

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 104

## INFECTION A VIRUS VARICELLE ZONA

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Nisrine MABSOR

Née le 14 Octobre 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Virus de la varicelle zona – Herpesvirus – Complications –  
Aciclovir – Vaccin.

### JURY

|                                                          |   |            |
|----------------------------------------------------------|---|------------|
| <b>Mr. A. GAOUZI</b><br>Professeur de Pédiatrie          |   | PRESIDENT  |
| <b>Mr. Y. SEKHSOKH</b><br>Professeur de Microbiologie    |   | RAPPORTEUR |
| <b>Mme. S. EL HAMZAOU</b><br>Professeur de Microbiologie | } | JUGES      |
| <b>Mme. S. TELLAL</b><br>Professeur de Biochimie         |   |            |
| <b>Mme. M. CHADLI</b><br>Professeur de Microbiologie     |   |            |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNANOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

|                          |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

**Janvier, Février et Décembre 1987**

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan        | Médecine Interne   |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed      | Neurologie         |

**Décembre 1988**

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

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

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie –

### Dir. du Centre National PV

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



### **Mars 1994**

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

#### **Doyen de la FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane\*

**Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



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

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie



Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**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. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**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. DRISSE Sidi Mourad\*  
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. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
astro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale



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

Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
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. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
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. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika

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

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



*(mise en disponibilité)*

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L

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. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 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. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb

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

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie



Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*

Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique



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. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
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

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
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

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSNGHIR 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 JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques



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\*

Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

#### **\*Enseignants Militaires**

### DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

#### **\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

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

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **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. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootecnie                              |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas      | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila              | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed           | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*







*Tous les mots ne sauraient exprimer*

*La gratitude, l'amour, le respect,*

*la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que ...*

*Je dédie cette thèse*



*A ma très chère mère :*

*Ce travail est le fruit de tes efforts, des longues années de sacrifices aux quels tu as consentis.*

*Je ne trouverais jamais assez de mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon affection.*

*Que Dieu t'accorde longue vie et te rende au centuple tout ce que tu fais pour nous.*

*A mon très cher père :*

*Tu as remplis ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté.*

*Nous sommes fiers de toi.*

*Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinis. Que dieu te garde longtemps parmi nous.*



***A mon cher époux :***

*Ton amour est un don du dieu.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur  
de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.*

*Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté et tu es restera  
toujours ma source d'inspiration. Merci pour ta tendresse, ton attention,  
ta patience et tes encouragements; Merci pour tout.*

*Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et  
nous procurer une longue vie pour le service de Dieu. . . .*

***A ma petite perle Hiba :***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut. . .*

*Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour. . . .*

*Bref, tu es la joie de ma vie.*

*J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un  
exemple à suivre.*

*Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur  
encouragement que je puisse avoir.*

*Que Dieu te garde et te protège.*



*A mes tres chers beaux parents :*

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.*

*Vos prières, vos encouragements et votre soutien  
m'ont toujours été d'un grand secours.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de  
santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*



*A mes chers et adorable frere et sœurs :*

*En témoignage de mon affection fraternelle,  
de ma profonde tendresse et reconnaissance,  
je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès  
et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

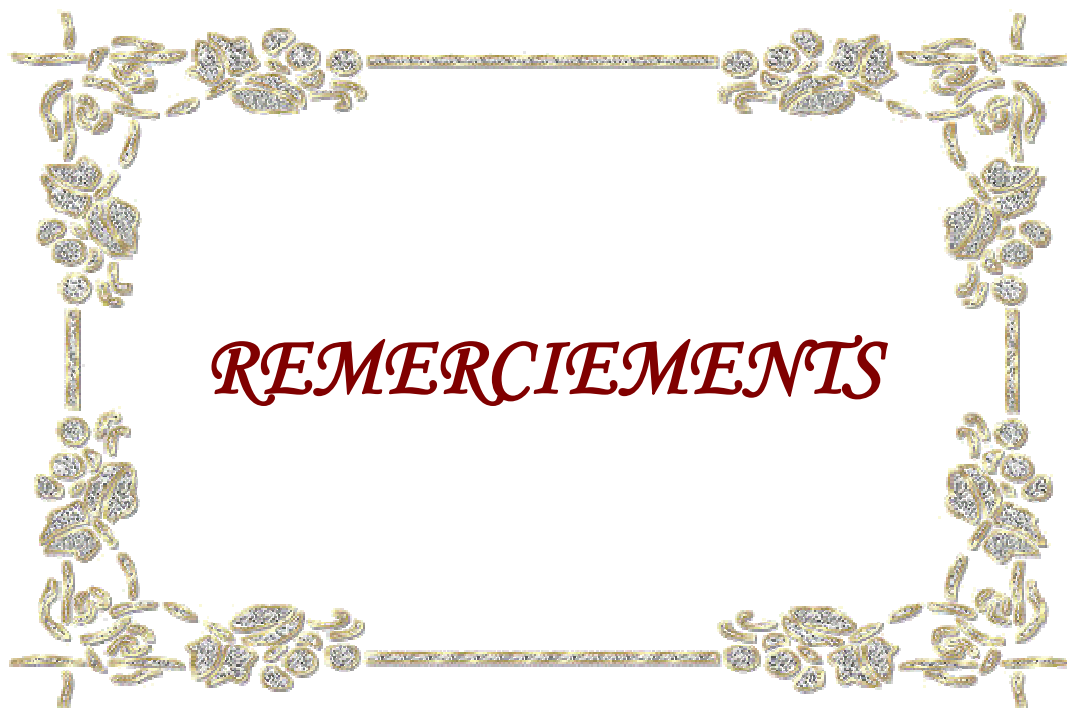


*A toute ma famille :*

*En témoignage de ma gratitude et l'expression  
de mon affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.*

*A mes amies :*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié  
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond  
et mon affection la plus sincère.*



*REMERCIEMENTS*



*A NOTRE MAITRE PRESIDENT DE THESE*

*Monsieur le Professeur A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand  
privilege en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec  
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher professeur, D'accepter dans ce travail le témoignage  
de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance Et de notre  
sincère respect*



*A notre maitre et Rapporteur de these*  
*Monsieur le professeur YASSINE SEKHSOKH*  
*professeur*  
*de microbiologie hmimv-rabat*

*Mes sincères remerciements viennent en premier lieu à vous Monsieur Y. SEKHSOKH, vous qui m'avez permis de réaliser bien cette thèse. Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement précieux, Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Je porte à votre connaissance Monsieur, que Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables. Je saisie cette opportunité, pour vous exprimer mes remerciements les plus sincères*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE Madame  
SAKINA EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie la  
faculté de médecine et de pharmacie de rabat*

*Mes remerciements les plus sincères pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Je tiens à vous dire que vous nous avez toujours impressionnés par la clarté et l'aisance avec laquelle vous transmettez votre savoir. Votre simplicité et votre grande modestie font de vous une femme admirée et respectée de tous.*



*A notre maitre et juge de these  
Madame MARIAMA CHADLI  
professeur agrege en microbiologie*

*Votre assistance parmi nous, autant qu'un membre du jury de thèse nous honore. Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incitent d'avantage à vouloir puiser de votre savoir. Permettez- nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.*



*A notre maitre et juge de these*

*Madame SAIDA TELAL*

*Professeur de Biochimie*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger  
parmi notre honorable jury. Votre modestie, votre sérieux  
et votre compétence professionnelle seront  
pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez nous de vous présenter dans ce travail,  
le témoignage de notre grand respect.*



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                |                                           |
|----------------|-------------------------------------------|
| <b>ACV</b>     | : Aciclovir                               |
| <b>ADN</b>     | : Acide désoxyribonucleique               |
| <b>ADV</b>     | : Adéfovir                                |
| <b>ANP</b>     | : Analogue nucléosidique phosphaté        |
| <b>ATU</b>     | : Autorisation temporaire d'utilisation   |
| <b>C.I.V.D</b> | : Coagulation intra-vasculaire disséminée |
| <b>CD34+</b>   | : Cluster de différenciation 34           |
| <b>CDV</b>     | : Cidofovir                               |
| <b>CMH</b>     | : Complexe majeur d'histocompatibilité    |
| <b>CMMG</b>    | : carboxy-méthoxy-méthylguanine           |
| <b>CMV</b>     | : Cytomégalovirus                         |
| <b>DPZ</b>     | : Douleurs post-zostériennes              |
| <b>EBV</b>     | : Epstein Barr virus                      |
| <b>ECP</b>     | : Effet cytopathogène                     |
| <b>ELISA</b>   | : Enzyme-linked immunosorbent assay       |
| <b>FCV</b>     | : Famciclovir                             |
| <b>FDA</b>     | : Food and Drug Administration            |
| <b>HHV</b>     | : herpèsvirus humain                      |
| <b>HSPG</b>    | : Heparan sulfate proteoglycans           |
| <b>HSV</b>     | : Herpes simplex virus                    |
| <b>IFN</b>     | : Interferon                              |
| <b>IL</b>      | : Interleukine                            |
| <b>IM</b>      | : Intra-musculaire                        |

**LA** : Agglutination au latex  
**LAT** : Latency associated transcripts  
**LCR** : Liquide céphalorachidien  
**MRC5** : Medical Research Council 5  
**NK** : Naturel killer  
**ORF** : Open Reading Frame  
**PCR** : Polymerase chain reaction  
**PCR** : Polymerase chain reaction  
**PCV** : Penciclovir  
**QT** : Temps de Quick  
**RFC** : Réaction de fixation du complément  
**ROR** : Rougeole-oreillons-rubéole  
**SCID** : Severe-combinedimmunodeficient  
**TK** : Thymidine-kinase  
**TLR** : Toll-like receptor  
**TSST-1** : Toxine du choc toxique staphylococcique  
**UL** : Segment long  
**US** : Segment court  
**ValACV** : Valaciclovir  
**Vdss** : Volume de distribution à l'équilibre  
**VHS** : Virion host shut-off  
**VZIG** : Immunoglobuline varicelle-zona  
**VZV** : Virus varicelle zona

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Virus varicelle-zona, visible au microscope électronique à transmission .....                                         | 9  |
| Figure 2: Ultrastucture du Virus varicelle-zona .....                                                                           | 9  |
| Figure 3: Incidence de varicelle au cours de l'année 2010 à 2013 .....                                                          | 20 |
| Figure 4: Cycle infectieux du Virus varicelle-zona.....                                                                         | 22 |
| Figure 5: Reconnaissance et attachement à la cellule hôte.....                                                                  | 23 |
| Figure 6: Décapsidation du Virus varicelle-zona .....                                                                           | 24 |
| Figure 7: Pathologies causées par le virus varicelle-zona .....                                                                 | 28 |
| Figure 8: Eruption varicelleuse typique.....                                                                                    | 30 |
| Figure 9 : Présentation classique de la maladie .....                                                                           | 35 |
| Figure 10 : Varicelle au début : vésicules en « gouttes de rosée ».....                                                         | 37 |
| Figure 11: Lésions élémentaires d'une varicelle.....                                                                            | 37 |
| Figure 12: Enanthème buccal.....                                                                                                | 38 |
| Figure 13: Enanthème vulvaire .....                                                                                             | 38 |
| Figure 14: Zona intercostal au stade éruptif : les lésions se remplissent de liquide pour former des vésicules ou cloques ..... | 50 |
| Figure 15: Zona thoracique.....                                                                                                 | 50 |
| Figure 16: Zona : vésicules hémorragiques .....                                                                                 | 51 |
| Figure 17: Zona ophtalmique.....                                                                                                | 53 |
| Figure 18: Zona abdominal.....                                                                                                  | 55 |
| Figure 19: Zona nécrotique de la face interne de la cuisse gauche (service de dermatologie du CHU Gabriel toure).....           | 57 |
| Figure 20: Effet cytopathique du virus varicelle zona sur une culture de cellules MRC5 (Medical Research Council 5).....        | 63 |
| Figure 21 : Virus varicelle-zona en microscopie électronique .....                                                              | 64 |
| Figure 22: Virus varicelle-zona mis en évidence par immunofluorescence à partir d'un prélèvement cutané.....                    | 65 |
| Figure 23: Cytodiagnostic de Tzanck.....                                                                                        | 68 |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 24: Evolution sérologique de la varicelle .....                                  | 70 |
| Figure 25 : Structure chimique de l'Aciclovir .....                                     | 76 |
| Figure 26 : Structure chimique du Valacyclovir .....                                    | 77 |
| Figure 27 : Structure chimique du Penciclovir et Famciclovir .....                      | 78 |
| Figure 28 : Structure chimique du Cidofovir et Adéfovir .....                           | 78 |
| Figure 29 : Structure chimique du Foscarnet .....                                       | 79 |
| Figure 30 : Mécanisme d'action de l'aciclovir .....                                     | 80 |
| Figure 31 : Mécanisme d'action du Cidofovir .....                                       | 81 |
| Figure 32: Prise en charge d'une exposition au virus de la varicelle-zoster (VZV) ..... | 98 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I : Principales données concernant les Herpesvirus humains.....                                                                                      | 7  |
| Tableau II : Intérêts de la PCR (Polymerase Chain Reaction) pour le diagnostic des infections à virus varicelle zona. ....                                   | 67 |
| Tableau III : Avantages et inconvénients des différentes techniques utilisées dans le diagnostic de l'infection par le virus de la varicelle et du zona..... | 71 |
| Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétique des principaux antiviraux .....                                                                              | 84 |



# *SOMMAIRE*

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                    | 1  |
| <b>I. HISTORIQUE</b> .....                                   | 3  |
| <b>II. EPIDEMIOLOGIE</b> .....                               | 5  |
| 1. AGENT PATHOGÈNE .....                                     | 6  |
| 1.1. Classification.....                                     | 6  |
| 1.2. Structure du virus varicelle zona.....                  | 8  |
| 1.2.1.Capside .....                                          | 8  |
| 1.2.2. Génome.....                                           | 10 |
| 1.2.3. Enveloppe virale.....                                 | 11 |
| 1.2.4.Tégument .....                                         | 11 |
| 1.2.5. Protéines virales .....                               | 11 |
| 1.3. Résistance physico-chimique.....                        | 14 |
| 2. RÉSERVOIR.....                                            | 14 |
| 3. MODES DE TRANSMISSION .....                               | 15 |
| 3.1. Transmission aérienne et cutanée.....                   | 15 |
| 3.2. Transmission mère-enfant.....                           | 16 |
| 3.3. Transmission du virus vaccinal atténué.....             | 16 |
| 4. FACTEURS DE RISQUES .....                                 | 17 |
| 5. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.....                             | 19 |
| <b>III.PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....                            | 21 |
| 1. CYCLE DE REPLICATION .....                                | 22 |
| 1.1 Attachement, pénétration et décapsidation du virus ..... | 23 |
| <b>1.1.1 Attachement</b> .....                               | 23 |
| <b>1.1.2 Pénétration et décapsidation</b> .....              | 24 |

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.2 Expression des gènes viraux et réplication.....                         | 25        |
| 1.3 Assemblage et sortie.....                                               | 27        |
| 2. PATHOGENESE DE LA VARICELLE-ZONA.....                                    | 28        |
| 2.1 Primo-infection par le virus varicelle zona : Varicelle .....           | 28        |
| 2.2 Latence virale .....                                                    | 31        |
| 2.3 Réactivation : Zona.....                                                | 33        |
| <b>IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....</b>                                   | <b>34</b> |
| 1. PRIMO-INFECTION PAR LE VIRUS VARICELLE-ZONA.....                         | 35        |
| 1.1 Forme classique.....                                                    | 35        |
| 1. 2 Formes atypiques.....                                                  | 39        |
| 2. COMPLICATIONS DE LA PRIMO-INFECTION PAR LE VIRUS<br>VARICELLE ZONA ..... | 44        |
| 2.1 Complications cutanéomuqueuses .....                                    | 44        |
| 2.2 Complications viscérales .....                                          | 45        |
| 3. MANIFESTATIONS CLINIQUES OBSERVEES AU COURS DES<br>REACTIVATIONS .....   | 49        |
| 3.1 Types de description.....                                               | 49        |
| 3.1.1 Zona intercostal.....                                                 | 49        |
| 3.2 Formes cliniques.....                                                   | 51        |
| 3.2.1 Formes symptomatiques.....                                            | 51        |
| 3.2.2 Formes topographiques .....                                           | 52        |
| 3.2.3 Formes selon le terrain .....                                         | 55        |
| 3.2.4 Formes compliquées.....                                               | 57        |
| <b>V. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE .....</b>                                      | <b>60</b> |
| 1. TYPES DE PRELEVEMENTS .....                                              | 61        |
| 2. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DIRECT .....                                      | 62        |
| 3. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE INDIRECT .....                                    | 69        |

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>VI. TRAITEMENT</b> .....                                                           | 72  |
| 1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE LOCAL ET GENERAL.....                                     | 73  |
| 2. TRAITEMENT CURATIF .....                                                           | 75  |
| 2.1 Antiviraux .....                                                                  | 75  |
| 2.2 Traitement des douleurs liées au zona.....                                        | 92  |
| 2.3 Traitement des varicelles graves et compliquées du sujet<br>immunocompétent ..... | 93  |
| <b>VII. PREVENTION, CONSEILS A L'OFFICINE</b> .....                                   | 95  |
| 1. PREVENTION .....                                                                   | 96  |
| 1.1 Vaccination .....                                                                 | 96  |
| 1.2 Prophylaxie postexpositionnelle .....                                             | 97  |
| 2. CONSEILS A L OFFICINE .....                                                        | 98  |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                                               | 101 |
| <b>RESUMES</b> .....                                                                  | 103 |
| <b>REFERENCES, BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES</b> .....                           | 107 |



# *INTRODUCTION*

Virus varicelle zona, un virus à ADN de grande taille, appartient à la famille des Herpesviridae et, comme tous les virus herpès, induit une infection latente à vie.

VVZ cause deux syndromes cliniques : la varicelle, une maladie éruptive infantile très contagieuse due à la primo-infection par le VVZ, et l'herpès zoster (zona), généralement une éruption vésiculaire touchant un dermatome et causée par la réactivation de l'infection latente à VVZ.

La varicelle est généralement bénigne chez les enfants immunocompétents, mais entraîne une morbidité et une mortalité nettement plus élevées chez les adultes, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Le zona peut causer des douleurs pénibles et prolongées et comme la varicelle, est parfois beaucoup plus grave chez les patients fragilisés. L'introduction du vaccin contre la varicelle au milieu des années 1990 a considérablement diminué l'incidence de la varicelle aux États-Unis, ainsi que les hospitalisations et les décès dus à la varicelle et à ses complications chez les enfants et les adultes.

Dans ce travail, nous examinons la virologie, la pathogenèse, l'épidémiologie, les manifestations cliniques, le diagnostic, le traitement et la prévention de maladies associées au VZV. En se basant sur des données disponibles dans la littérature, afin de:

- \* Comprendre la physiopathologie des infections varicelle –zona.
- \* Connaître les différentes méthodes utilisées pour diagnostic virologique des différentes manifestations cliniques.
- \* Faire le point sur différents moyens thérapeutiques utilisés pour le traitement, la prévention de la primo-infection, la réactivation et leurs complications.



# *I. HISTORIQUE*

La varicelle a été décrite depuis l'antiquité. Cependant, c'est Steiner, en 1875 qui prouva le premier l'origine virale de la varicelle en la transmettant à des volontaires par inoculation du contenu des vésicules [1]. Von bokay nota en 1892 que la varicelle survenait chez les sujets qui furent en contact étroit avec des patients porteurs de zona, évoquant par la même occasion l'hypothèse d'un même agent pathogène entre ces deux affections [2].

Kundratitz, en 1925 confirma cette hypothèse en démontrant que l'inoculation à des enfants du contenu des vésicules du zona entraînait chez ces derniers la varicelle [3]. Les études sérologiques confirmèrent plus tard que les anticorps répondant aux deux affections étaient identiques [4]. En 1943, Garland suggéra que le zona pourrait être dû à une réactivation d'une varicelle acquise antérieurement [5].

C'est en 1952 que Wellet et Stoddart isolèrent le virus varicelle-zona du contenu des vésicules des patients porteurs de varicelle [6]. Les études ultérieures montrèrent que le virus de la varicelle et du zona ont une morphologie des antigènes et des génomes identiques [7,8].

En 1975, Takahashi et Collaborateurs produisirent le vaccin du VVZ en passant le virus dans une culture cellulaire [9]. La séquence complète du génome du VVZ a été déterminée en 1986 [10].



## *II. EPIDEMIOLOGIE*

# 1. AGENT PATHOGÈNE

## 1.1. Classification

VZV ou Herpesvirus 3 appartient à la famille des Herpesviridae. Cette famille comprend trois sous-familles, les  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -herpesvirinae. VZV appartient à la sous-famille des  $\alpha$ -herpesvirinae, genre varicellovirus, cette sous-famille comporte également les *Herpes simplex* Virus (HSV-1 et 2). A l'inverse des virus *Herpes Simplex*, le VZV est un virus exclusivement humain. La famille des Herpesviridae comporte 120 virus dont 8 sont pathogènes pour l'homme, pouvant induire des pathologies très diverses allant de la simple éruption cutanée jusqu'à l'encéphalite [11].

Les Herpesviridae sont capables de latence, suite à une primo-infection pendant laquelle ces virus se répliquent activement, ils sont capables d'infester des cellules de l'hôte et d'y rester en dormance. Ce phénomène permet de pallier leur fragilité dans le milieu extérieur. Sous l'influence de divers facteurs, la réplication virale peut reprendre. Ces récurrences peuvent s'accompagner de signes cliniques ou être asymptomatiques mais, le virus étant quand même répliatif, il est excrété, permettant la contamination de nouveaux hôtes.

Les herpesvirus dermoneurotropes comme l'*Herpes Simplex* Virus et le Virus de la Varicelle et du Zona, établissent leur latence dans les ganglions nerveux, et les virus leucotropes, comme l'Epstein Barr Virus, dans les cellules du système immunitaire [11]. Les caractéristiques des huit Herpesvirus humains (HHV pour Human Herpes Virus) sont résumées dans le tableau I [12].

**Tableau I : Principales données concernant les Herpesvirus humains [12]**

| Classification             |              | Nom                                             | Site de latence                                                     | Physiopathologie                                                                                                                                                                                | Mode de cotamination                                                            |
|----------------------------|--------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alpha-herpesvirinae</b> | HHV-1        | <i>Herpes simplex virus (HSV-1)</i>             | Ganglions nerveux sensitifs<br>Virus dermoneurotropes               | Herpes oral (HSV-1 prédominant) et génital (HSV-2 prédominant), herpes néonatal, encéphalite à Herpes simplex, infections oculaires, dermatite & panaris herpétique                             | Contact direct, salive/ lésions                                                 |
|                            | HHV-2        | <i>Herpes simplex virus (HSV-2)</i>             |                                                                     |                                                                                                                                                                                                 | Contact direct, salive/ lésions                                                 |
|                            | HHV-3        | <i>Varicella-Zoster virus (VZV)</i>             |                                                                     | Varicelle, zona, encéphalite varicelleuse, syndrome de varicelle congénitale                                                                                                                    | Contact direct, lésions, aérosols, transmission verticale                       |
| <b>Gamma-herpesvirinae</b> | HHV-4        | <i>Epstein-Barr virus (EBV)</i>                 | Lymphocytes B<br>Virus leucotrope                                   | Mononucléose infectieuse, lymphome de Burkitt, lymphome du système nerveux central associé au VIH, syndrome lymphoprolifératif post-transplantation, carcinome nasopharyngé, maladie de Hodgkin | Transfusion, contact direct, salive                                             |
|                            | HHV-8        | <i>Kaposi's sarcoma associated herpes virus</i> | Lymphocytes<br>Virus leucotrope                                     | Sarcome de Kaposi                                                                                                                                                                               | Contact direct, salive, aérosol allaitement                                     |
| <b>Béta-herpesvirinae</b>  | HHV-5        | <i>Human cytomegalovirus</i>                    | Macrophages, lymphocytes, cellules épithéliales<br>Virus leucotrope | Syndrome mononucléosique, infection congénitale, colite, rétinite, hépatite, encéphalite et pneumonie à CMV chez les patients immunodéprimés                                                    | Contact direct, salive/ urine, allaitement, transmission verticale, transfusion |
|                            | HHV-6A et 6B | <i>Roseola virus</i>                            | Lymphocytes T-CD4+, monocytes, macrophages<br>Virus leucotrope      | Roséole infantile ou exanthème subit, fièvre, encéphalite, hépatite et pneumonie chez les patients immunodéprimés                                                                               | Contact direct, salive, aérosol allaitement                                     |
|                            | HHV-7        | <i>Roseola virus</i>                            | Lymphocytes T-CD4+<br>Virus leucotrope                              | Roséole infantile ou exanthème subit                                                                                                                                                            | Contact direct, salive, aérosol, allaitement                                    |

## **1.2. Structure du virus varicelle zona**

Les caractéristiques de la particule virale sont communes aux autres membres de la famille des Herpesviridae, la microscopie électronique révèle une morphologie de VZV comparable à ces derniers. Il s'agit d'un virus enveloppé d'une taille d'environ 200 nm de diamètre en moyenne et constitué de quatre éléments essentiels : le noyau, la nucléocapside, le tégument et l'enveloppe [13].

### **1.2.1. Capside**

Le noyau est entouré par une capsidie icosaédrique (aussi connu sous le nom de nucléocapsidie) de 100-110 nm de diamètre. Cette structure est constituée par l'assemblage d'exactly 162 capsomères. Il est impossible de distinguer morphologiquement la capsidie de VZV de ceux d'autres herpesvirus. Tous les capsomères sont organisés en symétrie axiale 5:3:2 dans laquelle les protéines pentamériques forment les sommets de l'icosaèdre de diamètre entre 80 et 120 nm et les facettes sont composées d'éléments hexamériques.

La capsidie est formée de protéines encodées par les ORFs 20, 23, 33, 33.5, 40 et 41 [14,15].

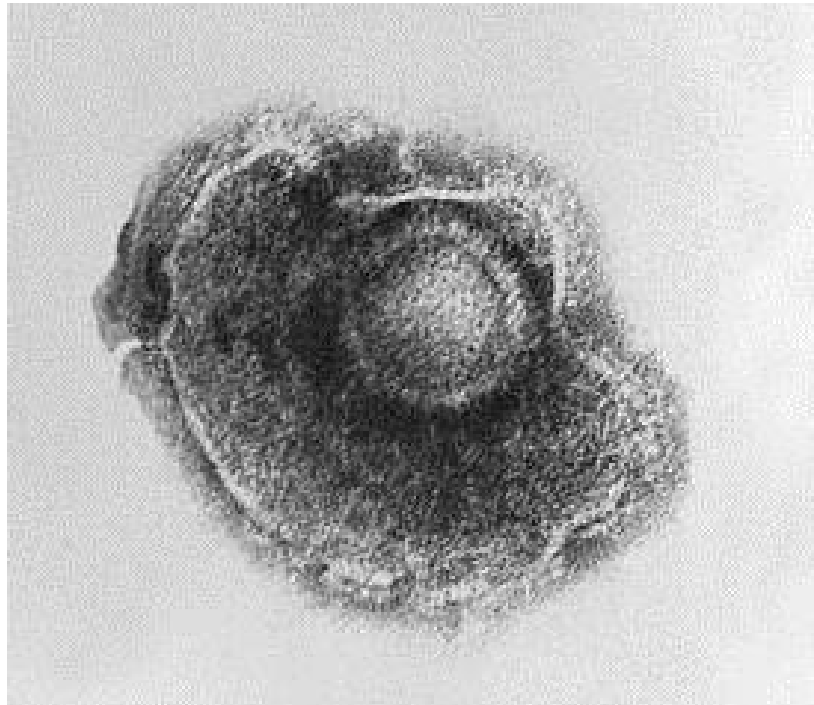


Figure 1: Virus varicelle-zona, visible au microscope électronique à transmission [16].

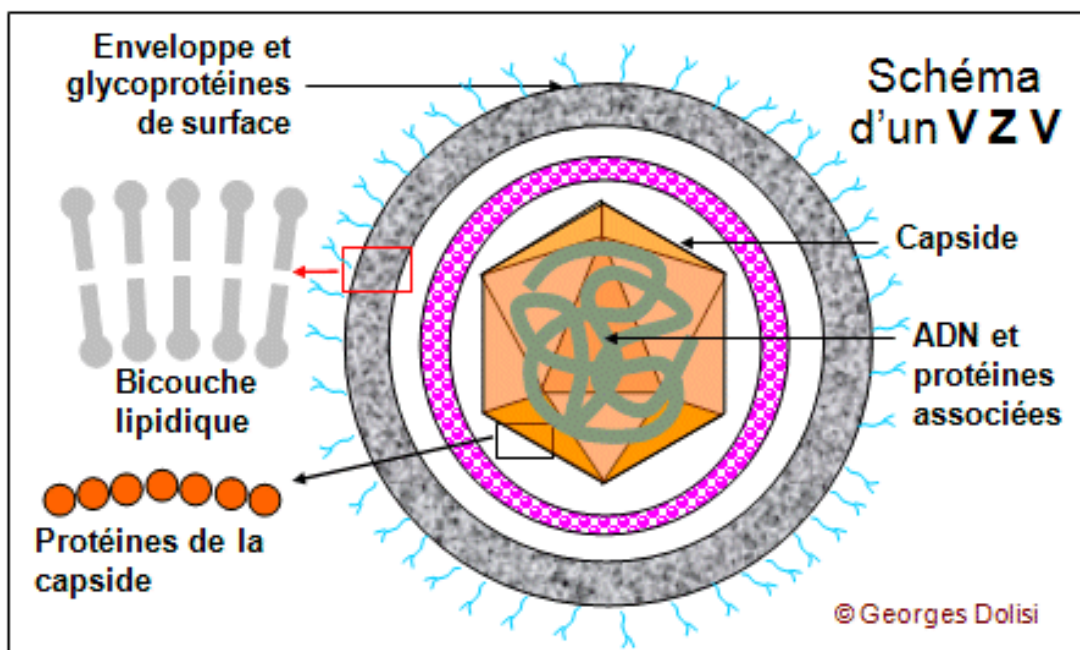


Figure 2: Ultrastucture du Virus varicelle-zona [17].

### 1.2.2. Génome

Le nucléoïde ou core central, contient le génome qui est un ADN bicaténaire avec 125000 paires de base.

Le génome consiste en région allongée unique (UL) encadrée par la succession de longues séquences tenninales et internes, et d'une région courte unique (US) encadrée par une succession de séquences courtes tenninales et internes.

Les virions contiennent des génomes linéaires surtout au niveau de l'un des deux isomères qui ne diffèrent que dans l'orientation de la région courte (US). Cependant, la région longue (UL) pourrait être exceptionnellement invertie.

Chaque bout du génome viral contient un nucléotide unique qui peut se constituer en paire de base pour former une molécule circulaire lors de la réplication du génome.

Le génome contient une succession de cinq éléments dénommés R1 à R5 ayant une longueur constante pour une souche de virus donnée. Les différences de longueur de ces éléments, analysées par restriction endonucléaire sont utiles pour opérer une distinction entre différentes souches du VVZ. Par exemple, les souches oka du VZ ont quatre copies des 42 paires de base (R2) alors que les souches Scott et Webster en ont environ sept [18].

Le génome viral code au moins 69 gènes uniques. Seul cinq de ces gènes ont des homologues chez HSV-1. Bien que certains gènes du VVZ aient des fonctions similaires à celles de leurs homologues HSV-1 et sont capables de les compléter lors de la réplication (Ex : VVZ ORF6 et HSV-1 ICP035), d'autres gènes du VVZ ne complètent pas leurs homologues HSV-1 (Ex : VVZ ORF4 et HSV1 ICp27) [19,20].

### **1.2.3. Enveloppe virale**

La nucléocapside consiste en une protéine majeure de surface de 155 Kd (codée par ORF 40) aussi bien que d'autres protéines. Il a un diamètre de 90 à 95 nm. Il est entouré d'une membrane protéique. Cette structure amorphe consiste en différentes protéines virales.

La membrane est enserrée dans une enveloppe lipidique composée de membranes cellulaires hôtes et de glycoprotéines virales. Ces glycoprotéines initialement nommées gpI, gpII ... à gpVI, ont été «rebaptisées» pour correspondre à leurs homologues HSV. Ce sont gB (gp II), gc (gpV), ge (gpI), gH (gpIII), gI (gp IV), et gL (gp VI). Le virion a un diamètre de 150 à 200 nm.

### **1.2.4. Tégument**

Le tégument a une structure amorphe et situé entre la capsid et l'enveloppe extérieure. Il n'a pas de propriétés distinctes et présentes une structure qui semble être fibreuse en coloration négative. Selon la localisation des virions, l'épaisseur du tégument semble être variable, si le virion est situé dans les vacuoles cytoplasmiques, le tégument est plus épais que dans l'espace périnucléaire [14].

### **1.2.5. Protéines virales**

#### **1.2.5.1. Immédiate - Early Protéines**

A ce jour, seuls deux gènes du VVZ sont connus comme codant les Immédiate-Early Protéines: ORF 62 et ORF 63 [21,22].

Les gènes ORF4 et ORF61 du VVZ sont considérés comme des Putative immédiate-early gènes. Sur la base de leur ressemblance avec leurs correspondants HSV.

L'ORF62 du VVZ code une phosphoprotéine de 175kd qui agit comme un puissant activateur transcriptionnel et est présent dans le tégument du virion [23].

La protéine ORF62 active l'expression des Immédiate-Early, Early et late genes dans les phases transitoires, et la protéine peut réprimer ou activer son propre promoteur. La protéine ORF62 du VVZ contient une zone de fixation de l'ADN et une zone d'activation transcriptionnelle [20].

L'ORF63 du VVZ code une phosphoprotéine qui est présente dans le tégument viral. Il existe dans la littérature des positions contradictoires quant à savoir si la protéine ORF63 transréprime la protéine ORF62 du VVZ dans les phases transitoires [24,25].

L'ORF4 du VVZ code une phosphoprotéine de 55 kd et l'ORF61 code une phosphoprotéine de 62 à 65 kd.

L'ORF4 et la protéine ORF61 transactive les Immédiate-Early Early and late genes putatifs dans les phases transitoires [20].

### **1.2.5.2. Early protéins**

Un certain nombre de protéines est requis pour la réplication de l'ADN du VVZ. L'ADN polymérase du VVZ consiste en deux sous unités, une grande et une petite (codé par ORF28 et ORF16 respectivement).

VVZ code deux protéines de fixation de l'ADN (DNA binding protein) : une protéine de fixation de l'ADN monocaténaire (codé par l'ORF29) et une protéine d'orifixation (codé par l'ORF51) qui se fixe à l'origine de la replication de l'ADN viral dans la région US du génome [26,27].

Les gènes ORF28 et ORF29 ont des promoteurs qui se (chevauchent) s'imbriquent et qui sont activés par la combinaison de la protéine ORF62 avec le facteur stimulant USF (upstream stimulating factor) un facteur transcripteur [28].

D'autres early proteins contribuent également à la réplication virale, mais ne jouent pas probablement un rôle essentiel.

VVZ code deux protéines-Kinase, produits d'ORF47 et 66. La protéine-kinase d'ORF47 du VVZ peut se phosphoryler et phosphoryler la protéine ORF62. ORF66 code une protéine kinase serine-thréonine [29].

### **1.2.5.3. Late protéins**

VVZ code au moins six glycoprotéines. L'infection par le VVZ induit à la fois des anticorps et une réaction des cellules T aux glycoprotéines gB, gC, gE, gI et gH.

La glycoprotéine gB est une glycoprotéine de 140 Kd consistant en des protéines de 60 et 70 kd liées entre elles par des ponts disulfides.

La glycoprotéine gC varie dans sa taille de 95 à 105 kd en fonction du nombre d'unité de répétition présent dans la souche de VVZ [30].

La glycoprotéine gE, est une glycoprotéine de 98 kd, elle est la glycoprotéine la plus abondante à la surface des cellules infectées et forme avec gI un complexe à la surface des cellules: Complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) [24].

La glycoprotéine gH est une glycoprotéine de 118 kd. Elle forme avec gL une glycoprotéine de 20 kd un complexe à la surface des cellules infectées.

L'anticorps monoclonal contre gH bloque l'entrée du VVZ dans les cellules non infectées, expliquant du coup l'importance de gH dans le passage des virus d'une cellule à une autre.

L'ORF10 du VVZ code une protéine de 50kd qui active la transcription et est présent dans le tégument du virion. La protéine ORF10 active l'expression de la protéine ORF62 du VVZ en périodes transitoires.

### **1.3.Résistance physico-chimique**

La survie est de 1 à 2 heures sur les surfaces à l'air libre et de 3 à 4 heures dans les aspirations naso-pharyngées, voire dans les expectorations, sauf si celles-ci sont immédiatement conservées à -80 °C. Le germe est sensible au froid et à la dessiccation. Il est également sensible à de nombreux désinfectants : eau de Javel, éthanol à 70 %, glutaraldéhyde, formaldéhyde (formol). L'inactivation s'obtient par chaleur humide (121 °C pendant au moins 15 minutes) et par chaleur sèche (160-170 °C pendant au moins 1 heure).

## **2. RÉSERVOIR**

VZV est un virus dermo-neurotrophe, dont le réservoir et l'hôte sont strictement humains. Extrêmement fragile dans le milieu extérieur, il est cependant hautement contagieux, comme en témoigne sa très forte prévalence [31].

### **3. MODES DE TRANSMISSION**

#### **3.1. Transmission aérienne et cutanée**

La transmission du VZV est différente lorsqu'il s'agit de la varicelle et du zona. La varicelle est extrêmement contagieuse (2 jours avant et 6 jours après l'éruption), le taux d'attaque secondaire dans une maison étant d'environ 80 % [32,33]. Par rapport au risque infectieux de la varicelle, celui du zona serait réduit des 2/3.

La connaissance des voies de transmission de l'infection à VZV, encore incomplètement élucidées, a été améliorée par les techniques de biologie moléculaire. Ainsi, la dissémination par aérosol a été documentée sur l'analyse par PCR des échantillons d'air prélevés en différents points de l'environnement de patients hospitalisés avec une infection à VZV active. L'ADN du VZV a été détecté dans 82 % et 70 % des échantillons d'air prélevés dans la chambre de patients ayant la varicelle et un zona respectivement. Le VZV était détecté à une distance allant jusqu'à 5,5 m du lit pendant 1 à 6 jours après le début de l'éruption et parfois en dehors des chambres d'isolements des patients [34]. D'autre part, des études ont mis en évidence l'ADN du VZV dans le pharynx de 25 à 80 % des enfants pendant la phase d'incubation, suggérant la contagiosité par voie respiratoire [35,36]. En effet, seul un virion complet enveloppé est infectieux, la détection d'ADN ne préjuge donc pas forcément de la contagiosité de l'air examiné. La source majeure de VZV infectieux est la peau, les lésions vésiculeuses de varicelle et de zona sont riches en virus infectieux isolés en culture.

### **3.2. Transmission mère-enfant**

Tout au long de la grossesse, le VZV peut être transmis par le placenta et être responsable de varicelle congénitale ou néonatale [37]. Les rares études anatomopathologiques de placenta infecté ont révélé des lésions granulomateuses associées à des aires de nécroses, et certaines cellules déciduales contenaient des inclusions intranucléaires typiques [38].

Le taux de transmission placentaire n'est pas clairement établi. Des résultats de deux études d'évaluation des outils du diagnostic prénatal divergent. Dans l'étude de Kusterman [39], qui porte sur des foetus à risque d'infection à VZV entre la 10<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine de gestation, le taux était de 36 % (5/14), alors que dans l'étude française récente de Mouly [40], qui porte sur 107 femmes ayant contracté la varicelle avant la 24<sup>e</sup> semaine de grossesse, le taux était de 8,4 % (9/107).

Lorsque la varicelle maternelle survient dans les cinq jours précédant la naissance et les deux jours après la naissance, le nouveau-né développe une infection disséminée dont le début apparaît entre le cinquième et le dixième jour de vie, l'infection étant considérée comme congénitale lorsqu'elle apparaît dans les 10 premiers jours de vie. Dans ce cas, l'infection foetale est grave car elle n'est pas modifiée par les anticorps maternels. Les enfants nés trois jours ou plus après la varicelle maternelle reçoivent les anticorps maternels et ont, eux, une varicelle atténuée [41].

### **3.3. Transmission du virus vaccinal atténué**

La transmission du VZV vaccinal à son entourage a été récemment démontrée, que le sujet source soit immunodéprimé [42] ou non [43].

## **4. FACTEURS DE RISQUES**

Les facteurs de risque favorisent les réactivations du VZV: âge, immunodéficiência, diabète, stress, génétique.

### **4.1. Age**

L'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 10 cas pour 1000 personnes de 75 ans par année [44]. Le zona est inhabituel chez le jeune enfant de 10 ans avec une incidence de 0,74 par 1000 personnes par année [45].

Zona reste une affection rarissime chez le nourrisson en raison même de la rareté de la varicelle chez la femme enceinte (0,7 varicelles pour 1000 grossesses), 90% des femmes en âge de procréer étant solidement immunisées. En outre, comme le prouve l'étude de Paryani et Arvin [46] l'atteinte foetale est loin d'être constante, sur 38 enfants nés de mères ayant eu la varicelle pendant la grossesse, seulement 4 (10,5%) ont été cliniquement atteints:

- une varicelle congénitale
- un zona
- deux varicelles à la naissance

### **4.2. Immunodéficiência**

L'immunodéficiência représente également un facteur de risque important dans l'apparition du zona [47]. Il peut s'agir d'un état secondaire à un cancer (en particulier les pathologies lymphoprolifératives), à un traitement par immunosuppresseurs, à une corticothérapie prolongée, à une greffe allo génique de moelle osseuse [48], ou encore à une infection par le VIH. Dans ce cas, l'incidence annuelle du zona passe à 29,4 pour 1000 personnes [49]. L'infection à VZV est aussi fréquente dans les états d'immunosuppression secondaire à une transplantation, particulièrement cardiaque [50].

### **4.3.Diabète**

Le diabète, lorsqu'il n'est pas équilibré représente un facteur de risque d'infection à VZV [51], avec des formes généralement sévères, aussi bien par la primo infection que pour la réactivation du virus.

### **4.4.Stress**

Le stress, notamment dans les 6 mois précédant l'apparition du zona, pourrait avoir un rôle dans la réactivation du VZV en altérant l'immunité cellulaire du sujet [52].

### **4.5.Variation génétique**

La possibilité que des facteurs génétiques modifient le risque de zona est suggérée par une étude récente de Schmader et collaborateurs, montrant que les noirs américains sont un quart par rapport aux blancs américains à faire un zona,après avoir contrôlé l'âge, les cancers et les facteurs démographiques [53].

## 5. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

La varicelle est l'une des infections les plus courantes de l'enfant sans discernement de sexe ou d'ethnie. Elle sévit de façon épidémique selon les saisons: fin de l'hiver et début du printemps.

L'épidémiologie de la varicelle diffère selon le climat et la densité de population. Dans les régions tempérées, la primo-infection a lieu dans la majorité des cas dans la petite enfance, alors que dans les régions tropicales, elle aurait plutôt tendance à se produire à l'adolescence, voire à l'âge adulte [54].

Dans les pays tempérés, 52 à 78% des enfants contractent l'infection avant l'âge de 6 ans et 89 à 96% avant l'âge de 12 ans. En Belgique, des études sérologiques montrent que, dès l'âge de 5 ans, plus de 80% des enfants ont fait la varicelle. La catégorie d'âge la plus touchée est celle des enfants de 1 à 4 ans, vient ensuite celle des moins d'un an. Quinze à 20 % des personnes qui ont fait la varicelle risquent de développer un zona au cours de leur vie. En France, plus de 90% des enfants de plus de 15 ans présentent des anticorps contre le virus, le pic d'incidence étant entre 5 et 9 ans [54].

Au niveau du territoire Français, un réseau de médecins surveille l'épidémiologie de la varicelle et du zona, il s'agit du réseau Sentinelles de l'Inserm. Selon leurs données, on peut distinguer trois phases épidémiques distinctes et reproductibles d'année en année pour la varicelle. Son incidence est très importante au cours des périodes scolaires (du printemps au début de l'été), s'atténue pendant les grandes vacances, puis augmente de nouveau au moment de la reprise scolaire en automne [55]. La diminution de la transmission virale au cours de l'été peut être expliquée par divers paramètres :

- L'infection étant transmise par voie respiratoire, le virus circule mieux lorsque les températures sont plus basses.
- S'agissant d'une maladie contagieuse quasi-obligatoire de l'enfance, le contexte scolaire favorise nécessairement sa propagation.
- Un biais peut être rencontré au niveau de la déclaration du nombre de cas au cours de l'été, beaucoup de médecins du réseau prenant leurs congés à cette période.

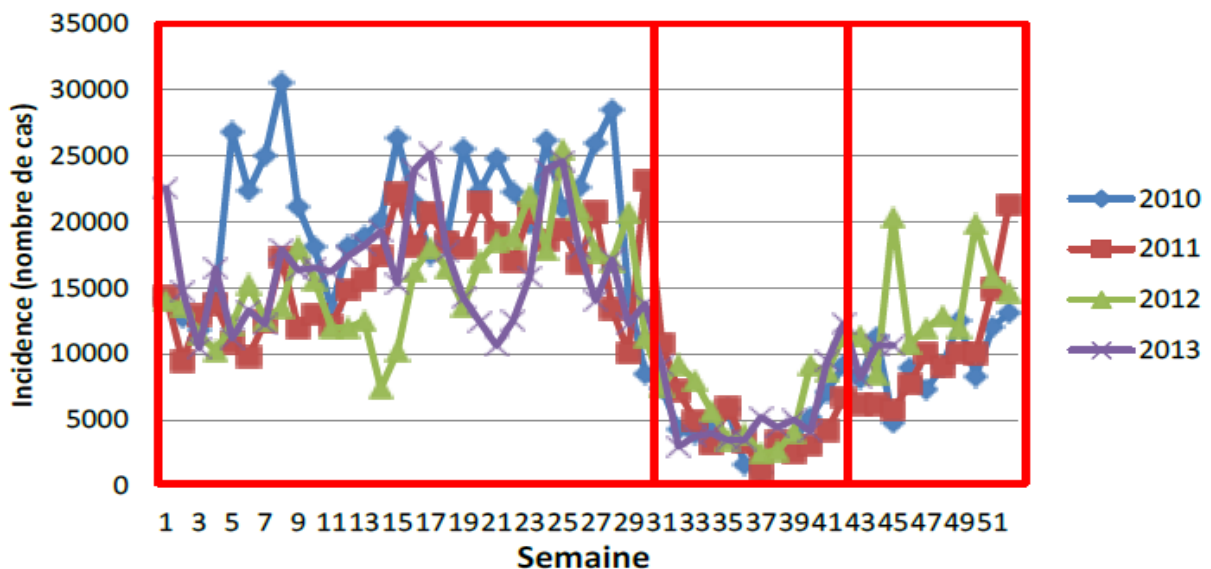


Figure 3: Incidence de varicelle au cours de l'année 2010 à 2013 [55].

Le zona, quant à lui, n'a aucun caractère saisonnier et on n'observe pas d'épidémie de zona. Il affecte principalement les personnes âgées bien qu'il puisse se développer à n'importe quel âge. Aux États-Unis, on retrouve 1 million de cas de zona par année parmi lesquels 50% des gens affectés ont plus de 50 ans [56]. De plus, bien que 10-20% des gens développent un zona durant leur vie, on estime à 50% le risque de contracter un zona après l'âge de 85 ans [57]. L'incidence du zona augmente dramatiquement avec l'âge.



### *III. PHYSIOPATHOLOGIE*

# 1. CYCLE DE REPLICATION

Le cycle de réplication du VZV est divisé en trois différentes phases :

- ❖ L'attachement, la pénétration et la décapsidation: qui conduisent à l'internalisation du génome viral dans la cellule cible.
- ❖ Transcription et traduction de l'ADN virale: qui vont assurer la synthèse des protéines codées par le génome viral et permettre la réplication de ce génome.
- ❖ L'assemblage et la sortie qui vont mener à la production et la libération de particules virales infectieuses, capables de propager l'infection à d'autres cellules.

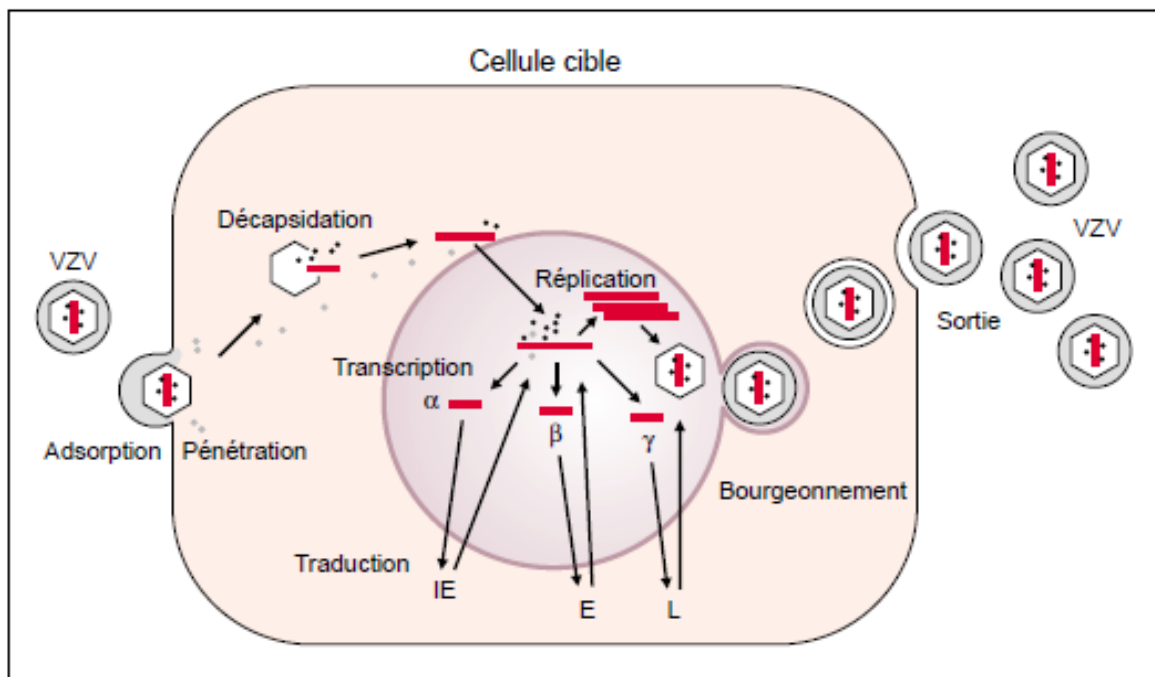


Figure 4: Cycle infectieux du Virus varicelle-zona [58].

## 1.1 Attachement, pénétration et décapsulation du virus

### 1.1.1 Attachement

Le cycle de réplication commence dès la rencontre du virus et la surface de la cellule cible. L'adsorption du virus à la cellule survient alors, suite à la reconnaissance des récepteurs cellulaires, qui sont spécifique pour le VZV, par des glycoprotéines de l'enveloppe virale. L'attachement du virus peut être médié par la protéine gB, capable de se fixer sur un récepteur cellulaire (HSPG, heparan sulfate proteoglycans), ce qui semble confirmer l'inhibition de l'infection en présence d'héparine.

Les récepteurs cellulaires n'ont pas été encore identifiés avec précision. Cependant, quatre autres glycoprotéines virales (gB, gE, gH et gI) contiennent du mannose 6 – phosphate et pourraient constituer des ligands pour le récepteur au mannose 6 – phosphate exprimé à la surface cellulaire.

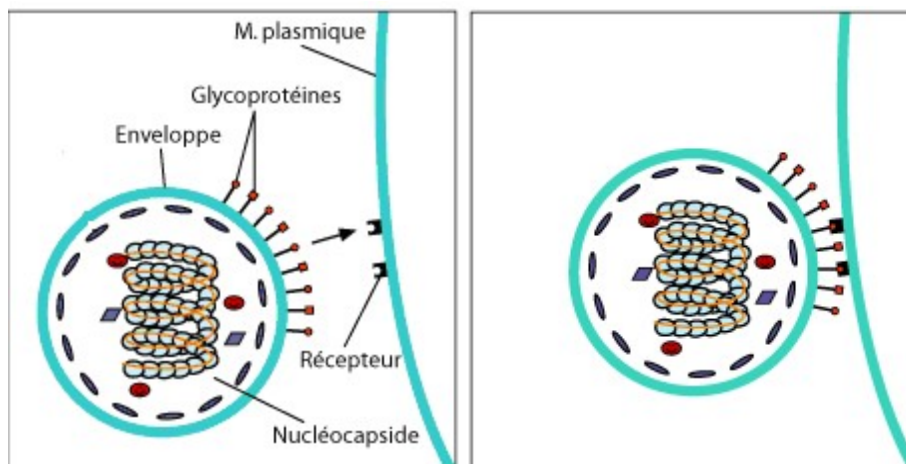


Figure 5: Reconnaissance et attachement à la cellule hôte [58].

### 1.1.2 Pénétration et décapsidation

Après la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane plasmique cellulaire à l'aide des protéines de surface, gB, gH, et gL. La capside migre jusqu'aux pores nucléaires de la cellule infectée et libère ses acides nucléiques dans le noyau cellulaire par un mécanisme inconnu.

Il est remarquable que l'architecture du cytosquelette de la cellule hôte soit modifiée après l'infection. Les microfilaments et les microtubules étaient sujets à la réorganisation, alors que les filaments intermédiaires restaient inchangés. Ces données soutiennent la thèse que les filaments cellulaires jouent un rôle important dans le transport des virions ou des nucléocapsides tout comme les HSV.

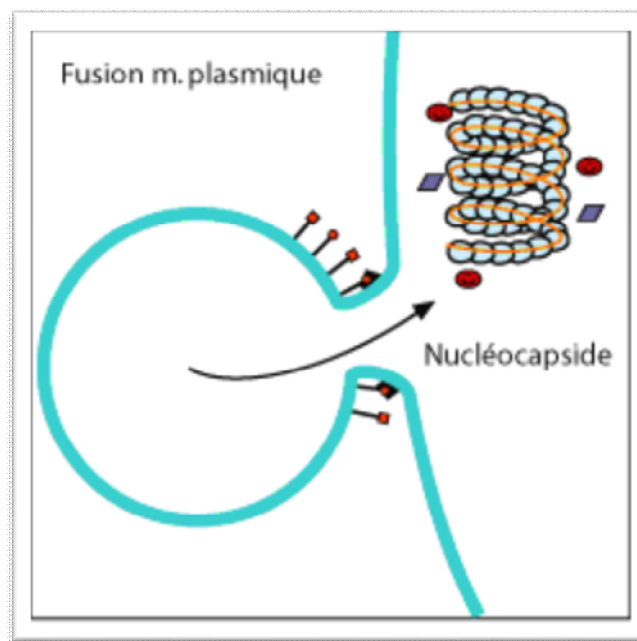


Figure 6: Décapsidation du Virus varicelle-zona [58].

## 1.2 Expression des gènes viraux et réplication

Au sein de la cellule infectée, le génome viral joue deux rôles distincts. D'une part, il est utilisé pour assurer l'expression des protéines virales nécessaires à la réplication du virus et ensuite à la formation de nouvelles particules virales. D'autre part, il est multiplié avant d'être encapsidé pour former plusieurs nouveaux virus.

Pour le VZV, L'expression des gènes viraux fonctionne selon une cascade très précise. On observe trois classes temporelles de gènes alpha, bêta et gamma. Elles codent respectivement pour les protéines précoces immédiates (IE), précoces (E) et tardives (L).

Dès l'infection, les premiers gènes transcrits par l'ARN polymérase II de l'hôte, en l'absence de synthèse protéique de novo, sont les gènes alpha dont les produits sont des protéines précoces immédiates (IE). Ces (IE) stimulent l'expression des gènes bêta et assurent une fonction régulatrice. A ce jour, seul les protéines IE4, IE62 et IE 63 ont été caractérisées comme étant des protéines précoces immédiates, essentielles à la réplication du virus.

La protéine IE62, codée à la fois par les ORF62 et 71, est le facteur de transcription principal du VZV. Elle est capable de transactiver de manière importante l'expression de nombreux gènes viraux appartenant à chacune des trois classes de gènes et peut, suivant le type cellulaire étudié, réguler positivement ou négativement son propre promoteur. La protéine IE62 agit en synergie avec le produit de l'ORF4 qui exerce elle-même une activité régulatrice post transcriptionnelle qui pourrait être similaire à celle de la protéine ICP27, son homologue chez le HSV1.

Tout comme la protéine IE62, la protéine IE 63 est produite à partir d'un gène diploïde (ORF63 et 70) dont les propriétés régulatrices sont assez controversées. Une fois synthétisées, ces protéines (IE) gagnent le noyau pour réguler l'expression des gènes précoces (E).

Presque tous les protéines précoces (E) ont des propriétés enzymatiques impliquées dans la réplication de l'ADN viral, comme l'ADN polymérase (Cadre ouvert de lecture 28), le hélicase (cadre ouvert de lecture 55), le primase (cadre ouvert de lecture 6), le facteur accessoire de hélicase/primase (cadre ouvert de lecture 52), la protéine de liaison à l'ADN (DNA bending protein) codée par ORF29, la protéine obligatoire d'origine (ORF 51), et la TK codé par le gène 36. Le processus de réplication d'ADN de VZV lui-même peut être divisé en plusieurs étapes. Au début, l'ADN virale linéaire se circularise par le jeu des séquences répétitives inversées qui menant à la formation des concatémères. Ces concatémères sont clivés pour produire des ADN linéaires qui vont être encapsidés dans le noyau.

Pour réaliser une expression stricte et efficace de toutes les classes de gènes et pour réprimer les mécanismes de défense de la cellule infectée, le VZV assure un processus connu sous le nom d'interruption de l'hôte (host shut-off) qui agit comme ARNase au niveau du cytoplasme, y dégrade les ARN messagers cellulaires, et donc interrompre les synthèses protéiques de la cellule. Contrairement à HSV 1, l'interruption cellulaire par le VZV n'est pas un processus précoce-immédiat mais retardé. La protéine du cadre ouvert de lecture 17, homologue à l'UL 41 qui code pour la protéine VHS (virion host shut-off) de HSV, n'est pas l'acteur principal pour gagner l'interruption. Mais des rapports récents indiquent que l'IE63 joue également un rôle d'interruption. En plus du mécanisme « host shut-off », le VZV est également capable d'empêcher l'induction des interférons, stimulés par des systèmes antiviraux, tels que PKR et RNase L [15,59].

### 1.3 Assemblage et sortie

Après la réplication de l'ADN, les gènes gamma sont exprimés, toujours sous le contrôle des protéines régulatrices précoces immédiates. Ils codent pour les protéines tardives (L) qui sont majoritairement des glycoprotéines d'enveloppe et protéines de la capsid. Ces protéines sont acheminées dans le noyau où elles sont assemblées pour former de nouvelles capsides. Puis les virions sont assemblés, enveloppés et libérés en dehors de la cellule hôte, de manière à pouvoir se propager à d'autres cellules ou d'autres organismes.

En revanche, la théorie de l'acquisition et du transport des nucléocapsides et des protéines virales hors du noyau et de la cellule hôte reste controversée.

Une des hypothèses propose que les capsides néosynthétisées migrent ensuite vers la membrane interne périmoléculaire au niveau de laquelle elles bourgeonnent, se trouvant ainsi dans l'espace périmoléculaire. Les capsides ayant ainsi acquis une enveloppe provisoire transitent dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) qu'elles quittent en perdant cette enveloppe provisoire pour gagner la partie trans de l'appareil de Golgi.

Les capsides sont alors concentrées sur la surface concave de l'appareil de Golgi où sont également présentes les glycoprotéines virales et les protéines tégumentaires. Les membranes de Golgi se referment autour des capsides qui acquièrent ainsi leur enveloppe définitive et sont enfin libérées dans l'espace extracellulaire par fusion de la vésicule de transport avec la membrane cellulaire [60,61, 62,63].

## 2. PATHOGENESE DE LA VARICELLE-ZONA

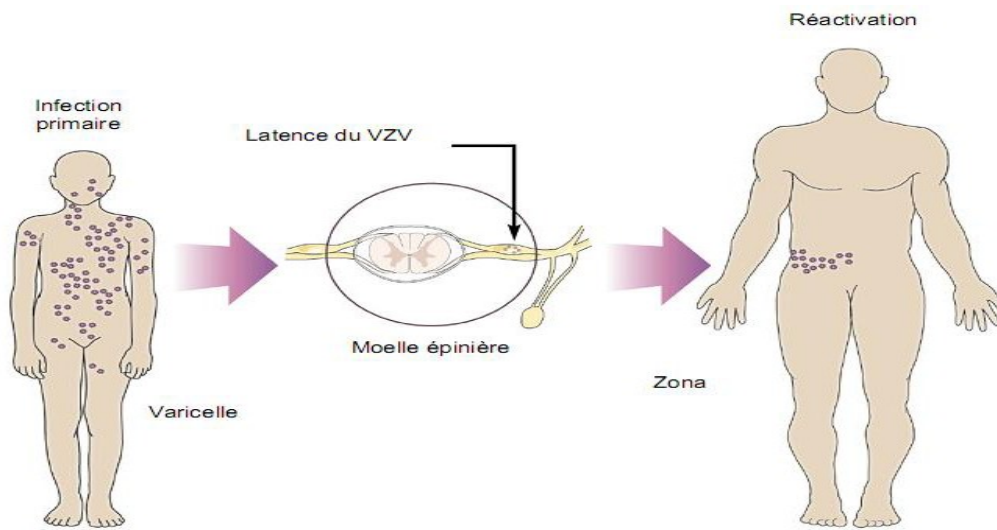


Figure 7: Pathologies causées par le virus varicelle-zona [64].

### 2.1 Primo-infection par le virus varicelle zona : Varicelle

Les Herpesviridae sont des virus enveloppés, cela implique qu'ils sont peu résistants dans l'environnement, donc transmis par contact proche. Un à deux jours avant l'apparition du rash cutané, le sujet infecté est déjà contagieux via ses sécrétions respiratoires, la maladie va se présenter le plus souvent sous la forme caractéristique d'une éruption cutanée généralisée, dont les vésicules seront également vectrices de virions infectieux jusqu'à leur cicatrisation par formation d'une croûte. Globalement, le sujet sera contagieux pendant une dizaine de jours, cette période pouvant se prolonger jusqu'à plusieurs semaines pour les patients immunodéprimés [65].

Lors de la primo-infection par le VZV, le virus pénètre par voie respiratoire au niveau des muqueuses des voies aériennes supérieures et de l'oropharynx. La période d'incubation dure en moyenne 14 jours avant l'apparition de l'éruption

cutanée caractéristique [66]. Bien que le virus puisse être transmis par voie aérienne, il a rarement été mis en évidence au niveau des muqueuses du tractus respiratoire. Les glycoprotéines d'enveloppe interagissent avec les récepteurs des cellules épithéliales pour que le virus puisse y pénétrer et disséminer dans l'organisme, ces protéines induisent également une stimulation du système immunitaire de l'hôte, permettant d'initier une réponse immunitaire adaptative [65]. Le virus va rejoindre les ganglions lymphatiques régionaux qui seront le siège d'une réplication virale intense. On observera ensuite une première virémie, permettant au virus de disséminer vers divers organes où il va se multiplier dans les cellules du système réticulo-endothélial, notamment au niveau hépatique. Le tropisme cellulaire au cours de la virémie a été délicat à établir du fait du faible nombre de cellules infectées et de la haute spécificité de l'infection par le VZV pour les cellules humaines, ce qui a rendu son étude in vitro difficile [66]. Il semble toutefois que le virus infecte préférentiellement les lymphocytes T, qu'ils soient CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup>, ainsi que les monocytes et macrophages [67]. Malgré une réponse immune spécifique, le virus dissémine par voie hématogène jusqu'à la peau où il va induire une vascularite en infectant les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires. Il va également atteindre la muqueuse oropharyngée, où son portage permettra sa propagation à d'autres hôtes [67]. Au niveau cutané, il va infecter les cellules de l'épiderme, provoquant trois phases : maculo-papuleuse, vésiculeuse et dessèchement. Les transformations initiales donnant lieu à la phase maculopapuleuse sont liées à la vascularite des capillaires, ainsi qu'à une fusion des cellules épithéliales débouchant sur la formation de cellules multi-nucléées comprenant souvent des inclusions éosinophiles intranucléaires ainsi que des vacuoles cytoplasmiques. Cela peut être lié au fait que la réplication virale se déroule dans le noyau [66].

La transition vers la phase vésiculeuse est due à une ballonnisation des kératinocytes et à une dégénérescence réticulaire de l'épiderme, ainsi qu'à la formation d'espaces liquidiens intercellulaires. Les cellules infectées par le virus vont enfler et se rompre, contribuant à la formation de vésicules contenant de la fibrine, des débris cellulaires, ainsi que du virus libre en grande quantité, responsable de leur infectiosité [68]. La vésicule est ensuite envahie par des polynucléaires et d'autres leucocytes, induisant une résorption du liquide et la formation d'une croûte. Les lésions causées par la varicelle ne provoquent généralement pas de cicatrice car les cellules infectées sont relativement superficielles [66].

On observera ainsi l'éruption maculo-papuleuse caractéristique de la varicelle alors que le portage au niveau ORL permettra la propagation du virus.



**Figure 8: Eruption varicelleuse typique [69].**

L'infection virale va être contrôlée par le système immunitaire, la guérison de la varicelle est associée à une réponse cellulaire T spécifique, constituée de lymphocytes T CD4, CD8 et mémoires. Les lymphocytes T CD4 activés s'orientent principalement vers une réponse de type Th1 avec production de taux élevés d'IFN  $\gamma$ .

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont également stimulés par la production d'IFN  $\gamma$  et d'IL-2 et concourent à détruire les cellules infectées en coopération avec les CTL activées par la présentation de l'antigène par le CMH de classe I [70].

On observe également une réponse humorale avec l'apparition d'IgM puis d'IgG, la séroconversion a lieu entre 1 et 3 jours après l'exanthème. Les anticorps neutralisants bloquent les phénomènes d'adsorption, de fusion et de pénétration du virus dans la cellule hôte, ils interviennent également dans la destruction des cellules infectées par le VZV, notamment par le phénomène de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) [70].

## **2.2 Latence virale**

Le VZV atteint les ganglions sensitifs au niveau des nerfs crâniens et rachidiens par voie neurogène et/ou par voie hématogène par le biais des cellules mononuclées infectées par le virus. Il va établir sa latence au niveau des ganglions trijumeaux, géciculés ou thoraciques. A partir des lésions cutanéomuqueuses, le virus peut atteindre son site de latence par voie ascendante le long de l'axone innervant le territoire atteint.

Au cours de la latence, le génome viral se trouve sous forme épisomale [70]. A l'inverse de l'infection initiale, l'ADN du virus latent ne se réplique pas, moins d'une douzaine de gènes sont exprimés et il n'y a pas production de nouveaux virions [71]. L'expression d'un nombre limité de gènes permet au virus de masquer sa présence au système immunitaire de l'hôte [72]. Les cellules infectées par le virus durant cette phase sont aussi bien des cellules neuronales que satellites. Les neurones n'exprimant pas ou faiblement le CMH de classe I, les Herpesvirus ont évolué pour établir leur latence dans ces « sites privilégiés » moins sensibles au système immunitaire de l'hôte [73]. Les antiviraux seront inactifs durant cette phase car la réplication virale est très faible.

Les mécanismes maintenant la latence du VZV sont peu connus du fait de la haute spécificité d'espèce du virus pour son hôte, étant difficilement cultivable, l'étude de sa biologie reste délicate. L'immunité cellulaire semble cependant être essentielle [67]. En effet, bien que des anticorps soient détectés suite à la primo-infection, le VZV peut se réactiver et induire un zona. A l'inverse, les patients à gammaglobulinémiques, ne développant pas de réaction humorale contre ce virus, sont protégés contre les réactivations par leur importante réponse cellulaire [74]. Enfin, il semblerait que des réactivations subcliniques puissent se produire au cours de la vie, dans une population de sujets sains âgés de plus de soixante ans, l'ADN du VZV a été détecté par PCR dans des cellules mononucléées sanguines dans 21% des cas, cette virémie étant transitoire et asymptomatique [75].

## 2.3 Réactivation : Zona

Dans un contexte d'affaiblissement du patient (immuno-sénescence liée à l'âge, immunodépression ou diminution de l'immunité cellulaire), on pourra observer une réactivation du virus sous la forme d'un zona, par le biais du nerf sensitif, le virus latent dans un ganglion rejoint l'épiderme.

A l'inverse de la varicelle, pour laquelle l'éruption est généralisée, le zona se manifeste par une éruption dans une zone bien délimitée. Lorsque le virus se réactive, celui-ci va disséminer de cellule en cellule au niveau du ganglion, provoquant une réaction inflammatoire intense associée à une destruction neuronale et microgliale, puis migrer via l'axone jusqu'à la peau. Cela provoquera une éruption cutanée localisée au dermatome innervé.

La multiplication virale va s'accompagner d'une inflammation aiguë et de la démyélinisation du nerf touché, ainsi que d'une dégénérescence morphologique des cellules neuronales. Il est à noter que le zona n'est pas contagieux, sauf pour un sujet réceptif par l'intermédiaire des vésicules [71].



*IV. MANIFESTATIONS  
CLINIQUES*

# 1. PRIMO-INFECTION PAR LE VIRUS VARICELLE-ZONA

La varicelle est une maladie de l'enfance, généralement considérée comme bénigne, lorsqu'elle survient dans sa forme classique entre 1 et 14 ans.

Elle peut également révéler des aspects atypiques et engager le pronostic vital selon l'âge et le terrain sur lequel elle survient. Ainsi, on distingue:

## 1.1 Forme classique

C'est la varicelle commune. Elle survient généralement chez un enfant âgé de 1 à 14 ans (2 à 6 ans en moyenne), immunocompétent. On distingue 4 phases: l'incubation, l'invasion, l'éruption et la guérison.

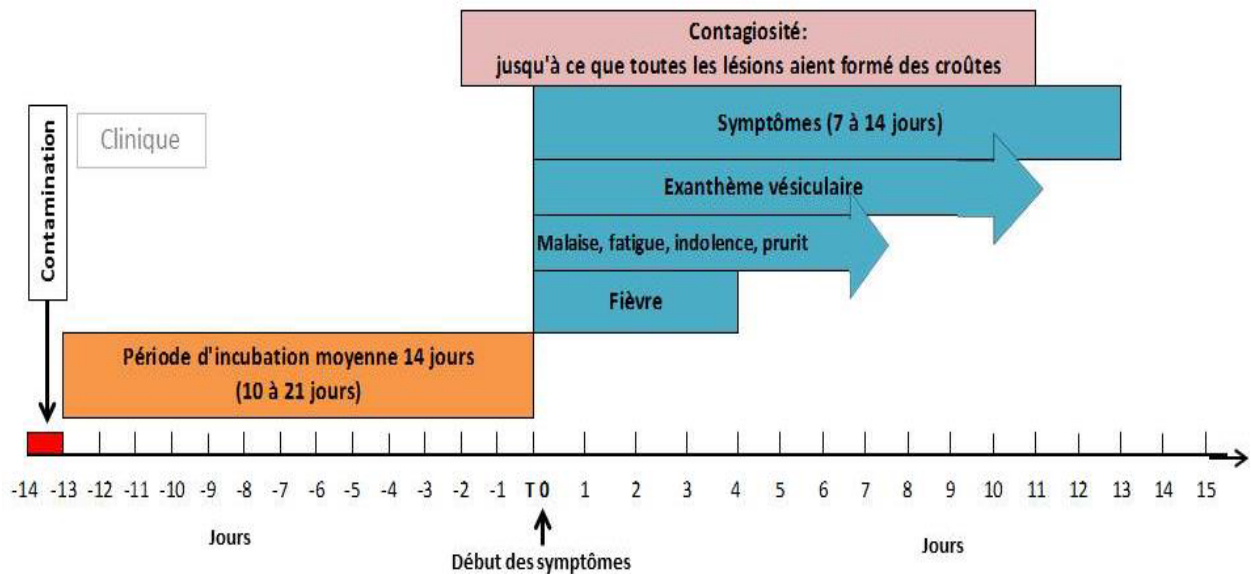


Figure 9 : Présentation classique de la maladie [64]

### 1.1.1 Incubation

1.1.1.1 Pouvant durer de 10 à 21 jours. Cette phase est dite « silencieuse » et asymptomatique [76].

### **1.1.2 Invasion**

Sujet présente une hyperthermie pouvant être associée à des céphalées, une asthénie et parfois des douleurs abdominales [77]. Elle dure entre 24 et 48 heures.

### **1.1.3 Eruption**

La primo-infection varicelleuse est quasiment toujours symptomatique. Le diagnostic est clinique. Il est porté sur la constatation d'une éruption cutanée maculo-vésiculeuse typique très prurigineuse: l'exanthème et muqueuse: l'énanthème [78].

Un exanthème caractérisé par l'éruption de multiples lésions élémentaires évoluant en plusieurs stades, les macules érythémateuses (2-4 mm), deviennent papules, lesquelles sont rapidement surmontées d'une vésicule, à liquide clair "en goutte de rosée"(figure 10), qui se trouble secondairement.

Les vésicules s'ombiliquent ensuite, s'aplatissent, se dessèchent et forment une croûte. Celle-ci tombera quelques jours plus tard, laissant parfois une dépigmentation transitoire, mais généralement sans cicatrice.

L'éruption débute sur la tête et le tronc puis s'étend au reste du corps, tout en laissant apparaître des intervalles de peau saine. La durée de l'éruption cutanée est de 10 à 12 jours, constituée de 2 à 3 poussées successives de 24 à 48 heures d'intervalle, et aboutissant à la coexistence d'éléments d'âges différents [79].



**Figure 10 : Varicelle au début, vésicules en « gouttes de rosée » [79].**



**Figure 11: Lésions élémentaires d'une varicelle [79]**

Un énanthème (figures 12 et 13) caractérisé par l'éruption de vésicules laissant place rapidement à de petites érosions des muqueuses responsables de signes fonctionnels à type de larmoiement, dysphagie, toux ou dysurie selon leur localisation. L'énanthème buccal est généralement plus fréquent que l'atteinte des conjonctives, de la vulve et du larynx [80].



**Figure 12: Enanthème buccal [79]**



**Figure 13: Enanthème vulvaire [79]**

### **1.1.4 Guérison**

L'évolution spontanée de la varicelle est le plus souvent favorable. La guérison a lieu environ 14 à 15 jours après le début de l'éruption cutanée, où l'on constate la chute des dernières croûtes. C'est la phase de décrustation [79].

La varicelle confère une immunité définitive. Une récurrence, non obligatoire, du VZV se traduit par le Zona.

## **1. 2 Formes atypiques**

La varicelle, dans sa forme classique, quand elle survient chez l'enfant de 2 à 14 ans, est le plus souvent d'évolution spontanément favorable. Cependant, selon l'âge de survenue, le statut immunitaire, ou lors d'une grossesse, voir même en dehors de toute pathologie particulière, la varicelle peut présenter des manifestations atypiques.

### **1.2.1 Forme frustrée**

La forme de primo-infection "inapparente" ou paucisymptomatique de l'enfant est peu fréquente (moins de 5%), et du fait de son caractère relativement bénin dans cette tranche d'âge, elle passe alors généralement inaperçue, pour n'être reconnue qu'en cas d'épidémie [81].

### **1.2.2 Formes du nouveau-né**

Lorsque la primo-infection varicelleuse survient chez la femme enceinte, le risque de contamination foetale est variable selon l'âge de la grossesse.

### 1.2.2.1 la 24ème semaine d'aménorrhée

On peut observer à la naissance :

- Une varicelle congénitale dans 33% des cas.
- Un Zona précoce, dans l'enfance, dans 45% des cas.

La varicelle congénitale est caractérisée par des anomalies de l'embryogenèse. En effet, le pouvoir tératogène (mais non mutagène) du VZV a été évoqué une première fois en 1974 par Srabstein et al, lors de l'observation chez plusieurs nouveau-nés de malformations poly-organiques. Il introduisait alors la notion de syndrome de varicelle congénitale.

Le virus n'est pas mutagène au sens génétique du terme. Ce sont les cicatrices tissulaires, brides et adhérences, de même que les lésions nerveuses qu'il occasionne au cours de l'embryogenèse et du développement foetal qui sont responsables des anomalies constatées.

Le syndrome de varicelle congénitale associe généralement :

- Au plan dermatologique : Des lésions cicatricielles, ou une dyschromie cutanée (hypo ou hyperpigmentation), souvent unilatérales.
- Au plan musculo-squelettique : Une hypoplasie, ou plus rarement une agénésie d'un membre ou partie de membre, des atrophies musculaires ou articulaires;

- Au plan neurologique : Une atteinte du système nerveux central, avec une microcéphalie, une atrophie corticale ou cérébelleuse, une hydrocéphalie, des cavités kystiques ou calcifications intracérébrales, des dilatations ventriculaires inconstantes.

Une atteinte du système nerveux autonome, avec troubles de la déglutition, du transit oesophagien, troubles sphinctériens, paralysie diaphragmatique, des cordes vocales, syndrome de Claude-Bernard-Homer.

Une atteinte du système nerveux périphérique, avec paralysies motrices.

- Au plan oculaire : Une atrophie optique (microphthalmie), chorioretinite ou cataracte.
- Des atteintes polyviscérales : Calcifications hépatiques, spléniques et myocardiques.

#### **1.2.2.2 En fin de grossesse.**

On peut observer à la naissance une varicelle néonatale, notamment lorsque l'éruption cutanée maternelle survient entre le 5ème jour qui précède et le 2ème jour suivant l'accouchement. La transmission est alors, soit hématogène (1<sup>ère</sup> ou 2ème virémie maternelle), soit survient lors de la traversée de la filière génitale. Le nouveau-né n'est pas protégé par les IgG maternelles lesquelles, même si elles peuvent traverser le placenta, ne sont pas encore produites en quantité suffisante pour lui conférer une immunité passive. Par contre, lorsque la mère développe une varicelle plus de sept jours avant l'accouchement, presque tous les nouveau-nés possèdent des anticorps maternels protecteurs.

La varicelle néonatale est particulièrement sévère. L'enfant présente une éruption cutanéomuqueuse généralisée avec des lésions ulcéro-nécrotiques ou hémorragiques. On observe alors un taux de mortalité jusqu'à 30%, par atteinte polyviscérale (bronchopneumopathies, ulcérations digestives, méningo-encéphalites, hépatites).

### **1.2.3 Femme enceinte**

Lorsque la primo-infection varicelleuse maternelle survient au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, on n'observe pas d'augmentation significative de la fréquence des complications chez la mère, mais une majoration de leur sévérité. Ainsi, le taux de mortalité imputé à la pneumopathie varicelleuse non traitée de la femme enceinte pourrait atteindre 40%.

### **1.2.4 Adulte immunocompétent**

La varicelle y est responsable des mêmes manifestations cliniques (altération de l'état général et éruptions cutanées typiques), mais elle peut être plus sévère que chez l'enfant en raison de l'augmentation du risque de survenue d'une complication (dont les plus fréquentes sont la pneumopathie varicelleuse et l'encéphalopathie varicelleuse).

### **1.2.5 Sujet immunodéprimé**

En cas d'immunodépression cellulaire, congénitale, acquise ou iatrogène, notamment lors d'hémopathies malignes (leucémies, lymphomes), de chimiothérapie antimétabolique, de traitement antirejet de greffes de moelle ou d'organes, de corticothérapie au long cours, du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), la varicelle est souvent grave, réalisant une varicelle progressive.

L'évolution de l'éruption cutanée est alors marquée par des lésions très nombreuses, de grande taille, hémorragiques, parfois nécrotiques avec un risque de surinfection locale majoré. Le temps de cicatrisation est allongé avec d'importantes cicatrices cutanées séquellaires.

Les complications générales sont plus fréquentes et bien plus sévères, par dissémination polyviscérale avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans 30 à 50% des cas.

## **2. COMPLICATIONS DE LA PRIMO-INFECTION PAR LE VIRUS VARICELLE ZONA**

Les complications sévères de la varicelle sont rares chez l'enfant, elles représentent 2 à 3% des cas. Elles sont plus fréquentes et graves chez le nourrisson et l'adulte, environ 20% des cas. Ainsi, on estime qu'un adulte présente un risque 25 fois supérieur à celui de l'enfant, de présenter une complication sévère de la primo-infection varicelleuse. Les sujets immunodéprimés présentent un risque de complications sévères, bien supérieur à celui de l'enfant et de l'adulte sain, 30 à 50% des cas.

### **2.1 Complications cutanéomuqueuses**

#### **2.1.1 Complications cutanées**

Ce sont les plus fréquentes (elles représentent 41% des complications).

Elles sont dominées par la surinfection bactérienne (1 à 4 % des varicelles de l'enfant), liée au grattage des lésions cutanées varicelleuses très prurigineuses, avec impétigénisation secondaire, essentiellement due au *Staphylococcus aureus* et au *Streptococcus pyogenes*, notamment au streptocoque  $\beta$  hémolytique du groupe A [81].

L'impétigo secondaire peut être à l'origine de complications plus sévères, telles que lymphangites, abcès sous-cutanés, cellulites extensives, jusqu'à la redoutable fasciite nécrosante. Des septicémies à streptocoque à point de départ cutané, avec choc septique ou choc toxique streptococcique, ont également été décrites [81].

### **2.1.2 Complications muqueuses**

L'énanthème varicelleux est retrouvé dans 1/4 des cas de varicelles. Les vésicules sont rapidement relevées et érosives. On observe alors, au niveau bucco-pharyngé, une stomatite et/ou une angine vésiculeuse, responsable de dysphagie et odynophagie. Au niveau génital, on peut rencontrer une vulvite ou une balanite.

## **2.2 Complications viscérales**

### **2.2.1 Neurologiques**

- La cérébellite, ou ataxie cérébelleuse aiguë: Complication très fréquente chez l'enfant (1/4000 varicelles), elle associe une ataxie de type statique, des tremblements, une hypermétrie-dysmétrie, une démarche ébrieuse, avec un nystagmus et un syndrome méningé. Elle est résolutive en quelques semaines, sans séquelle.

- La méningo-encéphalite varicelleuse: Complication moins fréquente (1/40 000 varicelles) mais plus grave que la cérébellite, elle est responsable de 5 à 18% de décès et de séquelles neurologiques définitives (telles que l'épilepsie, ou déficit neurologique).

Elle survient généralement en fin d'éruption et associe des troubles de la conscience jusqu'au coma, un syndrome méningé avec convulsions. L'évolution est cependant, le plus souvent, rapidement favorable et ce, en 2 ou 3 jours, dans 82% des cas [81].

- Le syndrome de Reye (ou Reye-Johnson) : Exceptionnel (3 à 4/100 000 cas) et non spécifique de la varicelle, il est favorisé par la prise d'aspirine, laquelle est formellement contre-indiquée durant la varicelle (comme dans la

grippe) depuis 1982. Il associe une encéphalopathie aiguë, non inflammatoire et une hépatite stéatosique sévère. Le début est brutal, avec vomissements, délire et coma profond, crises convulsives, contractures, hépatomégalie et hémorragies. Les examens biologiques mettent en évidence une insuffisance hépatocellulaire sévère, avec élévations des transaminases, hyperammoniémie, diminution du taux de prothrombine et hypoglycémie.

Le syndrome de Reye serait la conséquence d'une surcharge lipidique par libération massive d'acides gras, perturbant le métabolisme mitochondrial. Spontanément mortel dans 80% des cas, il est encore fatal dans 40% des cas lorsqu'il est pris en charge.

- Autres atteintes neurologiques possibles mais rares : Myélite aiguë transverse, syndrome de Guillain-Barre, névrite optique.

### **2.2.2 Pulmonaires**

Il s'agit de la pneumopathie varicelleuse ou pneumopathie interstitielle hypoxémiante. Cette complication, potentiellement grave est plus fréquente chez l'adulte sain (13 à 16%) et le nourrisson de moins de 6 mois.

### **2.2.3 Hépatiques**

Hormis l'hépatite stéatosique du syndrome de Reye, qu'il faut systématiquement évoquer, on observe fréquemment au cours de la primo-infection varicelleuse une hépatite peu sévère, essentiellement biologique avec élévation modérée des transaminases.

## 2.2.4 Autres

### ➤ Hématologiques

On observe souvent une thrombopénie aiguë, virale, en général asymptomatique et spontanément résolutive, parfois responsable d'un purpura.

Plus rarement une thrombopénie immunoallergique peut être responsable du purpura thrombopénique aiguë post-varicelleux de bon pronostic et exceptionnellement d'un purpura *fulminans*.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) s'observe en général lors du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et défaillances multiviscérales.

### ➤ Complications rénales

La plus fréquente des complications rénales est la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse qui survient dans les 3 semaines après l'éruption cutanée. Elle se manifeste par l'apparition brutale d'un syndrome néphritique aigu (insuffisance rénale aiguë, protéinurie, hématurie, oedèmes et hypertension artérielle). L'évolution est favorable chez l'enfant. Le syndrome néphrotique et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont quant à eux plus rares.

### ➤ Complication articulaire

L'arthrite réactionnelle survient quelques semaines après l'infection. Il ne s'agit pas d'une arthrite septique mais d'une réaction inflammatoire à distance de l'infection.

### ➤ **Complications ophtalmologiques**

En dehors de la neuropathie optique rétro-bulbaire, il est le plus souvent décrit la survenue d'uvéite ou d'éruptions cutanées au niveau des paupières et de la cornée.

### ➤ **Rhumatologiques:**

- Arthrites septiques.
- Ostéomyélites.

### ➤ **Glandulaires:**

- Pancréatite.
- Orchite.

### **3. MANIFESTATIONS CLINIQUES OBSERVEES AU COURS DES REACTIVATIONS**

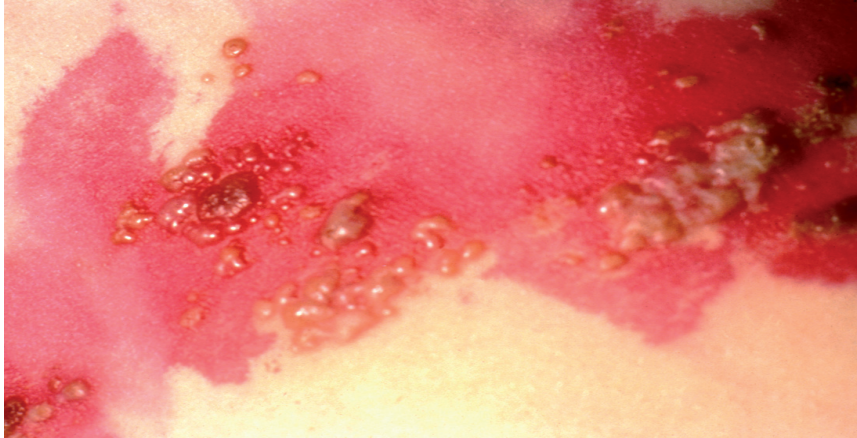
#### **3.1 Types de description**

##### **3.1.1 Zona intercostal**

C'est le plus fréquent (50% des cas) touche le métamère D5 à D12. Il débute par une douleur thoracique radiculaire, unilatérale, à type de brûlure pendant 3 à 4 jours associée à un syndrome infectieux discret et adénopathies axillaires sensibles, puis survient l'éruption unilatérale, en bande, s'arrêtant à la ligne médiane. Des placards érythémateux se couvrent en quelques heures de vésicules à liquide clair, groupées en bouquet, confluant parfois en bulles polycycliques. Quelques éléments aberrants peuvent survenir du côté opposé.

Après 2 à 3 jours, les vésicules se flétrissent puis se dessèchent en croûtelles qui tombent une dizaine de jours plus tard.

Le syndrome neurologique associe des douleurs avec accès paroxystiques, modérées chez l'enfant et le jeune, mais souvent intolérables, lancinantes chez le sujet âgé à une hypo ou anesthésie du territoire atteint. Les troubles sudoraux et vasomoteurs, l'abolition du réflexe pilomoteur sont rares. Il existe souvent une réaction méningée latente [80].



**Figure 14: Zona intercostal au stade éruptif : les lésions se remplissent de liquide pour former des vésicules ou cloques [71].**

La guérison survient en 2 à 4 semaines. Les cicatrices achromiques avec halo pigmenté, et souvent anesthésiques permettent un diagnostic rétrospectif. Les douleurs régressent mais peuvent parfois persister longtemps de façon intense.

Le zona confère l'immunité et les récurrences sont exceptionnelles.



**Figure 15: Zona thoracique [71].**

## 3.2 Formes cliniques

### 3.2.1 Formes symptomatiques

➤ **Formes Hémorragiques ou gangreneuses [81] :**

On observe des éruptions hémorragiques ou gangreneuses (figure 16) et des éruptions très étendues pouvant aboutir à un zona généralisé, cette forme est très sévère, parfois mortelle. On l'observe surtout chez les sujets atteints d'hémopathies ou de tumeurs malignes soumis à des thérapeutiques par des médicaments cytotoxiques ou par les rayons x, ou chez des sujets traités par les corticoïdes.



**Figure 16: Zona : vésicules hémorragiques [71]**

➤ **Formes aberrantes**

Par la topographie des vésicules dépassant le métamère, ces vésicules sont souvent observées, peu nombreuses et proches de l'éruption principale. Elles sont sans signification pronostique particulière [82].

➤ **Formes sans éruption**

Lorsque les vésicules n'apparaissent pas (Zoster sine Herpès), le diagnostic peut être difficile posant le problème d'une douleur radiculaire, d'une paralysie d'un nerf crânien [81].

### **3.2.2 Formes topographiques**

#### **3.2.2.1 Formes céphaliques**

➤ **Zona ophtalmique**

Il est la manifestation d'une réactivation du virus zona varicelle à partir du ganglion de Gasser. Le syndrome neurologique et l'éruption cutanée se manifestent dans le territoire du nerf ophtalmique, branche du trijumeau (v) et le plus souvent une seule des branches est atteinte :

- la branche frontale : l'éruption siège au front, au cuir chevelu, aux 2/3 internes de la paupière supérieure.
- la branche lacrymale : l'éruption intéresse la moitié externe de la paupière supérieure, la conjonctivite bulbaire et la région temporo-malaire. Elle s'accompagne d'une hypersécrétion lacrymale homolatérale.
- la branche nasale : il y a une atteinte de l'angle interne de l'oeil, de la conjonctive, de la racine du nez, et de la cloison nasale.

Les manifestations cliniques sont caractérisées par des céphalées frontoorbitaires violentes, parfois précédant 3 jours avant l'éruption. Elles sont modérées et presque toujours régressives chez le jeune. Elles peuvent être intenses, lancinantes et prolongées chez les sujets au-delà de 50 ans. 50 % des cas. Les mécanismes pathogéniques qui en sont à l'origine sont divers, liés à la réplication virale et aux phénomènes inflammatoires, névritiques et vasculaires. Rappelons que c'est l'atteinte de la branche nasale du nerf ophtalmique qui est à l'origine des complications les plus sérieuses, en particulier une kératite pouvant conduire à la cécité. D'autres manifestations sont observées :

- ✓ Conjonctivite, uvéite, rétinite, nécrose rétinienne,
- ✓ neuropathie optique ischémique, ulcération palpébrale, glaucome.

La gravité de ces complications nécessite une prise en charge et un suivi ophtalmologique pour en limiter les conséquences.



**Figure 17: Zona ophtalmique [71]**

### 3.2.2.2 Formes rachidiennes

➤ **Zona cervical**

Empêchant les mouvements du cou et entraîne un syndrome méningé.

➤ **Zona cervico-brachial**

Bloquant les mouvements du bras et du cou.

➤ **Zona thoraco brachial**

L'éruption siège le long de la face interne du membre supérieur.

➤ **Zona thoracique**

Représente 50% des zones rachidiennes. Dans ces formes l'éruption touche le tronc.

➤ **Zona thoracique intercostal**

C'est le plus fréquent, il intéresse le nerf intercostal (qui va de la colonne vertébrale à la face extérieure du thorax suivant l'espace qui se trouve entre les deux côtés).

➤ **Zona thoraco abdominal**

Allant d'un hémithorax à l'abdomen.

➤ **Zona lombo-sacré**

Atteignant le périnée ou la fesse doivent être distingués d'un herpès, beaucoup plus fréquent dans ce territoire, mais volontiers récidivants et pas toujours unilatéral. Ici on retrouve des troubles sphinctériens.

➤ **Zona genito-crural**

Avec des troubles sphinctériens et de la marche, intéresse fesse, périnée et organes génitaux externes.



**Figure 18: Zona abdominal [71]**

### **3.2.3 Formes selon le terrain**

#### **3.2.3.1 Zona néonatal**

Une varicelle maternelle contractée dans le deuxième et troisième trimestre de la grossesse peut entraîner un zona chez le nourrisson ou le petit enfant (survenue entre deux mois et quatre ans dans 12% des cas) .En cas de zona maternel, le risque d'atteinte fœtale semble exceptionnel.

#### **3.2.3.2 Zona des sujets âgés**

Avec possibilité de séquelle et de douleur post-zostérienne redoutable.

### **3.2.3.3 Zona de l'immunodéprimé**

Le risque de zona serait multiplié par 122 en cas d'existence d'une pathologie maligne, mais 3% seulement des cas pédiatriques de zona surviennent chez ces enfants. L'immunodépression favorise la survenue de zona, en particulier chez les patients porteurs de leucémie aigue, de lymphome en traitement, de lupus érythémateux, de transplant, de même chez les patients prenant une chimiothérapie cytotoxique ou un traitement immunodépresseur (corticothérapie au long cours).

L'aspect est volontiers hémorragique, gangréneux ou généralisé. Chez les patients atteints d'infection par le VIH, le zona est particulièrement fréquent, souvent motif de découverte de la séropositivité. Son aspect clinique est le plus souvent typique mais il est parfois nécrotique ou disséminé, associé à des manifestations systémiques. Chez un tiers de ces patients, l'infection à VZV entraîne des complications oculaires (rétinite nécrosante) et neurologiques (encéphalite). On peut aussi observer des formes chroniques atypiques, chez ces malades, il est utile d'évaluer in vitro la sensibilité du VZV aux antiviraux.

En effet, il s'agit souvent de sujet ayant eu de l'acyclovir de façon prolongée pour une infection aigue, le virus devient alors résistant au traitement par déficit en thymidine kinase et d'autres antiviraux doivent alors être prescrits [80].

### **3.2.4 Formes compliquées**

#### **3.2.4.1 Surinfections**

Favorisées par le grattage, elles sont actuellement peu inquiétantes, grâce à l'action des antibiotiques. C'est le staphylocoque qui prédomine dans les lésions surinfectées (intérêt du choix de l'antibiotique par antibiogramme) [80].

#### **3.2.4.2 Ulcérations nécrotiques**

Par application hasardeuse de certains produits (corticoïdes). Ces ulcérations peuvent se voir chez l'immunodéprimé.



**Figure 19: Zona nécrotique de la face interne de la cuisse gauche (service de dermatologie du CHU Gabriel toure)**

### **3.2.4.3 Complications neurologiques**

#### **3.2.4.3.1 Atteintes du système nerveux périphérique**

Les atteintes neurologiques liées à la réactivation virale pourront être très diverses selon la zone où siègera la réactivation. Ainsi, un déficit moteur touchant les membres supérieurs pourra être observé lors d'une atteinte des nerfs cervicaux, tandis qu'un zona au niveau dorso-lombaire pourra se compliquer d'une paralysie des membres inférieurs, d'un iléus paralytique ou encore de dysfonctionnements vésicaux [83].

Une symptomatologie très variée a également été relatée lors des récurrences au niveau des nerfs crâniens. Ainsi, le zona ophtalmique est causé par l'atteinte de la branche V1 du nerf trijumeau, et peut se compliquer d'une kératite zostérienne. La prise en charge ophtalmologique de cette manifestation représente une urgence car il s'agit d'un facteur de risque majeur de cécité. D'autres symptômes peuvent également être rencontrés lors d'une atteinte de ce nerf, telles qu'une conjonctivite ou une uvéite, pouvant aller jusqu'à la nécrose rétinienne. L'atteinte du ganglion géniculé au niveau du nerf facial est la cause du syndrome de Ramsay-Hunt, associant une otite avec éruption cutanée dans la conque de l'oreille à une paralysie faciale homolatérale. Ces signes caractéristiques peuvent être accompagnés d'acouphènes, d'une hypoacousie, de nausées et vomissements ou encore de vertiges [83].

#### **3.2.4.3.2 Atteintes du système nerveux central (SNC)**

Les complications touchant le système nerveux central après un zona sont rares mais leur gravité potentielle nécessite de les diagnostiquer et les prendre en charge le plus précocement possible.

Chez les sujets immunocompétents, le passage du VZV au niveau du système nerveux central sera régulièrement asymptomatique. La présence du VZV dans le LCR a été mise en évidence par biologie moléculaire et / ou détection d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines chez plusieurs patients après une réactivation du virus, sans manifestation clinique apparente. Par ailleurs, le zona est une cause fréquente de méningite aseptique, atteinte bénigne, spontanément et complètement résolutive en une à deux semaines [84].

Les facteurs de risque associés au développement de complications impliquant le SNC sont l'immunodépression, la réactivation au niveau d'un nerf crânien ou encore un zona « disséminé ».

Chez les sujets immunodéprimés, l'atteinte du SNC la plus fréquente après un zona est une artérite touchant les vaisseaux de petits calibres, encore appelée « vasculopathie multifocale ».

Les lésions vasculaires peuvent être ischémiques ou hémorragiques, associées à des atteintes démyélinisantes de la substance blanche. Ses manifestations cliniques sont variables (aphasie, signes d'encéphalite...) et d'installation subaiguë, en l'absence d'éruption cutanée préalable dans un tiers des cas [85]. De ce fait, sa prise en charge est souvent retardée, évoluant le plus souvent vers le décès [83].



*V. DIAGNOSTIC  
VIROLOGIQUE*

Les caractéristiques cliniques de la primo-infection par le VZV permettent généralement un diagnostic immédiat de varicelle et le recours au laboratoire n'est que rarement requis.

Cependant, lors des formes de présentation atypiques, de risque épidémique et en cas de risque majoré de complications (âge, immunodépression, grands brûlés...), différents outils pourront être utilisés en complément de la clinique.

## **1. TYPES DE PRELEVEMENTS**

L'origine des prélèvements parvenant au laboratoire pour le diagnostic d'infection par le VZV dépend de la zone atteinte ainsi que de la méthode diagnostique prescrite.

Pour un diagnostic sérologique, un sérum (sang prélevé sur tube sec) sera requis. A l'inverse, la nature des prélèvements pour les méthodes diagnostiques directes dépendra des lésions observées. Les principaux types de prélèvements retrouvés au laboratoire sont détaillés ci-après:

- Atteinte cutanée : écouvillonnage des lésions, préférentiellement à conserver dans un milieu de transport viral, biopsies,
- Atteinte neurologique : Liquide céphalo-rachidien (LCR),
- Pneumopathie à VZV: Aspiration / Lavage broncho-alvéolaire (LBA),
- Suspicion d'infection materno-fœtale : Liquide amniotique.

Dans des cas particuliers, le VZV pourra être recherché sur de l'humeur aqueuse ou encore sur sang recueilli sur EDTA.

## **2. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DIRECT**

### **2.1 Culture cellulaire**

La culture virale est réalisée principalement à partir de lésions cutanées prélevées sur écouvillon conservé dans un milieu de transport viral. Toutefois, elle peut être demandée pour d'autres types de prélèvements (LBA, liquide amniotique...), bien qu'elle soit de plus en plus délaissée au profit d'autres méthodes de diagnostic direct présentant une meilleure sensibilité et permettant d'obtenir un résultat plus rapidement [86].

VZV, comme les autres Herpesviridae, se cultive sur cellules embryonnaires de poumon humain (lignée MRC5). Il s'agit d'un virus difficile à cultiver et l'apparition d'un effet cytopathique (ECP) peut nécessiter de 3 jours à une semaine. L'ECP produit par le virus sur les cellules MRC5 (Medical Research Council 5) est d'aspect « sale », il se caractérise par des foyers de cellules rondes et réfringentes, induisant progressivement une lyse du tapis cellulaire [87].

Bien que cette méthode soit longue et, de ce fait, peu adaptée à un diagnostic d'urgence, elle demeure la méthode de référence du diagnostic de l'infection par le VZV, étant la seule méthode permettant d'obtenir une quantité de virus suffisante pour typer la souche ou rechercher des résistances aux antiviraux.



**Figure 20: Effet cytopathique du virus varicelle zona sur une culture de cellules MRC5 (Medical Research Council 5) [89].**

## **2.2 Microscopie électronique**

Cet examen ne permet de visualiser des virus qu'à la condition que ceux-ci se trouvent en quantité importante (supérieure à  $10^6$  particules par mL). De plus, l'aspect observé n'est révélateur que de la famille de virus mais pas de l'espèce, exemple: l'aspect microscopique distingue les herpès virus mais ne fait pas la différence entre un herpès simplex et un VZV.

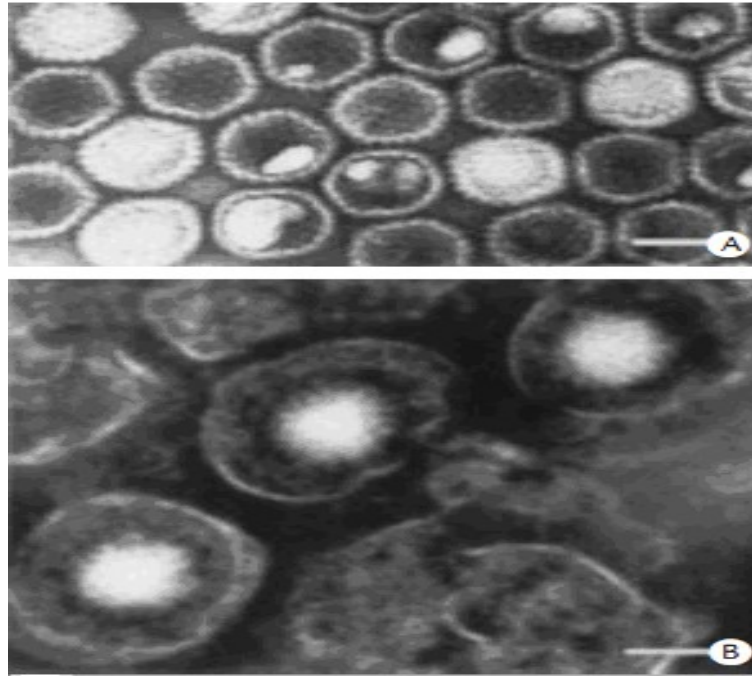
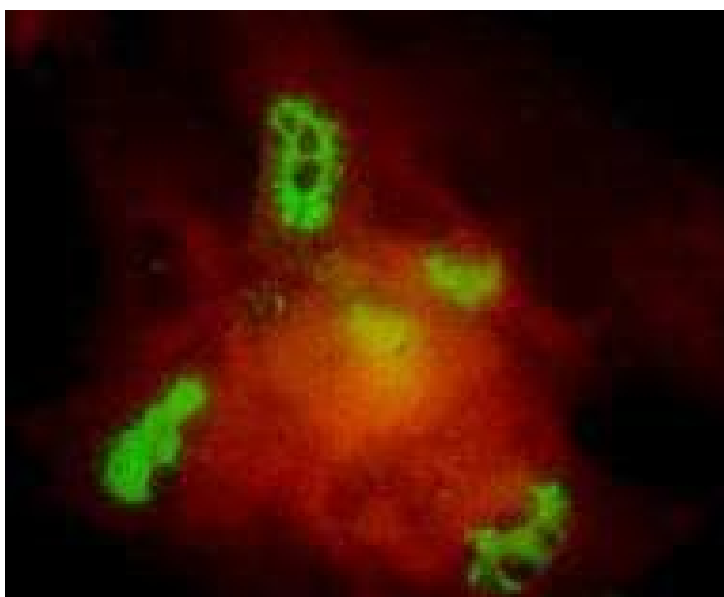


Figure 21 : Virus varicelle-zona en microscopie électronique [86].

### 2.3 Immunofluorescence directe

La seconde méthode de mise en évidence directe du VZV est l'immunofluorescence directe, réalisée à partir de prélèvements cutanés ou de LBA.

Le prélèvement est fluidifié, puis les cellules sont fixées à l'acétone sur lame et incubées avec un anticorps primaire dirigé contre un antigène du VZV. Après lavage, la lame est incubée avec un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome, et dirigé contre le fragment constant de l'anticorps primaire. Suite à un second lavage, la lame est lue au microscope à fluorescence, dont la lumière UV va exciter le fluorochrome et révéler la présence du virus dans les cellules [88].



**Figure 22: Virus varicelle-zona mis en évidence par immunofluorescence à partir d'un prélèvement cutané [89].**

Il s'agit d'une méthode de diagnostic direct plus rapide que la culture cellulaire, le résultat étant obtenu généralement en moins de 24h. Néanmoins, cette technique nécessite une certaine expertise au niveau de la lecture car, selon la qualité du prélèvement, le « bruit de fond » lié aux anticorps non-éliminés lors des lavages sera plus ou moins important. De plus, la sensibilité dépend de la qualité du prélèvement et de l'état des lésions prélevées, elle sera optimale pour des prélèvements de vésicules et diminuera pour des lésions en cours de cicatrisation.

## 2.4 Détection de l'ADN viral par PCR

La recherche du génome viral par amplification génique, se fait sur des prélèvements de liquide ou de berges vésiculaires mais surtout sur du liquide céphalo-rachidien (en cas de symptômes neurologiques) et également sur du liquide amniotique (en cas de varicelle maternelle). Les échantillons sont rapidement transmis au laboratoire et sont étudiés soit extemporanément, soit cryoconservés à -200°C pour analyse ultérieure.

L'apport des techniques de virologie moléculaire dans le diagnostic des infections à VZV est actuellement important et en cours d'évaluation dans un nombre considérable d'indications.

Pour le diagnostic direct, c'est l'introduction de l'amplification génétique par PCR dont la sensibilité surpasse celles de la culture et de la détection d'antigènes sur lame. Ainsi, la PCR requiert une faible quantité de prélèvement ce qui est intéressant pour le liquide céphalorachidien et les liquides intraoculaires (vitrée et humeur aqueuse).

L'amplification génique ou PCR permet d'amplifier de façon très importante l'acide nucléique recherché à l'aide d'une ADN polymérase et d'amorces spécifiques. La mise en évidence d'un fragment de l'acide nucléique spécifique d'un virus donné peut alors être visualisée après coloration ou par hybridation spécifique avec une sonde interne.

Le rendement de la PCR dépend essentiellement de la qualité de l'extraction des acides nucléiques.

**Tableau II : Intérêts de la PCR (Polymerase Chain Reaction) pour le diagnostic des infections à virus varicelle zona. [90]**

| prélèvement        | Limites du diagnostic virologique classique                                                                   | Indications (prélèvements)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LCR                | Culture peu sensible<br>synthèse intrathécale retardée                                                        | Zona avec signes neurologiques, zona facial<br>Syndrome neurologique +/- éruption <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méningite aigue aseptique</li> <li>• Encéphalite chez l'immunodéprimé</li> <li>• Myélite et méningo-radiculite</li> <li>• Neuropathie</li> <li>• En cours d'évaluation : syndrome de Hunt, vascularite</li> </ul> Névrite optique : en cours d'évaluation |
| Oculaire           | Culture impraticable en raison du petit volume disponible                                                     | - Zona ophtalmique (conjonctive)<br>- Syndrome oculaire +/- éruption <ul style="list-style-type: none"> <li>• kératoconjonctivite (grattage cornéen &gt; film larmes)</li> </ul> Nécrose rétinienne aigue (humeur aqueuse et vitrée)                                                                                                                                                 |
| Cutané             | Effet cytopathique identique des infections à VZV et à HSV sur frottis Négatation des cultures sous antiviral | - Diagnostic différentiel VZV, HSV <ul style="list-style-type: none"> <li>• lésion vésiculeuse</li> <li>• lésion atypique</li> <li>• chez l'immunodéprimé</li> </ul> - Etudes épidémiologiques : infection nosocomiale, éruption après vaccination.                                                                                                                                  |
| Liquide amniotique | Culture peu sensible                                                                                          | Varicelle maternelle dans les 24 semaines d'aménorrhée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sang               | Sensibilité limitée<br>Impraticabilité de l'immunocyto-diagnostic                                             | Chez l'immunodéprimé, symptômes inexplicables (précédant l'éruption), compatibles avec une infection à VZV.                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 2.5 Cytodiagnostic de Tzanck

Cytodiagnostic de Tzanck est réalisé par l'étalement sur lame du produit de grattage d'une vésicule, qui permet, après coloration, de mettre en évidence les cellules géantes multinucléées à inclusions du type Herpès virus, sans que ce test puisse préciser s'il s'agit du VVZ ou HSV.

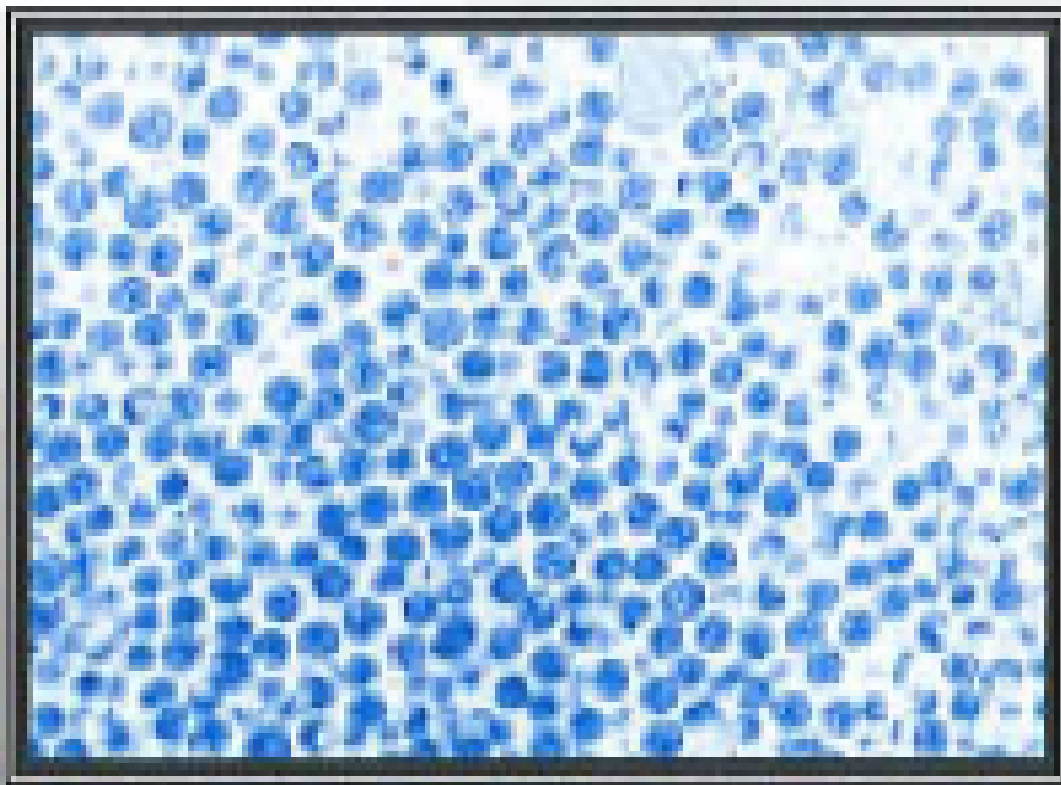


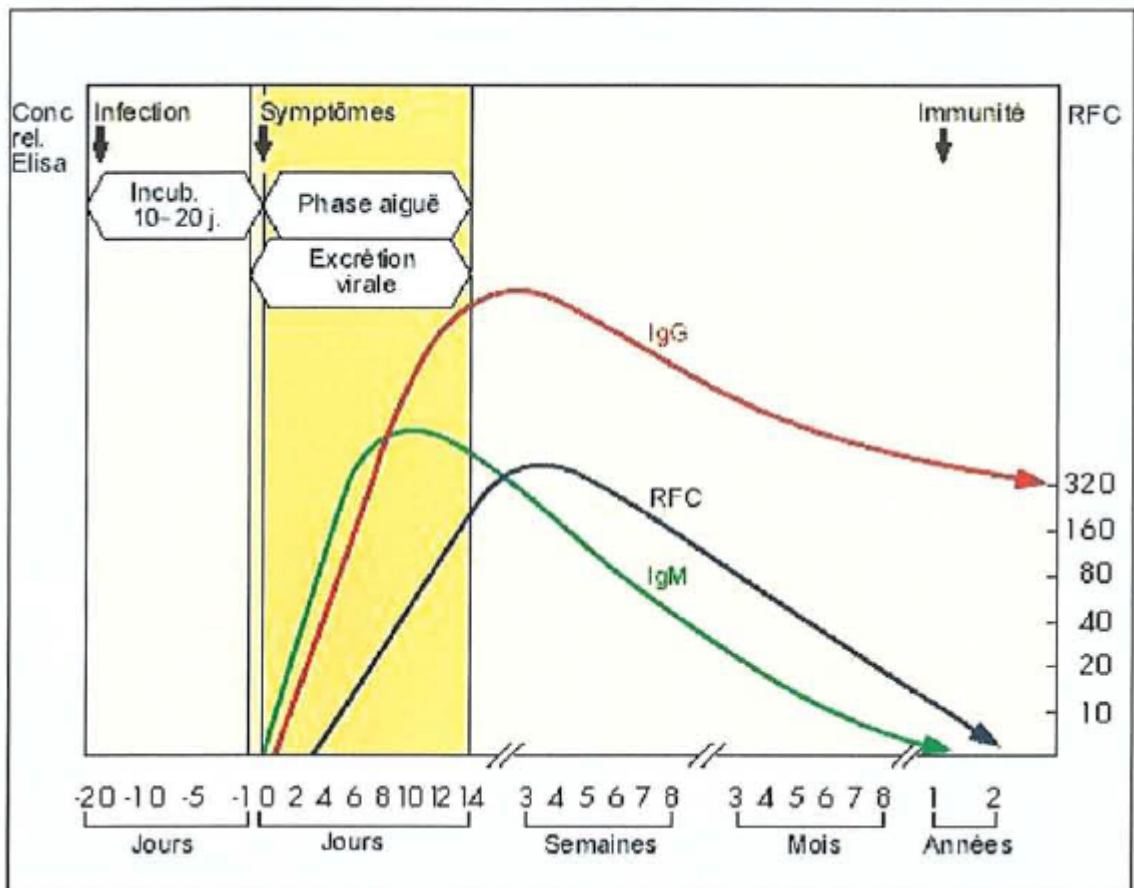
Figure 23: Cytodiagnostic de Tzanck [86]

### **3. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE INDIRECT**

La sérologie de la varicelle (Figure 24) est effectuée à partir de sang prélevé sur un tube sec. Cette méthode de diagnostic indirect permet le titrage des anticorps anti-varicelleux dans le sérum du malade. Elle se pratique essentiellement en ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) [91], test immunoenzymatique réalisé sur 2 prélèvements pratiqués à 15 jours d'intervalle.

Les anticorps anti-VZV (initialement de type IgM) ne sont pas présents dans le sérum lors de la phase d'incubation. Ils deviennent détectables dans les premières heures qui suivent le début de l'éruption cutanéomuqueuse, pour n'être véritablement titrables que vers le 3<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour. Ils atteignent un plateau entre 2 et 3 semaines. (Figure 24)

Une augmentation conjointe des IgM et IgG sur 2 prélèvements réalisés à 15 jours d'intervalle témoigne d'une infection actuelle. Un taux d'IgG élevé isolé, témoigne d'une infection ancienne et d'une immunité acquise.



**Figure 24: Evolution sérologique de la varicelle [92]**

RFC = RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT

**Tableau III : Avantages et inconvénients des différentes techniques utilisées dans le diagnostic de l'infection par le virus de la varicelle et du zona [90].**

| <b>Techniques</b>                            | <b>Avantages</b>                                                                             | <b>Inconvénients</b>                                                                                                                                |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Culture</b>                               | Sensibilité in vitro aux antiviraux<br>Souchage<br>Spécifique                                | Nécessité d'un laboratoire de culture cellulaire proche<br>Conditions strictes de conservation<br>Négativation sous antiviral<br>Délai de résultats |
| <b>Microscopie électronique</b>              | Rapidité                                                                                     | Equipement lourd, coût                                                                                                                              |
| <b>Microscopie optique</b>                   | Conditions de conservation souples<br>Rapidité<br>Peu coûteux                                | Lecteur expérimenté<br>Sensibilité dépend du nombre de cellules analysées<br>Ne différencie pas YZV et HSV                                          |
| <b>Détection d'antigènes viraux</b>          | Conditions de conservation souples<br>Rapidité                                               | Sensibilité dépend du nombre de cellules analysées                                                                                                  |
| <b>Détection d'acides nucléiques par PCR</b> | Faible quantité de prélèvement, Conditions de conservation souples<br>Spécifique et sensible | Risque de contamination<br>Interprétation                                                                                                           |
| <b>Détection des anticorps anti-VZV</b>      | Simplicité<br>Détection dans le sérum, le LCR et l'humeur aqueuse                            | Synthèse des anticorps retardée<br>Interprétation                                                                                                   |



*VI. TRAITEMENT*

## **1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE LOCAL ET GENERAL**

Les traitements locaux ont pour but d'accélérer la cicatrisation afin de reconstituer le stratum cornéum, dont le rôle est d'imperméabiliser la couche cornéenne aux infections.

### **1.1 Antiseptiques locaux**

On utilise des antiseptiques locaux type chlorhexidine aqueuse, antibactérien à large spectre et peu allergisant ou les solutions à l'éosine. Ces antiseptiques ont pour but de détruire les germes présents sur la peau et représentent le facteur essentiel de prévention des surinfections. Ils peuvent être utilisés sous forme de savon, suffisamment dilués et bien rincés à l'eau, ou de lotion et crème, une seule fois par jour pour éviter leur effet desséchant.

Pour prévenir la surinfection cutanée, il est conseillé une à deux douches quotidiennes avec un savon ou un pain dermatologique, à privilégier surtout lors des épisodes de macération ou d'hyperthermie. Il vaut mieux éviter les bains qui favorisent ce phénomène de macération cutanée.

Les antibiotiques locaux ne sont pas utilisés car ils peuvent entraîner la sélection de germes résistants et les produits à base de talc sont contre indiqués car ils favorisent l'accumulation sur la peau de débris souvent surinfectés.

### **1.2 Antihistaminiques H1**

Le traitement de ce symptôme permet de limiter les complications infectieuses secondaires aux lésions de grattage. De simples conditions d'hygiène permettent d'éviter la macération et le prurit et les ongles doivent être coupés courts. Un traitement oral par des anti-histaminiques H1 peut être prescrit, en préférant ceux qui ont une action sédatrice (hydroxizine, dexchlorphéniramine). Avec une dose de 1mg/kg/j en trois doses chez l'enfant.

### **1.3 Antipyrétiques**

La fièvre est généralement modérée lors de la varicelle et maximale avant l'éruption. Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, il devra utiliser le paracétamol. La contre indication de l'Aspirine lors de la varicelle a permis de faire disparaître la quasi-totalité des cas de syndrome de Reye. Les AINS sont également contre indiqué du fait de leur rôle potentiellement favorisant des surinfections bactériennes [93].

## **2. TRAITEMENT CURATIF**

À l'instar de la varicelle aiguë, le zona chez l'hôte immunocompétent est généralement une maladie bénigne dont le problème principal est la douleur et l'éruption cutanée. Cependant, chez les sujets immunodéprimés et chez les sujets âgés, il existe un risque accru de complications qui nécessitent un traitement antiviral. Actuellement, il existe un certain nombre de médicaments antiviraux efficaces, sous réserve qu'ils soient initiés dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée.

### **2.1 Antiviraux**

#### **2.1.1 Molécules**

L'utilisation d'antiviraux pour combattre le VZV a commencé dans les années 1970 avec des molécules comme la Vidarabine et l'interféron, inhibiteurs non spécifiques de la réplication virale. Les travaux de G. Elion et de G.Hitchings marquèrent cependant un tournant dans l'histoire de la lutte contre de nombreux agents pathogènes avec le développement d'antiviraux de structure analogue à celle des nucléosides tels que l'aciclovir qui, à l'heure actuelle, reste la drogue de référence pour le traitement des patients développant une infection par le VZV [94].

#### **➤ Adénine-Arabinose (Vidarabine\*)**

La Vidarabine est utilisée uniquement par voie parentérale en raison de ses propriétés pharmacologiques. Il s'agit d'un dérivé arabinoside d'un acide nucléique constituant de l'ADN viral, l'adénine. Il inhibe la réplication d'un certain nombre de virus à ADN et en particulier, des herpes virus.

Il a permis une amélioration considérable du pronostic des encéphalites herpétiques. Elle n'est plus utilisée en raison de ses effets secondaires et de la supériorité de l'aciclovir en termes d'efficacité et de tolérance [95].

### ➤ Analogues nucléosidiques

Les analogues des nucléosides, comprenant l'acyclovir et le Penciclovir avec leurs prodrogues respectives, le Valacyclovir et le Fanciclovir, constituent les traitements de première ligne contre les infections au VZV.

#### • Aciclovir et Valaciclovir

L'aciclovir 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl) guanine commercialisé au Maroc en plusieurs spécialités (Zovirax®, Aciclosine®, Cicloviral®, Cusiviral®).

L'aciclovir, qui s'écrit parfois acyclovir, est un analogue synthétique de la guanine substitué en position 9 par remplacement d'un atome d'hydrogène par une chaîne à fonction alcool. C'est un médicament antiviral qui inhibe spécifiquement la réplication du VZV et des HSV1 et 2.

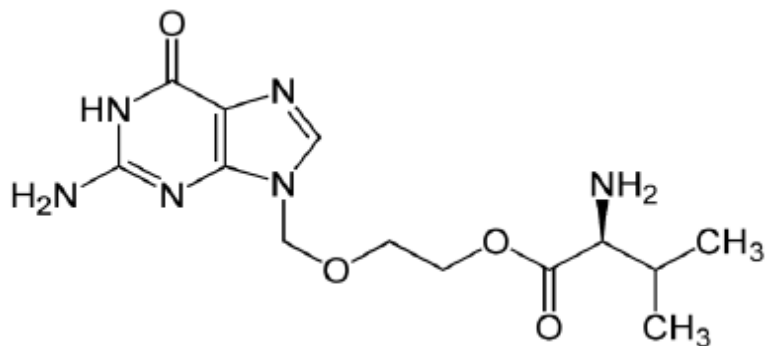


Figure 25 : Structure chimique de l'Aciclovir [98]

Le Valaciclovir (Zelitrex®), prodrogue de l'aciclovir, a été développé pour augmenter l'efficacité d'absorption orale. Le Valaciclovir est seulement disponible par voie orale.

Le L-valine ester d'aciclovir est converti rapidement et totalement en aciclovir par l'enzyme valaciclovir hydrolase dans le tractus gastro-intestinal et dans le foie.

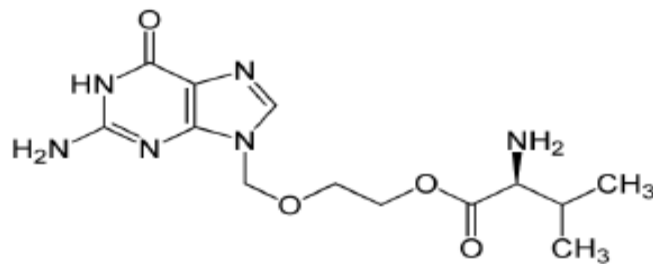


Figure 26 : Structure chimique du Valaciclovir [98]

- **Penciclovir et Famciclovir**

Le Famciclovir est rapidement métabolisé en Penciclovir par désacétylation dans le tractus digestif et le foie.

Le Penciclovir [9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthyl-butyl) guanine] est une prodrogue du Famciclovir. Ils possèdent une meilleure résorption intestinale et pourrait s'avérer plus efficaces. Toutefois, ce produit reste principalement réservé au traitement du zona et des infections à virus herpès simplex, principalement chez l'adulte [93].

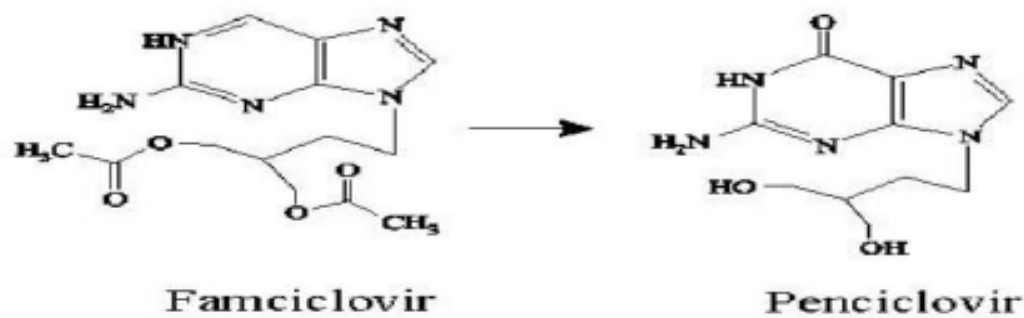


Figure 27 : Structure chimique du Penciclovir et Famciclovir [98]

- **Cidofovir, Adéfovir**

Le cidofovir (Vistide®), est un analogue nucléosidique phosphaté (ANP) de la cytosine appartenant à la famille des dérivés phosphonylméthoxyalkyl des purines et des pyrimidines.

L'adéfovir est un analogue nucléotidique de l'adénine et fait également partie de la famille des ANP. De façon similaire au CDV, l'adéfovir (ADV) est phosphorylé par les kinases cellulaires et ne requiert pas d'activation par le produit d'un gène viral.

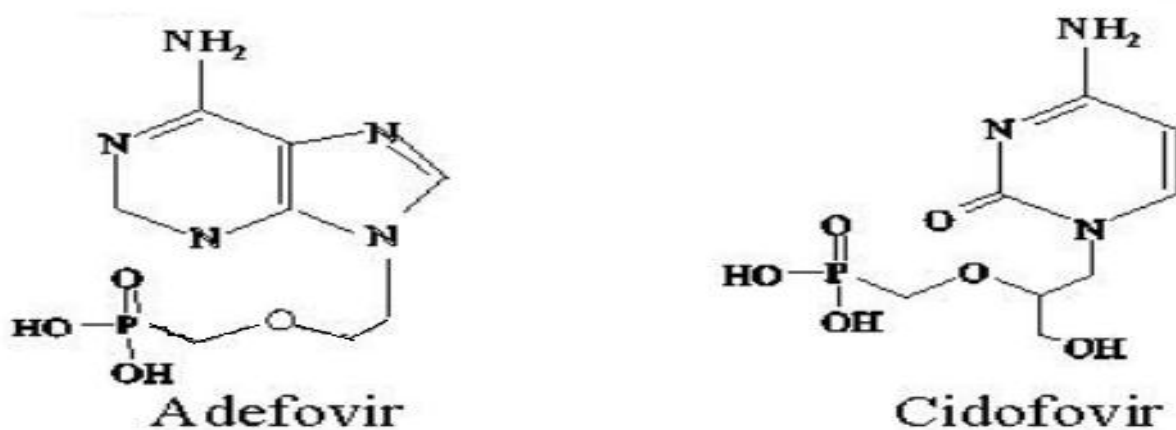


Figure 28 : Structure chimique du Cidofovir et Adéfovir [98]

➤ **Analogue des pyrophosphates**

• **Foscarnet**

L'acide phosphonoformique trisodique, dont la dénomination internationale est le foscarnet (Foscavir®), est un analogue de pyrophosphate de l'acide phosphoacétique, donc sans analogie avec les bases puriques et pyrimidiques, qui inhibe directement la polymérase virale sans qu'une activation préalable par une enzyme virale comme la TK soit nécessaire.

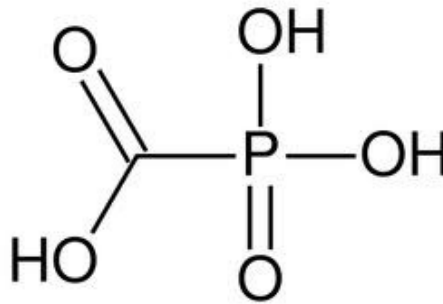


Figure 29 : Structure chimique du Foscarnet [98]

➤ **Nouveaux antiviraux**

La recherche de nouvelles molécules antivirales, au-delà des analogues nucléosides, concerne la famille des Herpesviridae, avec pour cibles potentielles la protéase ou le complexe primase-hélicase. En matière d'anti-VZV, les performances remarquables de l'aciclovir (et de ses congénères), sa bonne tolérance, son antériorité et la relative rareté en clinique des mutants résistants laissent peu de place pour le moment à la commercialisation de nouvelles molécules [97].

## 2.1.2 Mécanisme d'action des antiviraux

- **Aciclovir**

Après son incorporation, l'aciclovir est converti de manière spécifique par la thymidine kinase virale en une forme monophosphorylée, ce qui entraîne une di- et ensuite une triphosphorylation par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral en entrant en compétition avec le déoxyguanosine triphosphate comme substrat de l'ADN polymérase virale. En effet, l'aciclovir triphosphate ne possède pas de radical hydroxyl à son extrémité 3' et son incorporation irréversible conduit à un arrêt de la phase d'élongation de l'ADN.

L'ADN polymérase virale ayant une affinité beaucoup plus importante pour l'aciclovir que l'ADN polymérase cellulaire, cette drogue est très faiblement incorporée dans l'ADN cellulaire.

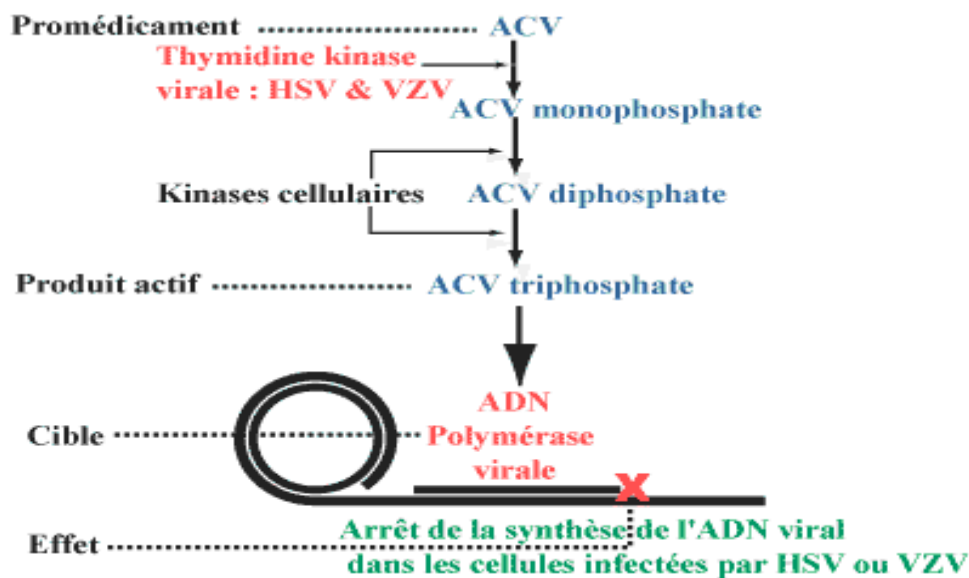


Figure 30 : Mécanisme d'action de l'aciclovir [98]

- **Penciclovir**

Le Penciclovir, sous l'action d'une thymidine kinase virale, subit une première phosphorylation en penciclovir-monophosphate dans les cellules infectées par un herpès virus. Une enzyme cellulaire est à l'origine de deux phosphorylations supplémentaires aboutissant au penciclovir-triphosphate, forme active de la molécule et agit de manière compétitive avec la désoxyguanosine- triphosphate et est incorporé à l'ADN viral dont il bloque alors l'élongation.

- **Cidofovir**

Le CDV constitue une alternative en cas de résistance à l'ACV. En effet, cet analogue de la cytidine ne nécessite pas de phosphorylation par la TK virale. Il comporte un groupement phosphanate empêchant le clivage par les estérases cellulaires. Cette forme phosphanate subit deux phosphorylations successives par des kinases cellulaires, lui permettant ensuite de s'insérer dans l'ADN viral et d'en stopper l'élongation.

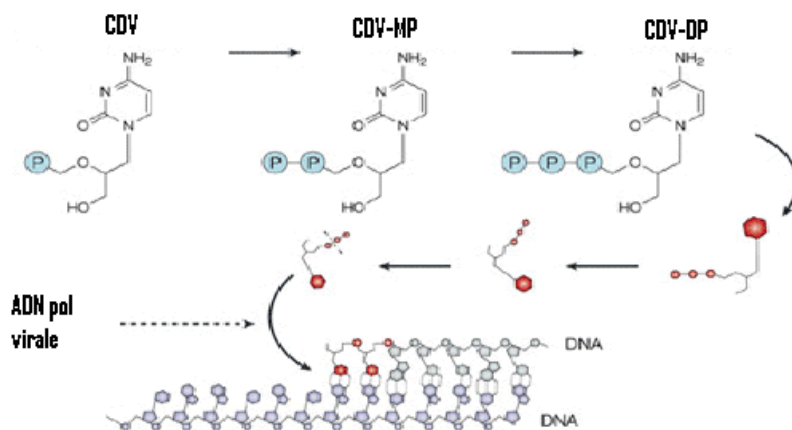


Figure 31 : Mécanisme d'action du Cidofovir [98]

- **Foscarnet**

Le foscarnet exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique et de la transcriptase inverse. Il bloque le site de fixation du pyrophosphate, empêchant la formation d'un lien 5'-3' phosphodiester entre l'amorce et le substrat et inhibant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN. [96]

Le foscarnet ne nécessite pas d'activation (phosphorylation) par la thymidine kinase ou d'autres kinases. Il est ainsi actif sur des souches d'herpès virus résistant à l'ACV par déficience en TK.

### **2.1.3 Indications**

- **Aciclovir**

Il n'y a pas d'indication formelle au traitement antiviral dans les formes de varicelle ou de zona sans complications diagnostiquées chez l'enfant ou chez l'adulte, l'utilisation de l'aciclovir est recommandée pour :

Le traitement de patients sains de plus de 50 ans développant une primo-infection, dans les cas où l'infection virale est associée à des complications ou encore dans les cas de zonas ophtalmiques ou associés à des douleurs. L'utilisation d'aciclovir s'impose dans les formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an, et en particulier lorsque celle-ci s'accompagne de manifestations encéphalitiques ou pulmonaires.

La faible toxicité et la facilité d'administration sont telles qu'on recommande également l'utilisation de l'aciclovir chez les patients immunodéprimés. Son utilisation est également recommandée chez la femme enceinte si l'éruption survient dans les 8 jours précédant l'accouchement ou en cas de risque d'accouchement prématuré ou associé à des complications ainsi que dans les cas de varicelle du nouveau-né, résultant d'une varicelle contractée par la mère dans les 5 jours précédants ou les 2 jours suivants la naissance.

- **Valaciclovir et Famciclovir**

Prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur durée et de leur fréquence) chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.

Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent.

Le traitement doit être administré précocement, au plus tard avant la 72<sup>ème</sup> heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.

- **Foscarnet**

Le foscarnet est uniquement disponible sous formulation intraveineuse et est indiqué pour le traitement des infections causées par des VHS et des VZV résistants à l'ACV, de même qu'en tant que traitement alternatif contre les infections secondaires à CMV résistant au ganciclovir.

- **Cidofovir :**

Le CDV est utilisé pour le traitement des rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA, ainsi que pour le traitement des infections à VHS et VZV résistantes à l'ACV et au foscarnet.

## 2.1.4 Pharmacologie

**Tableau IV : Caractéristiques pharmacocinétique des principaux antiviraux [94].**

|                                                    | <b>Aciclovir</b>    | <b>Valaciclovir</b>        | <b>Penciclovir</b>       | <b>Famciclovir</b>    |
|----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Biodisponibilité (%)                               | 15-30               | 54 (ACV)                   | <7                       | 77 (PCV)              |
| Hydrolyse présystémique                            | -                   | +++                        | -                        | +++                   |
| Nombre d'étape de la métabolisation des prodrogues | -                   | 1                          | -                        | 3                     |
| Liaisons des protéines plasmatiques (%)            | 9-24                | -                          | 16                       | <20%                  |
| C max ( $\mu$ M) par voie orale                    | 500mg x S/j<br>4-16 | 1000mg x 3/j<br>8-32 (ACV) | -                        | 500 mg<br>10-15 (PCV) |
| T max (h)                                          | 1,6-2,6             | 0,8-2,1(ACV)               | -                        | 0,5-1,0(PCV)          |
| V dss (L/kg)                                       | 0,7                 | -                          | 0,9                      | -                     |
| T1/2 plasmatique                                   | 2,5-3,5             | 2,5-3,5(ACV)               | 2,0-2,5                  | 2,0-2,5(PCV)          |
| Elimination urinaire                               | 62-<br>91%(ACV)     | <1%(valACV)<br>80-85%(ACV) | 91%(PCV)                 | 72%(PCV)              |
| Metabolites                                        | 8,5-14%<br>(9CMMG)  | 7-12%<br>(9CMMG)           | 3%<br>(6-désoxy-<br>PCV) | 6-désoxy- PCV         |
| Elimination fécale                                 | <2%                 | -                          | -                        | 21%                   |
| Clairance rénale (L/h)                             | 14,9                | -                          | 22,4                     | -                     |
| Clairance totale (L/h)                             | 19,6                | -                          | 25,9                     | -                     |

**CMMG** : carboxyméthoxyméthylguanine, **Vdss** : volume de distribution à l'équilibre

### **2.1.5 Effets indésirables**

- **Aciclovir**

L'ACV est un antiviral globalement bien toléré avec un index thérapeutique élevé. Ses effets secondaires sont peu nombreux grâce à son mode d'action étroitement lié au virus. Parmi ses effets secondaires classiques, on retrouve l'insuffisance rénale et les troubles neuropsychiques.

- ✓ **Néphrotoxicité :**

L'administration rapide d'aciclovir à une forte posologie par voie intraveineuse est associée à un risque élevé de précipitation des cristaux d'aciclovir dans les tubules. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature et dont la fréquence varie de 12 à 48% pour l'administration intraveineuse. Une cristallurie isolée est un signe précoce de néphropathie cristalline à l'aciclovir

Le délai d'apparition de l'insuffisance rénale ne dépasse pas quelques jours après le début du traitement. Son évolution est favorable après l'arrêt de l'aciclovir et l'augmentation des apports hydriques.

La néphrotoxicité secondaire à l'administration de l'aciclovir per os est moins fréquente.

- ✓ **Neurotoxicité**

Céphalée, sensations ébrieuses, des troubles neurologiques parfois sévères et pouvant comporter confusion, agitation, tremblements, convulsions, hallucinations, psychoses somnolence, coma ont été rarement signalés, il s'agit habituellement d'insuffisants rénaux ayant reçus des doses supérieures à la posologie recommandée ou de patients âgés. Une régression complète est habituelle à l'arrêt du traitement. La présence de ces symptômes doit faire rechercher un surdosage.

✓ **Autres**

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- Troubles hépatiques
- Manifestations d'hypersensibilité et réactions cutanées : éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, oedème de Quincke et réactions anaphylactiques.
- Troubles hématologiques : exceptionnels cas de thrombopénie et leucopénie.

• **Famciclovir**

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la conversion suivante : très fréquents ( $> 1/10$ ), fréquents ( $>1/100$  et  $<1/10$ ), peu fréquents ( $>1/1000$  et  $<1/100$ ), rare ( $>1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Troubles du système sanguin et lymphatique :

- Rares : thrombocytopénie
- Troubles neuropsychiatriques :
- Rares : céphalée d'intensité légère à modérée, confusion (particulièrement chez les personnes âgées).
- Très rare : sensation vertigineuse, somnolence (particulièrement chez les sujets âgés), hallucinations, sensations ébrieuses, confusion, hallucination, somnolence

Troubles gastro-intestinaux :

- Rares : nausées, vomissements
- Troubles de la peau et des tissus :
- Très rares éruptions cutanées, prurit et éruptions bulleuses.

- **Valaciclovir et Penciclovir**

Le mécanisme d'action et le profil de toxicité du Valaciclovir et Penciclovir sont similaires à ceux de l'Aciclovir et Famciclovir respectivement.

- **Cidofovir**

Néphrotoxicité dose-dépendante, parfois irréversible, imposant arrêt dans 10 à 24 % des cas : protéinurie (41%), élévation de la créatinémie.

Oculotoxicité pouvant aboutir à une diminution persistante de l'acuité visuelle, avec baisse de la pression intraoculaire (> 50% dans 9% des cas) et/ou iritis (inflammation, photophobie et douleurs oculaires).

Autres : neutropénie (20%), asthénie (20%), fièvre (18%), éruptions cutanées (13%), nausées et vomissements (12-13%), alopecie (12%).

- **Foscarnet**

Troubles de la fonction rénale :

La fréquence des complications rénales est fortement abaissée par l'hydratation concomitante impérative. Ces troubles sont réversibles dans un délai de 1 à 10 semaines après arrêt du traitement.

Perturbations électrolytiques :

Le Foscarnet chélate les ions métalliques ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ). Une hypocalcémie, parfois symptomatique, est observée dans un tiers des cas du fait d'une baisse importante du calcium ionisé. Cette baisse serait influencée par la vitesse de perfusion du Foscarnet.

L'hypokaliémie, l'hypophosphorémie, l'hyperphosphorémie, et l'hypercalcémie sont également observées.

- Paresthésie des extrémités
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, pancréatite.
- Élévation de l'amylase sérique
- Ulcérations génitales : Il s'agit de lésions uniques ou multiples qui disparaissent à l'arrêt du traitement.
- Rarement : Convulsions, anémie, céphalée, vertiges, asthénie, rash maculopapuleux, thrombophlébite, allongement de l'intervalle QT pouvant être à l'origine de troubles du rythme cardiaque, diabète insipide.

#### **2.1.6 Interactions médicamenteuses**

- **Aciclovir et Valaciclovir**

Une étude effectuée sur un nombre limité de volontaires sains a permis de montrer que l'absorption digestive du Valaciclovir n'est pas modifiée par les troubles gastro-intestinaux.

L'association de l'Aciclovir ou du Valaciclovir à doses élevée avec des traitements néphrotoxiques notamment immunosuppresseurs, doit être prise en compte et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale.

- **Penciclovir et Famciclovir**

Malgré le nombre limité d'études réalisées, le risque de survenue d'une interaction médicamenteuse avec le Famciclovir est faible.

- **Cidofovir**

Associations médicamenteuses contre-indiquées : Médicaments néphrotoxiques (amphotéricine B, aminosides, Foscarnet, pentamidine, vancomycine), ténofovir.

Associations à utiliser avec précaution : Zidovudine (suspendre son administration ou réduire sa posologie de moitié pendant les jours d'administration du Cidofovir, car il diminue de son élimination).

- **Foscarnet**

L'élimination du Foscarnet peut être modifiée par les médicaments inhibant la sécrétion tubulaire rénale.

L'administration des médicaments néphrotoxiques potentialise la toxicité rénale du Foscarnet (aminosides, amphotéricine B, pentamidine IV).

L'administration concomitante de médicaments hypocalcémiantes et de pentamidine accentue le risque d'hypocalcémie sous Foscarnet. Il faut surveiller la calcémie.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la zidovudine (AZT).

## 2.1.7 Schéma thérapeutique

### 2.1.7.1 Traitement de la varicelle

#### ✓ *Immunocompétent*

Pas d'indication au traitement antiviral (AMM) dans les formes non compliquées de l'enfant et de l'adulte.

Formes compliquées : ACV IV pendant 8 à 10 jours :

**Adulte** : 10 mg/kg/8h

**Enfant** : 500mg/m<sup>2</sup>/8h

#### ✓ *Immunodéprimé*

Le traitement de référence selon l'AMM est l'ACV IV pendant 7 à 10 jours

**Adulte** : 10mg/kg/8h

**Enfant ou adulte dénutri** : 500mg/m<sup>2</sup>/8h

#### ✓ *Cas particuliers*

Recommandation de la conférence de consensus pour un traitement par ACV IV hors AMM :

**Femme enceinte** : si éruption dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement

Aciclovir (ZOVIRAX® IV) 15 mg/kg/8 h - durée 8 à 10 jours

**Nouveau-né** : si varicelle déclarée avant toute éruption et si varicelle chez la mère dans les 5 jours qui précèdent l'accouchement ou les 2 jours qui le suivent

Aciclovir (ZOVIRAX® IV) 20 mg/kg/8 h - durée 8 à 10 jours

### 2.1.7.2 Traitement du zona

#### ✓ *Immunocompétent*

Le traitement doit débuter précocement, dans les 48-72 heures suivant le début de l'éruption.

Pour le zona ophtalmique, en prévention des complications oculaires, quelque soit l'âge du patient. Per os :

- Soit Valaciclovir ZELITREX® : 500 mg : 2 comprimés x 3 par jour x 7 jours
- Soit Aciclovir ZOVIRAX® : 800 mg x 3 / jour x 7 jours
- En prévention des algies post-zostériennes, quelle que soit la localisation du zona, chez les sujets de plus de 50 ans, per os :
- Soit Valaciclovir ZELITREX® : 1g x 3 par jour x 7 jours
- Soit Famciclovir 500mg x 3/jour x 7jours

#### ✓ *Immunodéprimé*

Tout zona justifie un traitement par ACV IV pendant 7 à 10 jours, soit environ 48 heures après la dernière poussée de vésicules

**Adulte:** aciclovir (ZOVIRAX® IV) 10 mg/kg / 8 h - durée 8 à 10 jours

**Enfant :** aciclovir (ZOVIRAX® IV) 500 mg/m<sup>2</sup> / 8 h - durée 8 à 10 jours

### ✓ *Cas particuliers*

Chez les sujets de moins de 50 ans, uniquement s'il existe des facteurs prédictifs d'algies post-zostériennes, on peut prescrire per os :

- Soit Valaciclovir 1g x 3/jour x 7 jours
- Soit Famciclovir 500 mg x 3/jours x 7jours

## **2.2 Traitement des douleurs liées au zona**

### **2.2.1 Analgésiques opioïdes**

Le traitement des douleurs dépend de la phase évolutive et de leur intensité. Une douleur d'intensité légère à modérée peut être soulagée par des agents à action analgésique et anti-inflammatoires oraux tels que le paracétamol ou l'ibuprofène. Les analgésiques de classe II, essentiellement le tramadol, sont indiqués pour la prise en charge des douleurs aiguës modérées.

Cependant, les patients âgés atteints de zona font souvent face à une douleur sévère persistante et invalidante qui ne peut être réellement soulagée que par une combinaison de plusieurs analgésiques puissants de type narcotiques opioïdes.

Aux États-Unis, 59% des personnes âgées souffrant de zona ont recouru aux analgésiques, y compris ceux sans ordonnance, pour contrôler la douleur et l'inconfort. Une étude australienne sur l'utilisation des soins de santé associés au zona a montré une plus grande utilisation d'analgésiques non opioïdes (20,6%) qu'opioïdes (9,2%) dans le traitement du zona aigu [96]. L'inverse est observé en Italie où les patients atteints de zona sont traités en plus grande proportion avec des analgésiques opioïdes (5,1%) que non opioïdes (3,2%) [97].

### **2.2.2 Autres médicaments pour le traitement du zona**

En plus des agents antiviraux et des analgésiques, d'autres catégories thérapeutiques peuvent être nécessaires. Leur utilisation varie d'un pays à l'autre. Par exemple aux États-Unis, dans la thérapie du zona on retrouve les antiépileptiques (46%), anti-inflammatoires non-stéroïdiens (18%), médicaments psychothérapeutiques (35%) et les sédatives/hypnotiques (15,3%). D'autres types de médicaments sont moins fréquemment prescrits et incluent les agents topiques, les antibiotiques et les produits ophtalmologiques [98].

## **2.3 Traitement des varicelles graves et compliquées du sujet immunocompétent**

Il convient de différencier les manifestations directement en relation avec le virus qui doivent a priori bénéficier d'un traitement antiviral et celles liées à un autre mécanisme pour lesquelles le traitement sera symptomatique ou dirigé contre l'agent responsable de la complication (notamment les surinfections bactériennes), sans aucune place pour les antiviraux.

### **2.3.1 Surinfections bactériennes**

Rappelons qu'elles sont essentiellement liées au *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. La plupart des surinfections cutanées sont bénignes et relèvent d'une antibiothérapie orale. L'association amoxicilline / acide clavulanique (ou l'amoxicilline seule après résultats bactériologiques) représente une bonne option. Un traitement local utilisant la fucidine pourrait avoir un intérêt mais n'a pas été évalué.

La clindamycine est volontiers proposée en association du fait de son effet inhibiteur sur la synthèse protéique, susceptible de bloquer la production de toxines.

Le syndrome de choc toxique streptococcique éventuellement associé relève d'un traitement agressif par remplissage et inotropes. L'adjonction d'immunoglobulines pourrait avoir un intérêt dans le but de contrecarrer l'effet superantigénique des toxines du streptocoque.

Les formes graves (dermo- hypodermites) nécessitent habituellement une hospitalisation pour antibiothérapie intraveineuse (où le même produit peut être recommandé) et éventuellement un geste chirurgical (exemple cas des fasciites nécrosantes).

### **2.3.2 Autres complications**

Parmi les autres complications, les pneumopathies interstitielles sont directement liées au VZV et doivent être traitées par ACV par voie intraveineuse. Il n'existe pas de recommandation précise concernant les encéphalites dont le mécanisme n'est pas clair (encéphalite primitive ou post infectieuse). Dans le doute, il semble difficile de ne pas faire bénéficier le malade d'un traitement antiviral. Les autres complications (notamment les cérébellites) ne sont pas liées directement au virus et ne justifient pas de traitement par ACV.



*VII. PREVENTION,  
CONSEILS  
A L'OFFICINE*

## **1. PREVENTION**

Parmi les virus transmis par aérosol, le VZV fait partie des plus contagieux. Dans les familles, on observe des taux d'attaque secondaire chez les enfants susceptibles entre 61 et 100 % [99].

### **1.1 Vaccination**

Il existe un vaccin vivant atténué pour prévenir la varicelle (Varilix), et un autre pour prévenir le zona (Zostavax). Les deux contiennent la même souche à des doses différentes. D'autre part, il existe maintenant un vaccin recombinant (appelé HZ / su) contre le zona, très efficace même chez les seniors mais pas encore mis sur le marché [100]. Le Varilix peut être administré dès l'âge de 12 mois, mais est contre-indiqué en cas d'allergie, chez les patients immunodéficients, ceux traités récemment par immunoglobulines, la femme enceinte ou lors de maladies aiguës sévères. La séroconversion est de 90-100% et offre une protection contre une infection sévère de plus de 90 %. Contrairement à de nombreux pays qui incorporent le vaccin dans leur plan de vaccination de base, les recommandations suisses préconisent la vaccination chez le jeune de 11 à 15 ans [101], la femme avec désir de grossesse sans anamnèse pour la varicelle, les patients à risque d'immunosuppression avec sérologie négative et chez le personnel médico-soignant. Les effets d'une vaccination de masse sont associés à la diminution de l'incidence de varicelle, du nombre d'hospitalisations dues à la varicelle et potentiellement de l'incidence de zona chez les personnes vaccinées [102]. Toutefois, il existe une controverse sur le rôle de ces campagnes sur l'incidence du zona, certaines études rapportant une stabilité et d'autres une augmentation, cette dernière pouvant être due à d'autres facteurs (par exemple biais diagnostique, vieillissement de la population) [103].

## **1.2 Prophylaxie postexpositionnelle**

Un algorithme de prise en charge en cas d'exposition significative à une personne contagieuse est proposé dans la (figure 32).

Il est surtout important d'identifier rapidement les personnes à risque de complications graves, notamment les femmes enceintes et les patients immunodéficients, pour déterminer leur immunité à VZV et évaluer l'indication à une prophylaxie postexpositionnelle par vaccin et immunoglobulines [104]. Pour les adultes non immunodéficients, une vaccination peut être proposée au vu de la sévérité potentielle d'une varicelle dans cette catégorie de patients [105].

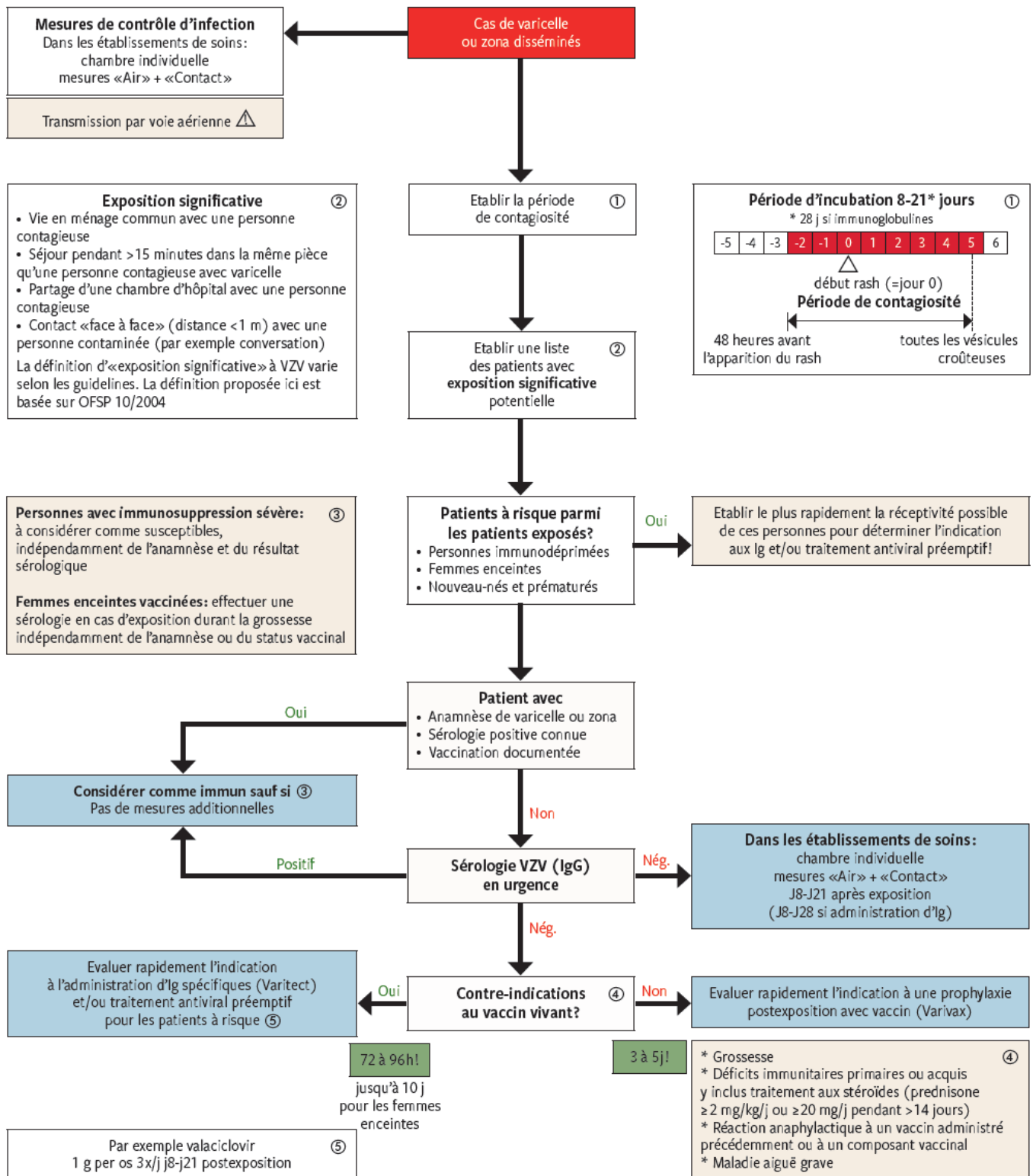


Figure 32: Prise en charge d'une exposition au virus de la varicelle-zoster (VZV) [106].

## **2. CONSEILS A L OFFICINE**

### **2.1 Conduite à tenir**

- Privilégier le repos
- Attention à la contagion: Le Zona et la varicelle sont dus au même virus. Éviter tout contact avec les personnes à faible immunité (atteints de cancer, du VIH, sous corticoïdes au long cours...), les femmes enceintes n'ayant pas encore eu la varicelle chez qui cette maladie peut avoir de graves conséquences. Ne pas mettre l'enfant à la crèche ou à l'école jusqu'à disparition des croutes, soit pendant une quinzaine de jours.
- Faites une cure de vitamine C afin d'augmenter vos défenses immunitaires naturelles

### **2.2 Soins locaux**

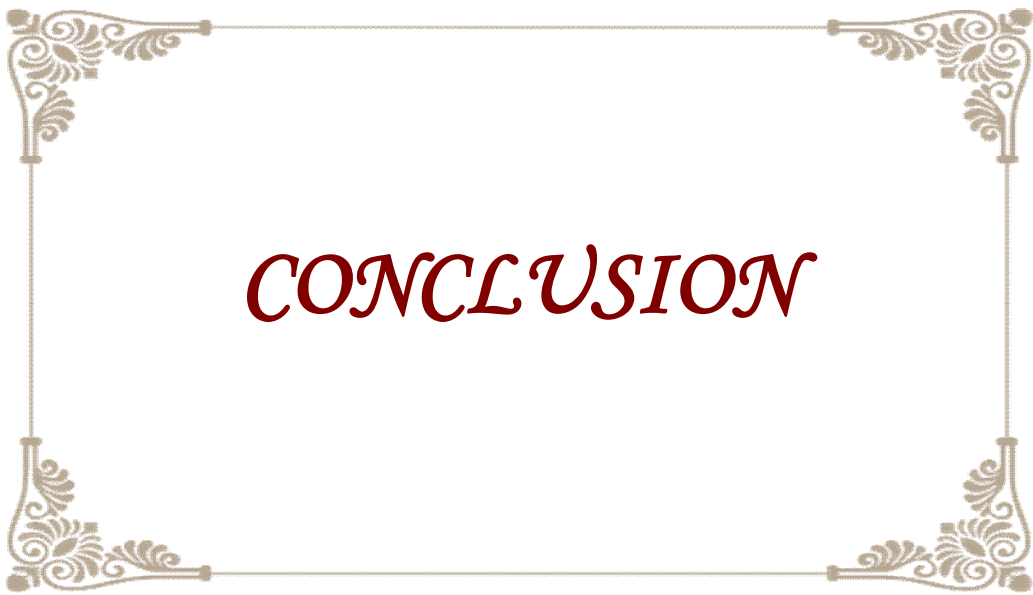
- Éviter les bains qui favorisent la macération des lésions et le ramollissement des croutes; prendre une douche tiède (jamais chaude) 1 à 2 fois par jour, en choisissant un savon surgras ou un pain sans savon, sans antiseptique, non agressif. Sécher en tamponnant sans frotter. Si besoin utiliser un sèche cheveux pour finir le séchage.
- Ne pas partager le linge de toilette.
- Désinfection des lésions cutanées après la toilette. On peut aussi utiliser Aderma Cytelium Lotion ou spray asséchant. Éviter toute lotion alcoolique.
- L'utilisation de gel, pommade, crème ou talc est déconseillée car elle augmente le risque de surinfection par macération.

- Les soins doivent être poursuivis jusqu'à cicatrisation complète des lésions.
- La varicelle comme le zona sont très contagieux car les vésicules du zona sont riches en virus de la varicelle. Il existe donc un risque élevé de transmission de la varicelle à une personne non immunisée ou qui ne l'est plus (enfant, personne âgée ou immunodéprimée).
- Ne pas percer les vésicules
- Coupez les ongles à ras.
- Choisir des vêtements amples. Porter des sous vêtements légers en coton. Si le contact des vêtements est douloureux, appliquer une compresse de préférence non tissée et maintenez-la avec une bande extensible. Pas d'adhésif à proximité des lésions.
- Ne pas se frotter les yeux au risque d'infecter l'œil.
- Ne pas gratter les lésions ou arracher les croûtes mais attendre qu'elles tombent d'elle-même.
- Agir sur les démangeaisons (mettre des gants en coton la nuit si l'enfant se gratte beaucoup).
- L'application sur les lésions de glaçons placés dans un sac en plastique peut calmer momentanément l'envie de se gratter.
- Ne pas exposer les traces récentes au soleil.

### **2.3 En cas de cicatrices**

Appliquer une crème réparatrice: Graphites 4%, \_Jonctum<sup>®</sup>, Epithéliale<sup>®</sup>  
 A.H A-Derma, Cicabio Bioderma<sup>®</sup>, Madécassol<sup>®</sup>

...



Le zona est une affection locale atteignant le plus souvent les sujets âgés et les sujets immunodéficients et est caractérisé par des algies radiculaires unilatérales et une éruption vésiculaire limitées à un dermatome innervé par un seul nerf sensitif spinal ou crânien.

Il est causé par le virus varicelle-zona qui fût isolé en 1952 par Wellet et Stoddart c'est le même virus qui donne la varicelle. Il est classé parmi les alphaherpes virus, dans la même sous famille que le virus *Herpes simplex*, sérotypes 1 et 2 et apparaît en microscopie électronique sous la forme d'éléments arrondis de 100 et 200 Dm de diamètre, le nucléoïde central est un ADN entouré d'une capsidie protéique de 162 capsomères, elle même cernée par une enveloppe glycoprotéique et lipidique.

Contrairement à la varicelle qui relève d'une primo infection exogène par le virus varicelle-zona, le zona découle de la réactivation de virus varicelle-zona qui ont persisté à l'état latent par suite d'une première attaque de varicelle. Cette réactivation survenant à l'occasion d'une baisse de l'immunité d'origine quelconque, corticothérapie, cancer et surtout l'infection par le VIH ...



# RESUME

**Titre :** Infections à virus varicelle zona

**Auteur :** MABSOR Nisrine

**Mots-clés :** Virus de la varicelle zona, Herpesvirus, Complications, Aciclovir, Vaccin.

La varicelle et le zona sont dus au virus varicelle zona (VZV), un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae* et de contamination strictement interhumaine. La varicelle correspond à la primo-infection et le zona à une récurrence, une infection latente touchant les ganglions sensitifs (trigéminals, spinothoraciques, genculés) s'étant établie après le primo-contact, et pouvant être soumise à une réactivation.

Il s'agit en règle générale d'infection bénigne et de diagnostic clinique aisé. Cependant, des formes graves et des complications locales et viscérales, qui mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel, peuvent survenir principalement chez les patients immunodéprimés. Toutefois, actuellement la majorité des cas de varicelle compliquée se développent chez des sujets immunocompétents.

L'aciclovir a transformé le pronostic de ces infections et la prophylaxie par un vaccin vivant atténué est recommandée chez les sujets à risques.

# ABSTRACT

**Title:** Varicella zoster virus infections

**Author:** MABSOR Nisrine

**Keywords:** Varicella-zoster virus, Herpesvirus, Complications, Aciclovir, Vaccine.

Varicella Zoster Virus (VZV) is an unusual etiologic agent able to produce two clinically distinct disease entities: chickenpox and shingles or Herpes Zoster. Chickenpox corresponds to the primary infection and herpes zoster to the recurrence. The virus is able to establish latent infection primarily in sensitive ganglionic tissue (neurotropism).

It is in general of benign infection and easy clinical diagnosis. However, serious forms and local or visceral complications, which involve life-threatening and functional, may occur mainly in immunocompromised patients. However, currently the most complicated cases of chickenpox develop in immunocompetent individuals. Aciclovir has considerably improved the prognosis of VZV infections, and varicella vaccine is now available and recommended in patients at risk.


## ملخص

**العنوان :** فيروس داء الجدري و القوباء

**من طرف :** نسرين مبصور

**الكلمات الأساسية :** فيروس جدري الماء و داء القوباء، فيروس الهربس، المضاعفات، أسيكلوفير، لقاح

داء الجدري و القوباء هو ناتج عن فيروس الجدري و القوباء، هذا الفيروس ينتمي لعائلة هربسفيريدي و يتم إنتقاله من إنسان إلى آخر يعتبر داء الجدري العدوى الأولية و القوباء التكرار، وهو عدوى كامنة تؤثر على العقد الحسية التي أُنشئت بعد الإتصال الأولي و يمكن أن تخضع لإعادة التنشيط. عموماً، هذا الفيروس يعتبر عدوى خفيفة و سهلة التشخيص السريري، و مع ذلك يمكن أن تحدث مضاعفات خطيرة و التي تتطوي على تهديد الحياة و الوظائف، و تحدث أساساً مع المرضى الذين يعانون من النقص في المناعة. وقد حولت لسكلوفير لتشخيص الإلتهابات و اللقاح للوقاية، و يوصى به للمرضى المعرضين للخطر



*REFERENCES,  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET WEBOGRAPHIQUES*

- [1] **Steinerp** Zur inokulation der varicellen. Wein Med Wochenschr 1875; 25 : 306
- [2] **Von bokay J** Das auftreten der schafblattem uter besonderen umstanden. Unger Arch Med 1892; 1: 159
- [3] **Larussa P, Lungu, Hardy,** et al. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products fraom vaccine and wild-zoster virus isolates. J Viro11992 ; 66 : 1016-20
- [4] **Netter A, Urbain A.** Les relations du zona et de la varicelle. Etude sérologique de 100 cas de zona. CR Soc Biol (Paris) 1926; 94: 98 – 12
- [5] **Garland J.** Varicella following exposure to herpes zoster. N. Engl J. Med 1943;228: 336-337
- [6] **Weller T, Stoddard M.** Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. J Immunol 1952; 68: 311 – 319
- [7] **Weller T, Witton H, Bell E.** The etiologic agents of varicella and herpes zoster: Isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro. J Exp Med 1958; 108: 843 – 868
- [8] **Straus S, Reinhold W, Smith Ha,** et al. Endonuclease arnalysis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infections in the same patient. N Engl J Med 1984; 311: 1362 - 64
- [9] **Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T** et al. Development of a live attenuated varice1la vaccine. Biken J 1975; 18: 25 – 33

- [10] **Connelly B, Stanberry L, Bernstein D** .Detection of varicella-zoster virus DNA in nasopharyngeal secretions of immune house-hold contacts of varicella. *J. Infect. Dis.* 1993 ; 168: 1253 -55
- [11] Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, *E. PILLY -Généralités sur les infections à Herpès virus*, 2010th ed. vivactis, pp. 336–337.
- [12] **Evans C, Kudesia G, Mckendrick M**. “Management of herpesvirus infections,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2013; 42: 119–28
- [13] **Steiner I, Kennedy P, Pachner A**. “The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster,” *Lancet Neurol.*, 2007; 6:1015–28
- [14] **Wolff M, Schünemann S, Schmidt A**. *Varicella-Zoster virus: molecular biology, pathogenesis, and clinical aspects*, Karger Publishers, 1999; 207 p
- [15] **Gross G, Doerr H**. *Herpes zoster: recent aspects of diagnosis and control*, Karger Publishers, 2006; 193 p.
- [16] **Paltiel M**. “Adult and Pediatric Dermatology, Herpes zoster,” 2009. [Online]. Available: <http://adultandpediatricdermatology.com/shingles.php>.
- [17] <http://www.bio-top.net/Terminologie/V/viro.htm>
- [18] **Larussa P, Lungu, Hardy**, et al. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products from vaccine and wild-zoster virus isolates. *J Viro*1992; 66: 1016-20

- [19] **Moriuchi H, Moriuchi M, Smith H**, et al. Varicella-zoster open reading frame 4 proteins is functionally distinct from and does not complement it herpes simplex virus type 1 homolog, ICP27. *J Virol* 1994; 1987 – 92
- [20] **Perera L, Kaushal S, Kinchington P**, et al. Varicella-zoster open reading frame 4 encodes a transcriptional activator that is functionally distinct from that of herpes simplex virus homolog ICP27. *J Virol* 1994; 68 : 2468 – 77
- [21] **Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Nikkels A**, et al. Varicella-zoster virus gene 63 encodes an immediate-early protein that is abundantly expressed during latency. *J Virol* 1995; 69: 3240 – 45
- [22] **Shiraki K, Hyman R** the immediate early proteins of varicella-zoster virus. *Virology* 1987;68: 423 - 426
- [23] **Kinchington P, Houghland J, Arvin A** et al. The varicella-zoster virus immediate-early protein IE62 is a major component of virus particles. *J Virol* 1992 ; 26: 359-366
- [24] **Jackers P, Defechereux P, Baudoux L**, et al. Characterization of regulatory functions of varicella-zoster virus gene 63 encoded protein. *J Virol* 1992 ; 66 : 3899 - 03,
- [25] **Kost R, Kupinsky H, Straus S**. Varicella zoster virus gene 63: Transcript mapping and regulatory activity. *Virology* 1995;209 : 218-224
- [26] **Chen D, Olivo P**. Expression of the varicella-zoster virus origin-binding protein and analysis of its site-specific DNA-binding properties. *J. Virol* 1994; 26: 38- 49

- [27] **Kinchington P, Inchauspe G, Subak-sharpe J**, et al. Identification and characterization of a varicella-zoster virus DNA-binding protein by using antisera directed against a predicted synthetic oligonucleotide. *J Virol* 1988; 62: 802-809
- [28] **Meierjl, Luo X, Sawadogo M**. The cellular transcription factor USF cooperates with varicella-zoster virus immediate-early protein 62 to symmetrically activate a bidirectional viral promoter. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 6896 – 06
- [29] **Grose C**. Serine protein kinase associated with varicella-zoster virus ORF 47. *Virology* 1992; 191 : 9-18
- [30] **Kinchington P, Ling P, Pensiero M**, et al. The glycoprotein products of varicella-zoster virus gene 14 and their defective accumulation in a vaccine strain (OKA). *J Viro* 1990 ; 64 : 4540 – 48
- [31] **Saint-Leger E, Fillet A**. Virus varicelle-zona. *La revue du praticien*, 1999;49 : 2208-16.
- [32] **Arvin M**. Varicella-zoster virus. In Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. eds. "Fields Virology". Philadelphia, Lippincott, Raven Publishers, 1996: 2547-84.
- [33] **Longfield J, Winn R, Gibson R, Juchau V, Hoffman P**. Varicella outbreak in army recruits from Puerto Rico. Varicella susceptibility in a population from the tropics. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 970-3.
- [34] **Sawyer M, Chamberlin C, Wu Y, Aintoblian N, Wallace R**. - Detection of varicella zoster virus DNA in air samples from hospital rooms. *J Infect Dis*. 1994; 169: 91-4.

- [35] **Kido S, Ozaki T, Asada H, Higashi K, Kondo K, Hayakawa Y, Morishima T, Takchashi M, Yamanishi K.** -Detection of varicella-zoster virus DNA in clinical samples from patients with varicella-zoster virus by the PCR. *J Clin Microbiol.* 1991;29 : 76-9,
- [36] **Sawyer M, Wu Y, Chamberlin C, Blirgos C, Brodine K, Bowler W, Ldfield E, Wallace M.** Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella. *J Infect Dis.* 1992; 166: 885-8.
- [37] **Riley L.** In Oonik B. ed. "Viral diseases in pregnancy", New-York Springer-Verlag, 1994; 92-105.
- [38] **Gershon A.** Chickenpox, Measles and Mumps. In Remington J.S., Klein J.O., eds. "Infectious diseases of the fetus and newborn infant", Philadelphia, WB saunders Company, 1995; 5 :65-61.
- [39] **Kustermann A, Zoppini C, Tassis B, Della Morte M, Colluci G, Nicolini U.** Prenatal diagnosis of congenital varicella infection, *Prenat Diagn.*1996; 16:71-4.
- [40] **Mouly F, Mirlesse V, Rozenbero F, Poissonier M.**Prenatal diagnostic of fetal varicella-zoster virus infection with a polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *J Obstet Gynecol* 1997; 177: 894-8.
- [41] **Singleton J, Strikas R, Williams W.**Varicella-zoster virus infection policies and incidence among hospital workers, U, S, 1993 (abstract P33). In program and abstracts of the 3rd international conference on the varicella-zoster virus, Palm Beach Florida, Maril.1997; 9-11.

- [42] **Hughes P, Larussa P, Pearce J, Lepow M, Steinberg S.** Transmission of varicella-zoster virus from a vaccinee with leukemia demonstrated by polymerase chain reaction. *J Pediatr.* 1994; 124: 932-5.
- [43] **Salzman M, Harrar R, Steinberg S, Larussa P.** Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12 months-old child to his pregnant mother. *J Pediatr.* 1997; 131: 151-4.
- [44] **Arvin A.** Varicella-zoster virus. *Clinical Microbio. Reviews* 1996; 2: 361-381
- [45] **Guess H, Broughton D, Melton J, Kurland T.** Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a populationbased study. *Pediatrics* 1985; 76: 512 - 518
- [46] **Paryani S, Arvin M.** Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N.Engl. J. Med.* 1986; 314: 1542 – 46
- [47] **Gnann J, Whitley R.** Herpes zoster *N'engl J Med* 2002; 347: 340 – 46.
- [48] **Koc Y, Miller K, Scheinkein D.** et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk, factors and clinical outcome. *Biol blood Marrow transplant,* 2000; 6: 44 –9.
- [49] **Buchbinder S, Katz M, Hessel A.** et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J. infect Dis* 1992; 166: 1153 – 56.
- [50] **Cabezon R, Cisneros M, Lage Galle E.** et al. Characteristic and repercussion of varicella-zostervirus infection in cardiac transplant. *Transplant proc* 2003; 35: 2004 – 2005.

- [51] **Anderson M.** Virus infection of the nervous system, in: inbrain's disease of nervous system, 10<sup>e</sup> édition, Edited by Walton J Oxford University Press, 1993; 317 – 50.
- [52] **Schmader K, Schmader K, Studenski S, Macmillan J.** Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1188 – 94.
- [53] **Schmader K, George L, Burchett C, Pieper F, Hamilton D.** Racial differences in the occurrence of herpes zoster, *J. Infect. Dis.* 1995; 171 : 701 -74
- [54] **Lolekha S, Tanthiphabha W, Sornchai P, Kosuwan P, Sutra S, Warachit B, Chup-Upprakarn S.**“Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country,” *Am. J. Trop. Med. Hyg.*,2001; 64: 131–136
- [55] “Réseau Sentinelles > France > Maladies surveillées,” 2013. [Online]. Available: <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=22&mal=7>.
- [56] **Oxman M.** et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2271-84.
- [57] **Katz J, Cooper E.** et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis*, 2004; 39:342-48.
- [58] **Ostrove J.** Molecular biology of varicella zoster virus. *Adv Virus Res* 1990; 38: 45-98.
- [59] **Cole L, Grose C.** Membrane fusion mediated by herpes virus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus. *Rev Med Virol* 2003; 13: 207-22.

- [60] **Defechereux P, Debrus S**, et al. Varicella-zoster virus open reading frame 4 encodes an immediate-early protein with post transcriptional regulatory properties. *J Virol* 1997; 71: 7073-9.
- [61] **Bontems S, Divalentin E, Baudoux L**, et al. Phosphorylation of varicella-zoster virus IE63 protein by casein kinases influences its cellular localization and gene regulation activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 210-60.
- [62] **Habran L, Bontems S**, et al. Varicella-zoster virus IE 63 protein phosphorylation by roscovitine-sensitive cyclin-dependent kinases modulates its cellular localization and activity. *J Biol Chem* 2005; 280: 291-43.
- [63] **Divalentin E, Bontems S, Habran L**, et al. Varicella-zoster virus IE 63 protein represses the basal transcription machinery by disorganizing the pre-initiation complex. *Biol Chem* 2005; 386: 255-67.
- [64] **Ovetchkine P**. Varicelle. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 2007 ; 8 :51-10.
- [65] **Heininger U, Seward J**. “Varicella,” *Lancet*, 2006 ; 368: 1365–1376
- [66] **Arvin M**. “Varicella-Zoster Virus,” *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996 ;9:361–381
- [67] **Fillet A**. “Histoire naturelle de l’infection à VZV: physiopathologie, mécanismes d'action et critères virologiques d'évaluation des antiviraux,” *Médecine Mal. Infect* 1998;28: 767–774

- [68] **Requena L ,Requena C.** “Histopathology of the more common viral skin infections,” *Actas Dermo-Sifiliográficas - English Ed.*, 2010; 101:201–216
- [69] “Varicella Zoster Virus: Chicken Pox.” [Online]. Available: <http://varicellazoster.net/chicken-pox.html>. [Accessed: 21-Feb-2014].
- [70] **Laurent R.** “Varicelle – Zona,” *EMC - Médecine*, 2005 ; 2 : 276–283
- [71] **Baird N, Yu X, Cohrs R, Gilden D.** “Varicella zoster virus (VZV)-human neuron interaction,” *Viruses*, 2013; 5: 2106–2115.
- [72] **Smith C, Khanna R.** “Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation,” *Am. J. Transplant.*, 2013; 13 : 9–23
- [73] **Abendroth A, Arvin M.** “Immune evasion as a pathogenic mechanism of varicella zoster virus,” *Semin. Immunol.* 2001; 13 : 27–39
- [74] **Yawn B , Gilden D.** “The global epidemiology of herpes zoster,” *Neurology*, .2013; 81: 928–930
- [75] **Gilden D, Dueland A.** “Varicella-zoster virus reactivation without rash,” *J. Infect. Dis.*, 1992; 16: 30–4
- [76] **Quinet B.** Question 2 bis: Analyse de la littérature restreinte à la pédiatrie. *Méd. Mal. Infect.*, 1998; 28: 730-7.
- [77] **Bourillon A.** Pédiatrie. Elsevier Masson 2011 ; 237 : 515–6.
- [78] **Floret D.** La varicelle de l'enfant immunocompétent: complications et facteurs de risque. *Méd. Mal. Infect.*, 1998; 28 : 775-81.

- [79] **Saurat J, Grosshano E, Langier P, Lachapelle M.** Dermatologie vénérologie. Masson, 4<sup>o</sup> édition, 2004 ; 117p.
- [80] **Nicolson K.** Antiviral Therapy: varicellae zoster virus infection herpes and cytomegalo virus infections. *The Lancet* 1984; 11 : 677- 89
- [81] **Brion N.**Varicelle et zona *Pratique médicale* 1981; 8 : 9-33
- [82] **Wilson D, Yen-Lieberman B, Schindler S, Asamoto K, Schold J.** “Should varicella-zoster virus culture be eliminated A comparison of direct immunofluorescence antigen detection, culture, and PCR, with a historical review.” *J. Clin. Microbiol*, 2012; 50: 4120–22
- [83] **Dworkin R, Johnson W.** “Recommendations for the management of herpes zoster,” *Clin. Infect. Dis.*, 2007;44:61–26
- [84] **Mathis S, Gil R, Neau P.** “Mise au point Le zona et ses complications neurologiques,” *Rev. Neurol.*, 2006 ;.162 :879–887
- [85] **Gilden D, Cohrs R, Mahalingam, Nagel M,** “Varicella zoster virus vasculopathies : diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment,” *Lancet Neurol.*, 2009; 8 : 731–740
- [86] **Mammette A.** *Virologie médicale.* Presses universitaires de Lyon, 2002 ; 503–510.
- [87] **Augier J, Dewilde A.** “Mise en évidence du virus de la varicelle et du zona par immunofluorescence indirecte,” Lille ; 2010.

- [88] “Abcam site: Anti-Varicella Zoster Virus IE62 antibody.” [Online]. Available: [http://www.abcam.com/varicella-zoster-virus-ie62-antibody-8b11-ab52554.html#description\\_images\\_1](http://www.abcam.com/varicella-zoster-virus-ie62-antibody-8b11-ab52554.html#description_images_1). [Accessed: 23-Feb-2014].  
**Desai N, Rodrigues C.** “Serology of herpes viruses,” *Pediatr. Infect. Dis.* 2013; 5: 35–37
- [89] **Shehab Z,** et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay for susceptibility to varicella. *J Infect Dis*, 1983; 148: 472-76.
- [90] **Matter L, Blatter S, Suter B, Gerber A, Keller A.** Varicelle-Zona. [http://www.viomecum.ch/fr/konz/lnfektologie/442-443\\_Varicelle.html](http://www.viomecum.ch/fr/konz/lnfektologie/442-443_Varicelle.html); 2000.
- [91] **Grose C.** Varicella zoster virus: out of Africa and into the research laboratory. *Herpes* 2006; 13:32-36.
- [92] **Gershon A.** Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001; 8:32-6.
- [93] **Elion GB, Furman PA, Fyfe JA,** et al. Selectivity of action of an anti-herpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:5716-20.
- [94] **Lechat P,** et al. Abrégé de pharmacologie médicale, Masson, 1990 ; 583 p.
- [95] **Balfour H. Jr** Antiviral drugs: *N Engl J Med.* 2001; 340(16):1255-68.
- [96] **Chosidow O.** Virus et peau, *De Boeck Secundair*, 1994 ; 228 : 290-30.

- [97] **Lemercier V, Tod M, Garraffo R.** Pharmacocinétique et pharmacodynamie du valciclovir et du famciclovir. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2000; 30: 455-467.
- [98] Sécurité sanitaire et vigilances les interactions médicamenteuses mise à jour décembre 2004 <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm>
- [99] **A sano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S.** Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59:3-7.
- [100] **Cunningham AL, Godeaux O,** et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
- [101] **Vaudaux B, Siegrist C.** Vaccination généralisée contre la varicelle en Suisse *Pediatrica* 2002;13:12-7.
- [102] **Baxter R, Ray P,** et al. Longterm effectiveness of varicella vaccine A 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics* 2013; 131:1389-96.
- [103] **Baxter R, Tran N, Ray P,** et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella. *Pediatrics* 2014;134: 24-30.
- [104] **Reynolds M, Chaves S, Harpaz R, Lopez A.** The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States A review. *J Infect Dis* 2008; 197:224-7.
- [105] **Goldman S.** Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. *Vaccine* 2013;31:1680-94.
- [106] Site internet de l'OFS P :  
[www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/00730/index.html](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/00730/index.html)  
lang=fr

## *Serment de Galien*



- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم



## أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله علم ما أقول شهيداً

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 104

سنة: 2017

## فيروس داء الجدري والقوباء

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيدة: نسرين مبصور

المزودة في: 14 أكتوبر 1991

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيروس جدري الماء وداء القوباء - فيروس الهربس - المضاعفات -  
أسيكلوفير - لقاح.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاوي  
أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة: سكينه الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة: سعيدة طلال  
أستاذة في الكيمياء الحيوية  
السيدة: مريم الشادلي  
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة