2003;70(2):137-44.
- [246] **Gérard Agius, Agnès Beby-Defaux.** Virus HTLV. In: *EMCBiologie médicale*. 2003^e éd. paris: Elsevier SAS.; 2003.
- [247] **Gessain A.** Rétrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2. *EMC - Mal Infect.* août 2004;1(3):203-20.
- [248] **Benoit C, Wang A, Evrard S, Graveleau P, Bourdain F.** Leuco-encéphalopathie extensive due à une infection à HTLV-1. *Prat Neurol - FMC.* févr 2017;8(1):28-32.
- [249] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY, Jean BEYTOUT, Alexandre BLEIBTREU,.** Infection par HTLV. In: *ePILLY trop 2016 - Maladies infectieuses tropicales*. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. 628-9.
- [250] Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Parvovirus B19 [Internet]. aem. 2011. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/parvovirus-b19.html>
- [251] **Brochot C, Debever P, Subtil D, Puech F.** Quelles surveillance et thérapeutique appliquer en cas de contagie avec le Parvovirus B19 en cours de grossesse ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2008;36(2):204-11.
- [252] **Parra D, Mekki Y, Durieu I, Broussolle C, Sève P.** Manifestations cliniques et biologiques de la primo-infection à parvovirus B19 chez l'adulte immunocompétent : étude rétrospective de 26 observations. *Rev Médecine Interne.* mai 2014;35(5):289-96.
- [253] **Antoine Garbarg-Chenon.** Virus B19 (parvovirus B19). In: *EMCBiologie médicale*. 2002^e éd. Paris: Elsevier SAS.; 2002.
- [254] **Brodin-Sartorius A, Mekki Y, Bloquel B, Rabant M, Legendre C.** Infection par le Parvovirus B19 après transplantation rénale. *Néphrologie Thérapeutique.* févr 2012;8(1):5-12.
- [255] **Brenda L. Tesini.** Infections à adénovirus - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-respiratoires/infections-%C3%A0-ad%C3%A9novirus>

- [256] **Feghoul L, Le Goff J.** Les infections à adénovirus. Rev Francoph Lab. déc 2012;2012(447):63-71.
- [257] **Renard G.** Kératoconjonctivites à adénovirus. J Fr Ophtalmol. oct 2010;33(8):586-92.
- [258] **François Freymuth.** Adénovirus. In: Biologie médicale EMC. 2003^e éd. paris: Elsevier SAS; 2003.
- [259] **Salmona M, Feghoul L, Le Goff J.** Les infections à adénovirus en transplantation. Rev Francoph Lab. sept 2019;2019(515):53-60.
- [260] **Mariaggi A-A, Descamps D, Charpentier C.** Diversité génétique des papillomavirus humains. J Anti-Infect. déc 2017;19(3-4):125-33.
- [261] **Gavillon N, Vervae H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C.** Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2010;38(3):199-204.
- [262] Les infections à Papillomavirus humains [Internet]. Papillomavirus.fr. Disponible sur: <https://www.papillomavirus.fr/linfection-a-papillomavirus-humain/>
- [263] **Bocquet H, Bagot M.** Lésions tumorales bénignes associées aux papillomavirus humains. EMC - Dermatol-Cosmétologie. mai 2004;1(2):97-112.
- [264] Traitement des condylomes de l'anوس » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2019. Disponible sur: <https://www.snfc.org/fiches-pratiques/fiches-techniques/maladies-sexuellement-transmissibles-et-dermatologie/traitement-des-condylomes-de-lanus/>
- [265] **Mmes Marie-Christine PAPUCHON, Isabelle COUSIN-BLANCHARD, Sylvie LETOFFE, Virginie RUBI, Cédrine FAURE, Pierre VOIJON Andrew SHERWOOD.** FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1 Famille des Papillomaviridae [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.10.2.3.html>
- [266] **Eide ML, Debaque H.** Méthodes de détection des HPV et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. Ann Pathol. 1 déc 2012;32(6):401-9.
- [267] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Infections par les papillomavirus (HPV). In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. Paris: Alinéa Plus; 2016. p. 690-5.
- [268] **Bouscarat F, Pelletier F, Fouéré S, Janier M, Bertolloti A, Aubin F.** Verrues génitales (condylomes) externes. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2016;143(11):741-5.

- [269] **Blin A.** Prévenir les infections à papillomavirus humains. Actual Pharm. janv 2020;59(592):53-6.
- [270] **Clere N.** Prise en charge officinale des verrues. Actual Pharm. avr 2014;53(535):41-3.
- [271] **Foulongne V.** Les polyomavirus humains : la famille s'agrandit...!!! Rev Francoph Lab. déc 2012;2012(447):73-81.
- [272] **D. Ingrand.** Polyomaviridae EMC. In: Biologie clinique. 2009^e éd. paris: Elsevier Masson SAS; 2009.
- [273] Polyomaviridae. In: Virus Taxonomy [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 2 août 2020]. p. 279-90. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123846846000276>
- [274] **Segondy M.** Infections virales chez les patients transplantés. Rev Francoph Lab. juin 2008;2008(403):31-40.
- [275] **Couret D, Le Calloch R, Eveillard J, Hutin P, Guillermin G, Talarmin J.** La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : une pathologie émergente en hématologie ? Médecine Mal Infect. juin 2018;48(4):S122.
- [276] **Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, et al.** Infections à BK virus en transplantation rénale. Néphrologie Thérapeutique. avr 2016;12(2):76-85.
- [277] **Mmes Marie-Christine PAPUCHON, Isabelle COUSIN-BLANCHARD, Sylvie LETOFFE, Virginie RUBI, Cédric FAURE, Pierre VOIJON Andrew SHERWOOD.** poxvirus Chapitre 10 - « Autres virus à ADN » : adénovirus, polyomavirus, papillomavirus, parvovirus, poxvirus [Internet]. FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.10.3.html>
- [278] **Hughes AL, Irausquin S, Friedman R.** The Evolutionary Biology of Poxviruses. Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis. janv 2010;10(1):50.
- [279] **Berche P.** La menace de la variole. C R Biol. août 2002;325(8):845-50.
- [280] **vabret astrid, verdon ranaud, jacques brouard.** vadmecum des maladies virales. paris: MIMI edition; 335 p.
- [281] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Poxviroses. In: ePILLY trop 2016 - Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. page n°684.

- [282] **Bocquet H, Bagot M.** Infections cutanées à poxvirus. EMC - Dermatol-Cosmétologie. févr 2004;1(1):19-28.
- [283] Encyclopédie de L'Agora | Variole [Internet]. Encyclopédie de L'Agora. Disponible sur: <http://agora.qc.ca/dossiers/Variole>
- [284] **Olivier Bouchaud, Sophie Odermatt-Biays.** fiches maladies:Poxviroses (Monkeypox virus). In: Médecine des Voyages et Tropicale. Elsevier; 2019. p. 215-6.
- [285] **Ravindranath P.** Singapore's brush with monkeypox [Internet]. Science Chronicle. 2019. Disponible sur: <https://journosdiary.com/2019/06/04/singapores-brush-with-monekypox/>
- [286] **Legout L, Senneville E, Yazdanpanhah Y, Viget N, Mouton Y.** Lendemain de fête: nodule d'orf. Presse Médicale. mars 2005;34(6):473.
- [287] Orf - Atlas de dermatologie professionnelle [Internet]. Disponible sur: <http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Orf>
- [288] **Bieder C, Larrègue M.** Molluscum contagiosum. J Pédiatrie Puériculture. déc 1999;12(8):488-93.
- [289] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** Poxviroses. In: ePILLY trop 2016 - Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. paris: Alinéa Plus; 2016. p. page n°689.
- [290] **Bohelay G, Duong T-A.** Infections humaines à poxvirus. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2019;146(5):387-98.
- [291] Molluscum Contagiosum [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=molluscum-contagiosum_pm
- [292] **vabret astrid,verdon ranaud,jacques brouard.** fiche 59:arbovirus. In: vadmecum des maladies virales. paris: MIMI edition; p. 335 page 180.
- [293] **Grandadam M.** Surveillance et diagnostic des arboviroses en France métropolitaine. Rev Francoph Lab. nov 2007;2007(396):75-84.
- [294] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** arboviroses. In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. Editions Alinéa Plus; 2016. p. 972 p n°692-700.
- [295] **Delmont J.** Aspects cliniques et biologiques des arboviroses. Médecine Mal Infect. nov 2003;33(11):545-8.

- [296] **Abgueguen P, Pichard E.** Arboviroses : notions générales et particularités des principales infections. Rev Fr Lab. mars 2000;2000(321):31-5.
- [297] **Bernadette Murgue.** dengue. In: Biologie médicale EMC [Internet]. 2003^e éd. 2003 Elsevier SAS.; Disponible sur:
https://drive.google.com/drive/folders/1DW05rmqs_fISG2iGr4QqOI0nldRIqhN?fbclid=IwAR2wxiFz5O9_72c164wXkSIPDmmVe_f89IqifQHK6mLmt5K0xk6860I2xZk
- [298] **Jaussaud R, Magy N, Strady A, Dupond JL, Deville JF.** L'encéphalite virale à tiques. Rev Médecine Interne. juin 2001;22(6):542-8.
- [299] **Bourgeade A, Marchou B.** Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures. Médecine Mal Infect. août 2003;33(8):385-95.
- [300] **Bernadette Murgue.** Fièvre jaune. In: biologie médicale EMC. 2003^e éd. Elsevier SAS.;
- [301] **Pialoux G, Gaüzère B-A, Strobel M.** Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie. Médecine Mal Infect. mai 2006;36(5):253-63.
- [302] **Olivier Bouchaud, Sophie Odermatt-Biays.** Fiches maladies:Arboviroses (Arbovirosis). In: Médecine des Voyages et Tropicale [Internet]. Elsevier; 2019. p. 120-8. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294763823000127>
- [303] **Bourée P, Delaigue S, Bisaro F.** La fièvre de la vallée du Rift, une zoonose tropicale mal connue. Antibiotiques. sept 2010;12(3):160-4.
- [304] **Eftekhari-Hassanlouie S, Le Guern A, Oehler E.** La fièvre zika. Rev Médecine Interne. août 2017;38(8):526-30.
- [305] **Netgen.** Arboviroses émergentes : quelle démarche diagnostique chez les voyageurs ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-517/Arboviroses-emergentes-quelle-demarche-diagnostique-chez-les-voyageurs>
- [306] **Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL,, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY,...** partie 3 :Fièvres hémorragiques virales. In: ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales. 2016^e éd. Alinéa Plus; 2016. p. 972 p n°170-180.
- [307] Fièvre hémorragique virale. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fi%C3%A8vre_h%C3%A9morrhagique_virale&oldid=170173319

- [308] OMS | Fièvres hémorragiques virales [Internet]. WHO. World Health Organization; Disponible sur: http://www.who.int/topics/haemorrhagic_fever_viral/fr/
- [309] **Tattevin P, Lagathu G, Revest M, Michelet C.** Les fièvres hémorragiques virales. Rev Francoph Lab. mars 2016;2016(480):71-80.
- [310] **Bouchaud O, Consigny P-H, Cot M, Le Loup G, Odermatt-Biays S.** Fiches maladies:Fièvres hémorragiques virales — hors arboviroses (Viral haemorrhagic fever). In: Médecine des Voyages et Tropicale [Internet]. Elsevier; 2019. p. 208-11. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294763823000127>
- [311] Fièvres Hémorragiques Virales. Pathologie - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. inrs.Santé et sécurité au travail. 2018. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Fi%C3%A8vres%20H%C3%A9morrhagiques%20Virales§ion=pathologies
- [312] **Zeller H.** Les fièvres hémorragiques virales : précautions et diagnostic de laboratoire. Rev Fr Lab. mars 2000;2000(321):47-50.
- [313] **Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Ansari AA, et al.** Ebola virus disease: An emerging and re-emerging viral threat. J Autoimmun. janv 2020;106:102375.
- [314] OMS | Fièvre de Lassa [Internet]. WHO. World Health Organization; Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/diseases/lassa-fever/fr/>
- [315] **Le Guenno B, Coudrier D, Camprasse MA.** Les Hantavirus : aspects virologiques et diagnostiques. Données sur l'épidémiologie de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal en France. Médecine Mal Infect. juin 1994;24:512-6.
- [316] **Zeller H, Georges-Courbot MC.** Les fièvres hémorragiques virales. Antibiotiques. déc 2006;8(4):215-20.
- [317] **Rigaudeau Sophie, Bricaire François, BossiPhilippe Philippe.** Fièvres hémorragiques virales, possibilité d'utilisation bioterroriste. Presse Médicale. janv 2005;34(2):169-76.