



Année: 2020

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



Thèse N°: 194

ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DU ZONA

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Firdaous MAATOUK

Née le 29 Juin 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Acyclovir - Névralgies - PCR - Varicelle - Zona

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Président

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Rapporteur

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Juge

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

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

* Enseignants Militaires

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

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

Mars 1994

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

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

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

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

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

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUJLE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

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

* Enseignants Militaires

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

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

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

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Neza *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

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

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
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 JAUDI 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 Meryem
Pr. GHFIR Imade

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

* Enseignants Militaires

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

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

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

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces



Je dédie cette thèse

A ma très chère Maman

Amina El bachiri

A la maman parfaite, la sœur idéale, et à l'amie éternelle ! Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu n'as cessé de me soutenir, de m'encourager, et de me consoler tout au long de mon difficile parcours. Tu es une source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont toujours été d'un grand réconfort et d'un énorme soutien tout au long de ma vie.

Sans toi, je ne suis rien mais grâce à toi je deviens médecin.

Cette thèse concrétise ton rêve qui n'est que le fruit de tes encouragements et de tes dévouements. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Puisse Dieu tout puissant te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman...

A mon très cher Papa

Mustapha Maâtouk

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et mon bien être.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Puisse dieu le plus puissant te comble de santé, prospérité et t'accorde une longue vie.

Je t'aime papa...

A ma grand-mère maternelle Fatna Sabri et

A ma tante Khadija El Bachiri

Je ne saurai traduire sur ce papier l'affection que j'ai pour vous. Vous étiez toujours là à m'encourager et à me soutenir tout au long de mon parcours. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand soutien au cours de ces longues années d'études.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. J'implore Dieu qu'il vous garde en bonne santé et qu'il me permette de profiter de votre présence à mes côtés.

Je vous aime...

A l'ami de la famille Simohamed Zinedine

A mon deuxième père, au frère que je n'ai pas eu la chance d'avoir biologiquement !

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Merci pour tes sacrifices, pour ton aide et pour ton soutien tout au long de mon parcours.

A mes oncles et tantes

*Omar El Bachiri, Brahim Barrous, Mustapha El Bachiri, Simohamed El
bachiri, Jamila el Bachiri, Fatima EL bachiri.*

Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard.

A mes adorables cousines

HibatAllah Barrous, Khaoula Barrous, Mohja Barrous

Que dieu vous bénisse et vous accorde longue vie pleine de joie et de réussite.

Je vous aime...

A mes meilleurs amis et collègues

En tête de liste : Pr Anas Zbitou, Houda Bair, Dr Rayhane Hamdaoui, Dr Samia Dag-dag, Dr Adil Lemkhenter, Dina Houjjaj, Dr khalil Saadi, Dr Chaimae Lahlou, Dr Narjiss Labioui, Fatima-Zahra El berrah, Ayoub khitira, Mouad Azizi, Younes Recho, Maroua Ait Said, Yousra Houssaini, Housna Fahim, Dr Sara Raji, Simo Jaouad.

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que personnelle.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A tous ceux que j'aime ...

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Professeur M. ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Chef de service du laboratoire de bactériologie au CHU Ibn Sina- Rabat

Vous nous avez grandement honoré en acceptant de présider notre jury de thèse.

Vous nous avez la reconnaissance unanime pour votre vaste savoir, agrémenté de qualités humaines qui font de vous un homme bon gentil et pédagogue d'excellence. Vous trouverez dans ce travail la marque de nos admiratifs sentiments de respects, de reconnaissance et de remerciements.

À notre maître et rapporteur de thèse

Professeur Y. Sekhsokh

Professeur de microbiologie

Chef de service du laboratoire de recherche et de biosécurité

Hôpital militaire d'instruction Mohamed V

Il m'est un honneur de vous exprimer la considération et les remerciements respectueux que je vous porte. Nous gardons en souvenir toujours pour vous, l'étendue de votre connaissance et un accueil toujours bienveillant. Tout au long de la réalisation de ce travail, vous n'avez cessé de faire preuve de patience, de courtoisie et de grande serviabilité. Vous êtes et vous resterez toujours un exemple d'humanisme dans notre futur exercice de la médecine. Vous trouverez dans ce travail l'assurance de ma gratitude, mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

A notre maître et juge de thèse

Professeur A. GAOUZI

Professeur de pédiatrie au CHU Ibn Sina

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.

A notre maître et juge de thèse

Professeur M. CHADLI

Professeur de microbiologie

Hôpital militaire d'instruction Mohamed V

C'est pour nous un grand plaisir de vous compter parmi Le jury de cette thèse.

*Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance pour avoir
aimablement accepté de juger ce travail.*

Veillez croire à notre gratitude et à notre respectueuse considération.



*Liste
des abréviations*



Ac	: Anticorps
ACV	: Acyclovir
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CDV	: Cidofovir
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
CSHPPF	: Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CTL	: Lymphocytes T cytotoxiques
Dopa	: Dihydroxyphénylalanine
DPZ	: Douleurs post-zostériennes
EBV	: Epstein Barr Virus
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	: Agence européenne des médicaments
FCV	: Famciclovir
gE	: Glycoprotéine E
HAS	: La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HSPG	: Heparan sulfate proteoglycans
HSV	: Herpès simplex virus
HSV 1	: Herpès simplex virus de type 1
HSV2	: Herpès simplex virus de type 2
IE	: Immediate-early antigen
IFNα	: Interférons α
Ig	: Immunoglobuline
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IL2	: Interleukine 2

IM	: Intramusculaire
IRL	: Internal Repeat Long
IRS	: Internal Repeat Court
ISRS	: Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
IV	: Intraveineuse
JDE	: Jonction dermo-épidermique
LAMP	: Loop Mediated Isothermal Amplification
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LED	: Lupus érythémateux disséminé
ME	: Microscopie électronique
MO	: Microscope optique
NK	: Natural killer
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polymerase chain reaction
RER	: Réticulum endoplasmique rugueux
SC	: Sous-cutanée
SNC	: Système nerveux central
SPS	: Shingles Prevention Study
TK	: Thymidine-kinase
TRP	: Tyrosinase-related protein
UL	: Unique Long
US	: Unique court ou Short
VCV	: Valacyclovir
VHS	: Virion Host Shutoff
VO	: Voie orale
VZV	: Varicella- Zoster virus



*Liste
des illustrations*



Listes des figures

Figure 1 : Structures embryonnaires à l'origine de la peau.....	4
Figure 2 : Coupe schématique de la peau.....	7
Figure 3 : Régions de la peau	7
Figure 4 : Populations cellulaires de l'épiderme.....	8
Figure 5 : Coupe semi-fine d'une peau épaisse montrant la couche spinieuse avec épines - bleu de toluidine/safranine	9
Figure 6 : Coupe semi-fine d'une peau épaisse montrant la couche granuleuse avec grains – Bleu de toluidine/safranine.....	10
Figure 7 : Les 4 couches de l'épiderme.....	10
Figure 8 : Kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique	11
Figure 9 : Voie de synthèse des mélanines	13
Figure 10 : Cellule de Langerhans en microscopie électronique	15
Figure 11 : Schéma des annexes cutanées.....	18
Figure 12 : Schéma montrant la structure d'une glande sébacée.	19
Figure 13 : Schéma montrant la classification des <i>Herpès virus</i> humains.....	24
Figure 14 : VZV en microscopie électronique	25
Figure 15 : Architecture du VZV	26
Figure 16 : Organisation générale du génome VZV	27
Figure 17 : Représentation schématique du VZV et de ses protéines.....	28
Figure 18 : Cycle réplcatif du VZV	34
Figure 19 : Incidence du zona en fonction de l'âge en Taiwan (pour 1000 personnes)	41
Figure 20 : Incidence du Zona en fonction du sexe	41
Figure 21 : Evolution du taux d'incidence annuel estimé du Zona en France métropolitaine de 2005 à 2012.....	46
Figure 22 : Courbes d'incidence par tranche d'âge dans diverses études selon les pays.	47
Figure 23 : Les différentes phases d'infections par le VZV.....	47
Figure 24 : Vésicules en « gouttes de rosée »	49

Figure 25 : Eruption varicelleuse typique - Eléments d'âge différent: Macules, vésicules et croûtes	50
Figure 26 : Physiologie de l'infection au VZV	51
Figure 27 : Schéma de l'infection latente par le VZV	53
Figure 28 : Réactivation du VZV.	54
Figure 29 : Mécanisme de défense naturelle	56
Figure 30 : Immunité à médiation cellulaire et infection au VZV	58
Figure 31 : Réactivation du VZV au sein d'un ganglion sensitif et apparition de l'éruption ..	61
Figure 32 : Vésicules groupées en bouquets	63
Figure 33 : Ordre de progression de l'éruption	64
Figure 34 : Distribution anatomique des dermatomes humains.	66
Figure 35 : Zona intercostal	68
Figure 36 : Zona lombo-abdominal.....	69
Figure 37 : Zona lombo-sacré.	70
Figure 38 : Zona de la partie supérieur de la jambe	72
Figure 39 : Nerf trijumeau (V) et ses différentes branches	73
Figure 40 : Zona ophtalmique du trijumeau (V1)	75
Figure 41 : Zona maxillaire inférieur (V3).....	77
Figure 42 : Zona auriculaire.	78
Figure 43 : Zona sur le territoire du nerf sciatique gauche d'un nourrisson	79
Figure 44 : VZV en Microscopie électronique.....	85
Figure 45 : Mise en évidence d'un VZV à partir d'un prélèvement cutané par immunofluorescence	86
Figure 46 : Kératinocyte "mûriforme", montrant de multiples noyaux anguleux accolés les uns aux autres (étalement sur lame coloré par MGG, x 400).....	87
Figure 47 : Principe de la PCR.....	90
Figure 48 : Principe de l'ELISA	92
Figure 49 : Principe de la technique d'agglutination au latex.....	94
Figure 50 : Principe de la réaction de fixation du complément	95

Figure 51 : Zona de la région sacrée et du membre inférieur surinfecté avec nécrose et ulcérations	101
Figure 52 : Vésicules hémorragiques du Zona.....	102
Figure 53 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du Zona	105
Figure 54 : Structure chimique de l'ACV($C_8H_{11}N_5O_3$)	110
Figure 55 : Mode d'action de l'ACV	112
Figure 56 : Résistance des antiviraux.....	117
Figure 57 : Réaction d'estérification avec formation du VCV	118
Figure 58 : Structure chimique du FCV	120
Figure 59 : Structure chimique du Penciclovir.....	120
Figure 60 : Structure chimique du CDV	123
Figure 61 : Structure chimique du Foscarnet(CH_3O_5P)	125

Listes des tableaux

Tableau I : Gènes du virus du VZV	30
Tableau II : Immunité cellulaire et formes cliniques de l'infection au VZV	59
Tableau III : Complications non neurologiques du Zona.....	100
Tableau IV : Indications des traitements antiviraux contre le Zona	127
Tableau V : Posologie du VCV selon la clairance de la créatinine, selon les recommandations du VIDAL 2017	128
Tableau VI : Efficacité du vaccin Zostavax® sur l'incidence du Zona et la réduction de la douleur en fonction de l'âge.....	134



Sommaire



Introduction	1
I. Historique	3
II. Rappel sur la peau et ses annexes	4
1. Rappel embryologique de la peau	4
1.1. Epiderme	4
1.1.1. Mélanocytes	5
1.1.2. Cellules de Langerhans et les cellules de Merkel	5
1.2. Derme et hypoderme	5
1.3. Annexes	5
2. Rappel histologique de la peau et ses annexes.....	6
2.1. Peau	6
2.1.1. Epiderme.....	8
2.1.1.1. Kératinocytes	8
2.1.2. Mélanocytes.....	12
2.1.2.1. Cellules de Langerhans	14
2.1.2.2. Cellules de Merkel	15
2.1.3. Derme	16
2.1.4. JDE	16
2.1.5. Hypoderme	17
2.2. Annexes de la peau.....	17
2.2.1. Glandes cutanées	18
2.2.1.1. Glandes sébacées	18
2.2.1.2. Glandes sudoripares apocrines.....	19
2.2.1.3. Glandes sudoripares eccrines	19
2.2.2. Phanères.....	20
2.2.2.1. Poil	20
2.2.2.2. Ongles	20
3. Vascularisation, innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes.....	21
3.1. Vascularisation cutanée.....	21

3.1.1. Le réseau artériel	21
3.1.2. Réseaux veineux et lymphatique	21
3.1.3. Anastomoses artério-veineuses.....	21
3.2. Innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes	22
3.2.1. Terminaisons nerveuses libres	22
3.2.2. Formations corpusculaires non encapsulées	22
3.2.3. Formations corpusculaires encapsulées	23
III. Caractère virologique du virus du Zona.....	23
1. Taxonomie	23
2. Structure	25
2.1. Capside	26
2.2. Génome	26
2.3. Tégument.....	28
2.4. Enveloppe virale ou péplos	28
3. Protéines virales	29
4. Facteurs de virulence	31
4.1. Virulence associée à la multiplication virale : au site d'entrée.....	31
4.1.1. Tropisme	31
4.1.2. Entrée.....	31
4.1.3. Propagation au site d'entrée	31
4.2. Echappement à la réponse immunitaire	31
4.2.1. Echappement au système immunitaire non spécifique.....	32
4.2.2. Échappement au système immunitaire spécifique.....	32
5. Pouvoir oncogène.....	32
6. Propriétés physico-chimiques	33
7. Réplication virale	34
7.1. Adsorption, pénétration et décapsidation du virus	35
7.1.1. Adsorption	35
7.1.2. Pénétration et décapsidation	35
7.2. Expression des gènes viraux et réplication	35

7.3. Assemblage et sortie.....	37
IV. Epidémiologie	38
1. Réservoir	38
2. Transmission	38
2.1. Transmission aérienne et cutanée.....	38
2.2. Transmission mère-enfant	39
2.2.1. Transmission <i>in utero</i>	39
2.2.2. Transmission périnatale	39
2.2.3. Transmission post-natale	39
2.3. Infection nosocomiale	40
3. Facteurs de risque	40
3.1. Age	40
3.2. Sexe	41
3.3. Statut immunitaire	42
3.4. Exposition à des produits chimiques	43
3.5. Médicaments	43
3.6. Diabète	43
3.7. Stress	44
3.8. Traumatisme physique	44
3.9. Origine ethnique	44
3.10. Héritéité	44
3.11. Exposition au VZV.....	45
4. Répartition géographique et incidence du Zona	45
V. Physiopathologie	47
1. Primo-infection : Varicelle	48
2. Latence.....	52
3. Réactivation : Zona	54
4. Réponse immunitaire face à l'infection par le VZV	55
4.1. Réponse immunitaire naturelle ou innée	55
4.2. Réponse à médiation cellulaire	57

4.3. Réponse à médiation humorale	59
VI. Diagnostic clinique	61
1. Eruption.....	62
1.1. Chez l'adulte	62
1.2. Chez l'enfant	64
2. Signes associés.....	65
3. Formes topographiques du Zona.....	65
3.1. Zona rachidiens	67
3.1.1. Zona intercostal	67
3.1.2. Zona lombo-abdominal.....	69
3.1.3. Zona lombo-sacré	70
3.1.4. Zona cervical	71
3.1.4.1. Zona des membres inférieurs	71
3.2. Zonas crâniens	72
3.2.1. Zona facial :	72
3.2.1.1. Zona ophtalmique (10 à 25 %).....	73
3.2.1.2. Zona du nerf maxillaire supérieur.....	76
3.2.1.3. Zona du nerf maxillaire inférieur	76
3.2.2. Zona du ganglion géniculé ou Zona auriculaire	77
3.2.3. Zona du nerf vague (X)	78
3.3. Zonas non éruptives	78
4. Formes selon le terrain.....	79
4.1. Chez le nourrisson	79
4.2. Chez l'enfant	80
4.3. Chez le sujet âgé.....	80
4.4. Chez la femme enceinte	80
4.5. Chez l'immunodéprimé.....	81
VII. Diagnostic différentiel	82
1. Phase prodromique.....	82
2. Phase d'état	82

VIII. Diagnostic virologique	83
1. Prélèvements	83
2. Transport	84
3. Diagnostic virologique direct.....	84
3.1. Culture cellulaire	84
3.1.1. Principe	84
3.1.2. Inconvénients.....	85
3.2. Microscopie électronique	85
3.3. Immunofluorescence directe	86
3.4. Cytodiagnostic de Tzanck	87
3.5. Recherche du génome viral : PCR	88
3.5.1. Principe	88
3.5.2. Avantages	89
3.5.3. Inconvénients.....	89
4. Diagnostic virologique indirect : Sérologie	91
4.1. ELISA.....	91
4.1.1. Principe	92
4.1.2. Avantages	93
4.1.3. Inconvénients	93
4.2. Technique d'agglutination au latex	93
4.2.1. Principe	93
4.2.2. Avantages et inconvénients	94
4.3. Réaction de fixation du complément.....	94
IX. Evolution-complications	96
1. Complications neurologiques.....	96
1.1. Douleurs Post-Zostériennes : DPZ.....	96
1.1.1. Facteurs prédictifs d'une DPZ.....	96
1.1.2. Sémiologie de la DPZ.....	97
1.2. Autres complications neurologiques	97
1.2.1. Atteinte du système nerveux central (SNC)	97

1.2.1.1. Myélite	98
1.2.1.2. Méningite et méningo-encéphalite.....	98
1.2.1.3. Vasculopathies	98
1.2.2. Atteinte du système nerveux périphérique	99
2. Complications non-neurologiques	100
2.1. Complications cutanées.....	100
2.1.1. Surinfection bactérienne	100
2.1.2. Zona hémorragique.....	101
2.1.3. Zona généralisé ou disséminé.....	102
2.1.4. Zona récurrent.....	103
2.1.5. Zona chronique	103
2.2. Complications ophtalmiques	103
X. Traitement.....	104
1. Traitement symptomatique	106
1.1. Soins locaux et mesures générales	106
1.2. Antibiothérapie.....	106
1.3. Corticoïdes locaux.....	106
1.4. Traitement de la fièvre	106
1.5. Traitement du prurit	107
1.6. Traitement de la douleur.....	107
1.6.1. Traitement des douleurs de la phase aigüe	107
1.6.2. Traitement des DPZ.....	107
1.6.2.1. Antidépresseurs.....	107
1.6.2.2. Antiépileptiques	108
1.6.2.3. Analgésiques	108
1.6.2.4. Corticothérapie.....	108
1.6.2.5. Capsaïcine	108
1.6.2.6. Aloé vera.....	109
2. Traitements antiviraux	109
2.1. Indications thérapeutiques.....	109

2.2. Molécules	109
2.2.1. Analogues nucléosidiques	109
2.2.1.1. Acyclovir (ACV)	109
2.2.1.2. Mécanisme d'action	111
2.2.1.3. Valaciclovir (VCV).....	117
2.2.1.4. Famciclovir (FCV) et Penciclovir.....	119
2.2.1.5. Cidofovir (CDV).....	122
2.2.2. Analogues du phosphate : Foscarnet	124
2.3. Schéma thérapeutique.....	127
3. Traitements associés	128
3.1. Aromathérapie	128
3.2. Phytothérapie.....	129
3.3. Oligothérapie	130
XI. Prophylaxie	131
1. Mesures d'éviction.....	131
2. Vaccination	131
2.1. Vaccin Zostavax®.....	131
2.2. Vaccin Shingrix®.....	135
2.3. Vaccination contre la varicelle et le risque de Zona	136
3. Chimio prophylaxie antivirale	137
Conclusion.....	138
Résumés.....	140
Bibliographie et Webographie	144



Introduction



Le Zona est une maladie virale causée par le *virus zona varicelle* ou VZV, un virus neurotrope humain très contagieux, appartenant à la famille des *Herpesviridae*. Ce virus est à l'origine d'une varicelle en cas de primo infection ou d'un Zona en cas de réactivation [1]. Dans ce dernier cas, le VZV, latent dans les ganglions des racines postérieures des nerfs spinaux ou des ganglions des nerfs crâniens est réactivé ; Il correspond à une radiculite ganglionnaire postérieure aiguë [2] et touche le plus souvent les personnes âgées.

La varicelle, contractée par 90% avant l'âge de 12 ans, correspond à la primo-infection du virus.

Elle est souvent considérée comme une pathologie bénigne de l'enfance mais peut néanmoins présenter des complications graves pour les nouveaux nés, les femmes enceintes, les adultes ne l'ayant jamais contracté durant l'enfance ou chez les immunodéprimés.

Sur le plan clinique, le Zona se présente sous la forme d'une éruption vésiculeuse radiculaire unilatérale douloureuse, de siège variable, par exemple thoracique, ophtalmique, cervico-brachial ou lombosacré, guérissant en quelques semaines. Il peut être responsable d'une morbidité sérieuse par les douleurs qu'il génère ou par ses complications ophtalmiques, problème en grande partie résolu depuis la mise à disposition d'antiviraux, actifs sur la réplication virale tel que l'Aciclovir et le Foscarnet, et d'un vaccin considéré comme le premier contre un virus herpétique humain pour la prévention des formes primaire et réactivée.

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

- Comprendre la physiopathologie du Zona
- Connaître les différentes méthodes utilisées pour diagnostic biologique des différentes manifestations cliniques.
- Faire le point sur différents moyens thérapeutiques utilisés pour le traitement et la prévention de la primo-infection, la réactivation et leurs complications.

I. Historique

Les pathologies du Zona et de la varicelle ont été décrites dans les premiers ouvrages de médecine. **En 1553**, Ingrassias a réussi la description de la varicelle connue sous le nom de petite vérole volante ou chicken-pox, et sa dissociation de la scarlatine. Vers **1764**, Vogel lui a attribué la désignation de varicelle reprise par Valentin et Dezoteux en **1767** [3].

En 1892, Bokay a suggéré qu'un même agent est responsable de la varicelle et du Zona [4]. Quant à sa différenciation de la variole, elle a fait l'œuvre de Heberden en **1767**. Persévérant dans la même voie, Talamon et Comby en **1897** ont remarqué l'absence de protection contre la varicelle par le vaccin anti-variologique et ils ont conclu qu'il s'agit d'une infection autonome sans rapport avec la variole. À partir du **19ème siècle**, les premières observations de complications ont commencé et expliqué par Glanzmann et Van Bogaert par un mécanisme allergique et ils ont décrit par Henoch en **1866** pour les rénales et par Marfan en **1893** pour les nerveuses. En **1894**, Unna a mis en exergue la dégénérescence ballonnisante caractéristique de la vésicule varicelleuse [3].

Le zona a été associé à la varicelle pour la première fois par Von Bokay en **1909**. L'hypothèse que le zona résulterait de la réactivation d'une infection latente du virus dans les ganglions sensoriels des neurones a été émise par Garland en **1943**, et fut par la suite affinée par Hope-Simpson.

Dans les **années 50**, Weller et ses collaborateurs ont réussi à isoler le virus en cultures in vitro de cellules embryonnaires. **En 1974**, Takahashi et ses 6 collaborateurs ont mis au point la première souche vaccinale atténuée par passages successifs du virus en cellules humaines à température non permissive, puis en cellules fibroblastiques de cobaye. Cette souche est utilisée depuis **1995** pour une vaccination généralisée aux Etats-Unis [4].

II. Rappel sur la peau et ses annexes

1. Rappel embryologique de la peau

La peau tire son origine de deux feuilletts différents : l'ectoderme et le mésoderme [5]. Les transformations successives et les interactions au cours de la vie intra utérine sont à l'origine de sa structure définitive qui comprend trois parties : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

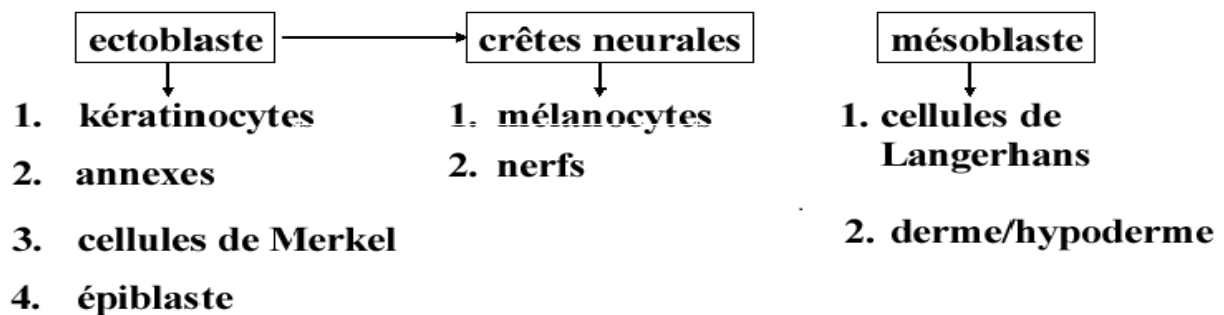


Figure 1 : Structures embryonnaires à l'origine de la peau [5]

Après la fécondation, la "morula" se forme, par division cellulaire, puis évolue rapidement en "blastula". Pendant la troisième phase dite "gastrula" se produit l'ébauche de trois feuilletts :

-L'ectoblaste, à l'origine des kératinocytes, des cellules de Meckel, des annexes et de l'épiblaste.

-Les crêtes neurales, d'où dérivent les mélanocytes et les nerfs.

- Et le mésoblaste, à l'origine des cellules de Langerhans, du derme et de l'hypoderme.

1.1. Epiderme

L'épiderme, de nature épithéliale, se forme à partir de l'ectoderme. A la 4^{ème} SA, l'embryon est délimité par l'épiblaste formé par une seule assise cellulaire, puis à la 7^{ème} SA le futur épiderme comporte deux assises cellulaires : les cellules de la couche superficielle,

aplaties, forment le périderme qui persistera jusqu'à la 23^{ème} SA et la jonction dermo-épidermique (JDE) sera plate [5].

A la 10^{ème} SA l'aspect ondulé de la JDE est dû au début à la formation des crêtes épidermiques et des papilles dermiques. A la 24^{ème} SA, la couche intermédiaire va s'épaissir pour atteindre 4 à 5 assises et le périderme est remplacé par la couche cornée.

1.1.1. Mélanocytes

Les mélanocytes ont pour précurseurs les mélanoblastes, cellules issues de la crête neurale. Ces cellules ont des précurseurs communs totipotents qui se différencient progressivement durant leur migration des crêtes neurales jusqu'à leurs territoires cibles [6].

Dès la 8^{ème} semaine de vie embryonnaire, les mélanoblastes vont pénétrer et proliférer dans le mésoderme sous épidermique puis coloniser l'épiderme et les follicules pileux. Ils vont alors rapidement se différencier en mélanocytes matures, avec apparition d'expansions cytoplasmiques appelées dendrites mélanocytaires, et entamer la synthèse des mélanines.

En empruntant des voies de migration identiques, des mélanoblastes vont aussi coloniser certaines structures oculaires (choroïde), auditives (organe vestibulaire) et nerveuses (leptoméninges).

1.1.2. Cellules de Langerhans et les cellules de Merkel

L'hématopoïèse fœtale est la source des cellules de Langerhans colonisant l'épiderme.

Les cellules de Merkel, qui dérivent des kératinocytes basaux, apparaissent à la 7^{ème} SA en même temps que la 3^{ème} couche de l'épiderme [5].

1.2. Derme et hypoderme

Ce sont des tissus conjonctifs avec tous leurs constituants habituels, richement vascularisés et innervés. Ils ont pour origine le mésoblaste intra-embryonnaire [5].

1.3. Annexes

Les premiers poils visibles sont ceux des sourcils, de la lèvre supérieure et du menton. Ailleurs ils apparaissent et contribuent à former le lanugo vers la 22^{ème} SA [5].

2. Rappel histologique de la peau et ses annexes

2.1. Peau

La peau est l'ensemble des cellules regroupées sous forme d'un tissu résistant et souple, constitué de plusieurs couches et recouvrant l'ensemble du corps. Elle est formée de deux parties distinctes : l'épiderme dont le principal rôle est la protection du corps, et le derme, seul à posséder des vaisseaux permettant aux nutriments de diffuser vers l'épiderme [7].

Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme ; seules les paumes et les plantes ont une peau épaisse ainsi définie [8].

Chez un adulte, la peau pèse entre 3,5 kilos et 4,5 kilos. Sa superficie totale peut aller jusqu'à 2 mètres carrés. Elle est extrêmement vascularisée et possède également en grand nombre des glandes sudoripares, des glandes sébacées et des récepteurs nerveux permettant les sensations tactiles et de la pression. Cette énorme couverture très souple et résistante permet de protéger l'organisme contre les agressions extérieures. L'épaisseur de la peau varie entre 1,5 et 4 mm suivant la région du corps considérée [7].

Au-dessous du derme se situe l'hypoderme, appelé également fascia superficiel. Il est constitué de tissu adipeux et de tissu conjonctif plus lâche que celui du derme.

Le derme a pour rôle de s'adapter aux mouvements des structures situées au-dessous de lui (muscles, tendons, aponévroses) mais également de protéger l'organisme des coups, grâce à sa constitution grasseuse. C'est à ce niveau que se situent les réserves de graisse de l'organisme, qui s'accumulent chez l'homme au niveau du ventre, et chez la femme au niveau des cuisses et des seins [7].

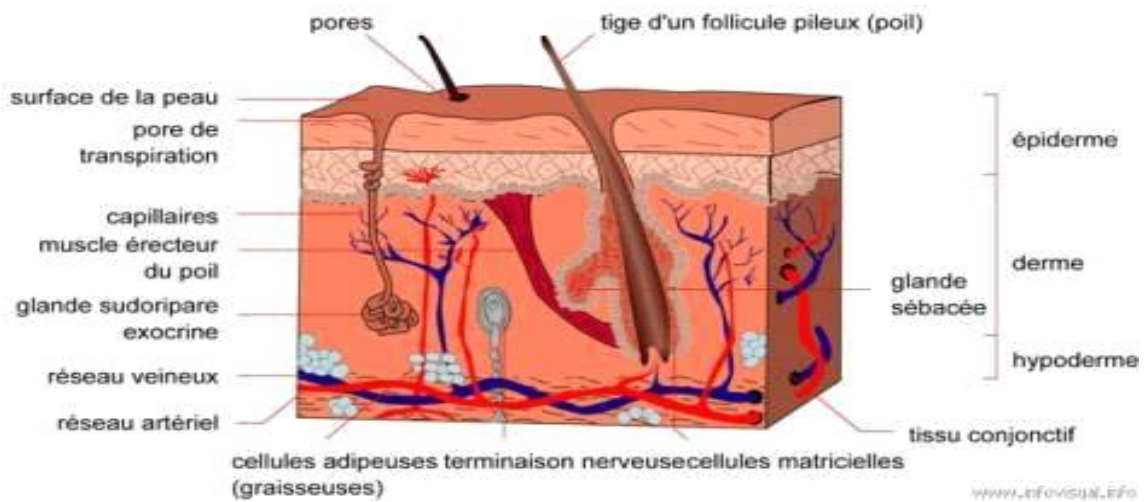


Figure 2 : Coupe schématique de la peau [9].

La peau est constituée de l'extérieur vers l'intérieur de 4 zones distinctes : l'épiderme, la JDE, le derme et l'hypoderme (**Figure 3**).

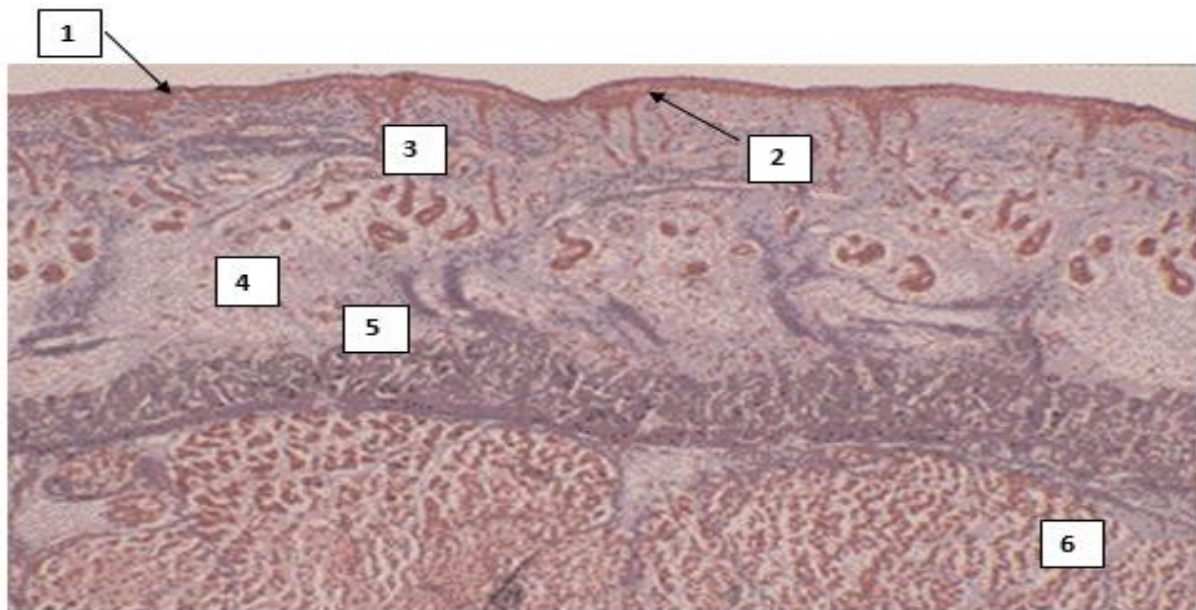


Figure 3 : Régions de la peau [8]

1 = Epiderme 2 = JDE 3 = Derme 4 = Hypoderme 5 = Aponévrose
 6 = Tissu musculaire

Peau fœtale (plante) à 22SG – trichrome

2.1.1. Epiderme

L'épiderme, couche la plus externe de la peau, est un épithélium de revêtement stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est principalement composé de kératinocytes mais contient également des mélanocytes, Cellules de Langerhans et cellules de Merkel [10].

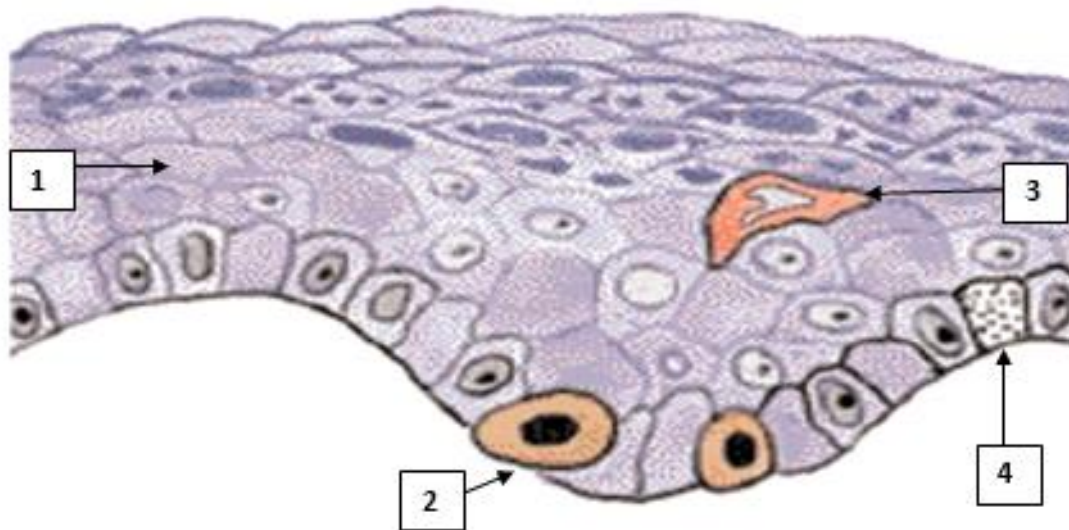


Figure 4 : Populations cellulaires de l'épiderme [8].

1 = Kératinocytes 2 = Mélanocytes 3 = Cellules immunocompétentes
4 = Cellules de Merkel

2.1.1.1. Kératinocytes

Les kératinocytes représentent 80% de la population cellulaire totale de l'épiderme et assurent trois grandes fonctions :

- La cohésion de l'épiderme en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux.
- La fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur.
- La protection contre les radiations lumineuses [8].

L'épiderme est constamment renouvelé tous les 25 à 40 jours. Il est généralement divisé

en quatre couches superposées de la profondeur vers la superficie (**Figure 7**) : la couche germinative (ou basale), la couche à épines (ou spineuse), la couche granuleuse et la couche cornée (compacte, puis desquamante). L'épaisseur des couches est variable suivant l'âge de l'individu et les régions du corps ; elle est maximum en peau épaisse, c'est-à-dire au niveau des paumes et des plantes. Cette stratification correspond aux changements de forme et d'aspects des kératinocytes lorsqu'ils migrent en se différenciant de la profondeur vers la superficie de l'épiderme [8].

En microscopie optique (MO) :

La couche basale est formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la JDE sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques, relativement claires, au cytoplasme et au noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la JDE [8].

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, tandis que leurs noyaux s'arrondissent et leurs cytoplasmes deviennent plus foncés ; la rétraction du cytoplasme due à des artéfacts de préparation en MO standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom **de couche spineuse**. Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

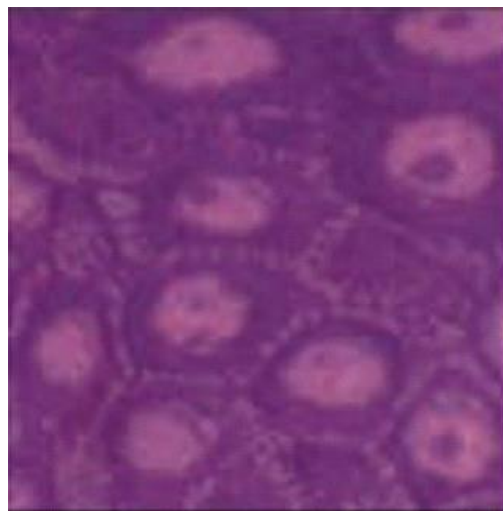


Figure 5 : Coupe semi-fine d'une peau épaisse montrant la couche spineuse avec épines - bleu de toluidine/safranine[8].

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'aplatissent, leur grand axe devient alors parallèle à la JDE. C'est l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit **la couche granuleuse** [8].



Figure 6 : Coupe semi-fine d'une peau épaisse montrant la couche granuleuse avec grains – Bleu de toluidine/safranine[8].

Finalement, les kératinocytes perdent brutalement leurs noyaux ; ils deviennent des cornéocytes, cellules à part entière qui constituent **la couche cornée**, compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, desquamante en superficie.

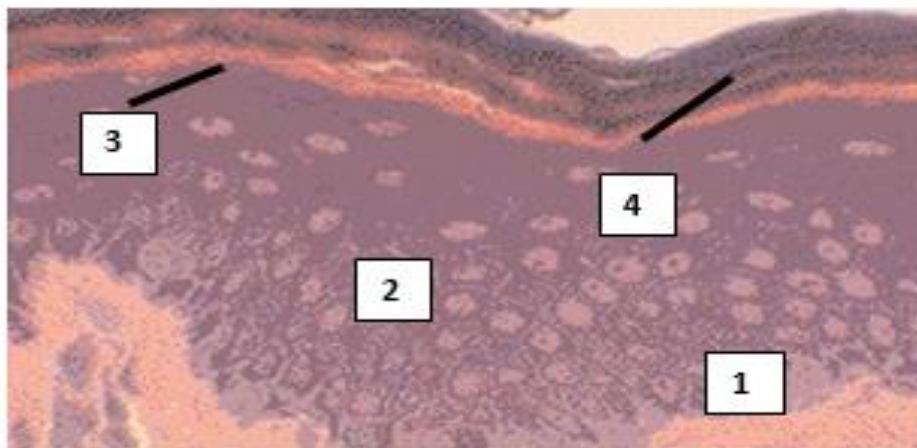


Figure 7 : Les 4 couches de l'épiderme [8].

1 = Couche basale 2 = Couche spinieuse 3 = Couche granuleuse 4 = Couche cornée

Peau épaisse - coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine

En microscopie électronique (ME) :

La ME révèle des marqueurs ultra structuraux cytoplasmiques et membranaires, caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau : les mélanosomes IV, les tonofilaments, les hémidesmosomes et les desmosomes et surtout dans la couche granuleuse les grains de kératohyaline, les kératinosomes et dans la couche cornée l'enveloppe cornée [8].

-Les mélanosomes de stade IV, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux, à partir des mélanocytes où ils ont été produits. Et disparaissent progressivement du cytoplasme des kératinocytes des couches supra-basales.

-Les tonofilaments sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. Ils sont peu denses dans la couche basale, plus denses dans la couche spinieuse et la couche granuleuse et disparaissent dans la couche cornée.

-Les hémidesmosomes et les desmosomes sont les systèmes de jonction sur lesquels s'accrochent les tonofilaments. Les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux. Les desmosomes deviennent des cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée.

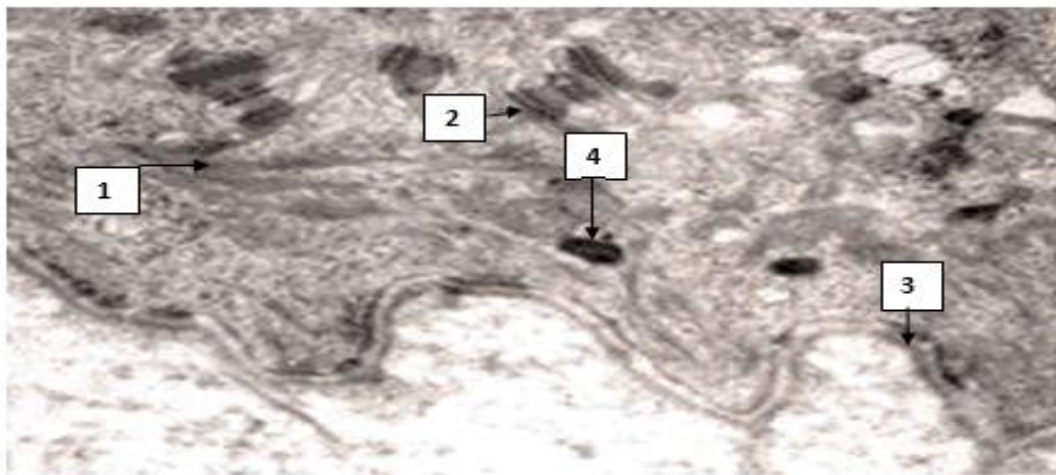


Figure 8 : Kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique[8].

1 = Tonofilaments 2 = Desmosomes 3 = Hemidesmosomes 4 = Melanosomes IV

Les grains de kératohyaline et les kératinosomes sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse. Ils disparaissent dans la couche cornée.

- Les grains de kératohyaline correspondant aux grains basophiles vus en MO.

- Les kératinosomes sont ovalaires, entourés d'une membrane et présentent une alternance de lamelles sombres et claires. Ils fusionnent avec la membrane cytoplasmique déversant alors leur contenu dans l'espace extracellulaire. Ainsi, les kératinosomes sont à l'origine du ciment entre les cornéocytes [8].

L'enveloppe cornée est caractéristique des cornéocytes. Elle apparaît alors que le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques disparaissent, sous forme d'un épaissement de 15 à 20 nm d'épaisseur à la face interne de la membrane cytoplasmique. Finalement, le cytoplasme des cornéocytes devient floconneux en même temps que se lyse le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes, ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.

2.1.2. Mélanocytes

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Elles sont principalement situées dans la couche basale. Leur fonction est la synthèse des mélanines (phéomélanines et eumélanines dans des organites spécialisés), et les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes [6].

Les mélanines ont à leur tour deux fonctions :

- Elles donnent à la peau sa pigmentation, les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs.

- Les eumélanines ont un rôle photoprotecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes. La répartition entre les phéomélanines et les eumélanines varie suivant les individus et conditionne leur phototype cutané.

Les eumélanines et les phéomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosinase en dihydroxyphénylalanine(dopa), puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Par la suite, les voies de synthèse divergent, impliquant soit les enzymes

tyrosinase-related protein (TRP) 1 et TRP2 dans l'eumélanogénèse, soit l'incorporation de dérivés soufrés pour la phaeomélanogénèse.

Sous l'effet des UV, la synthèse de mélanines augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. La production de mélanines constitue une réponse adaptative de l'organisme à des expositions prolongées au soleil. Ainsi, après stimulation par les rayons UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage, le mécanisme naturel de protection de la peau [6].

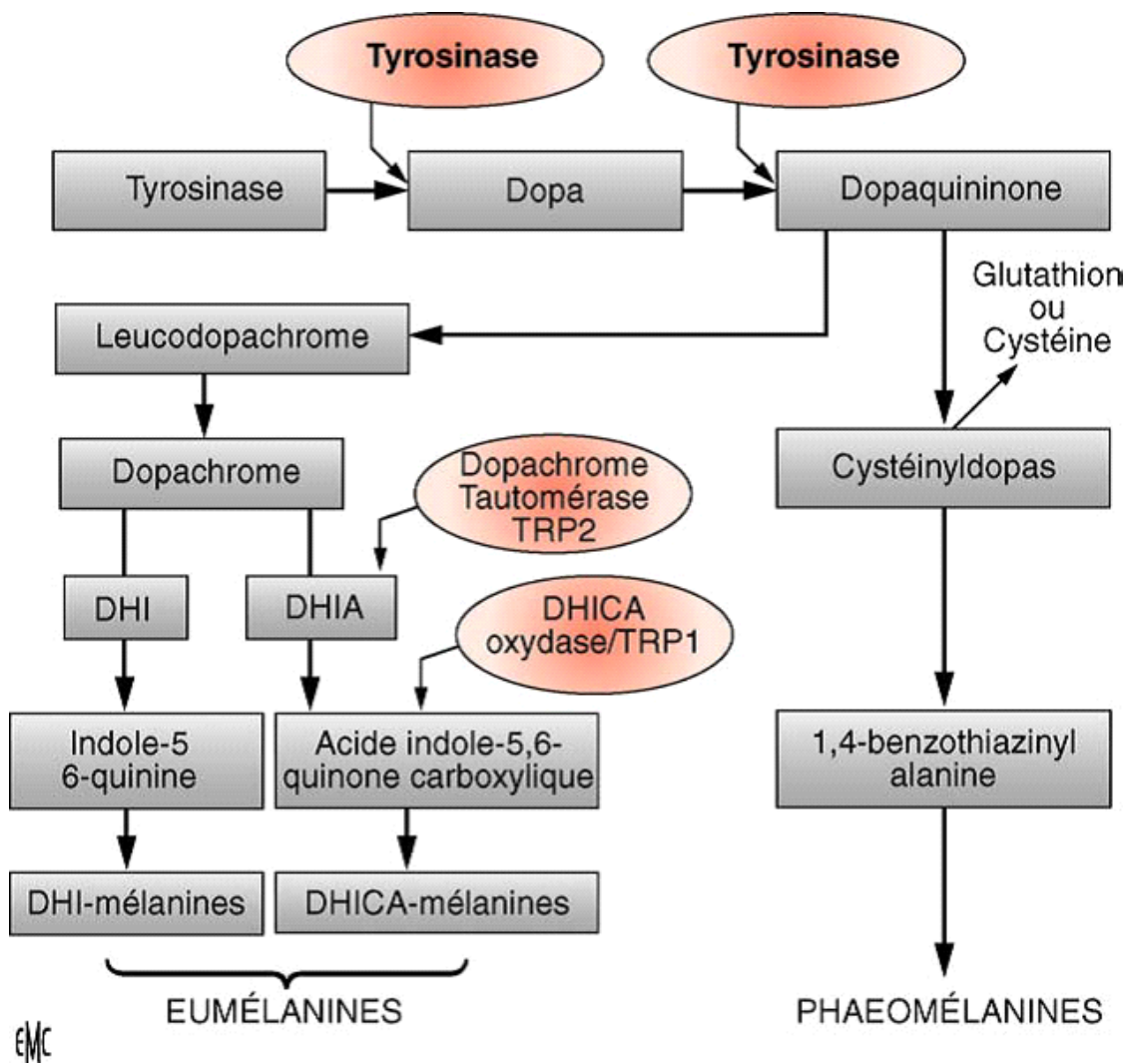


Figure 9 : Voie de synthèse des mélanines[6].

2.1.2.1. Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Ces cellules initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans activées quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T[8].

La ME permet de distinguer les cellules de Langerhans des mélanocytes, en mettant en évidence dans leur cytoplasme d'une part, l'absence de prémélanosomes et de mélanosomes et d'autre part, la présence de petits organites discoïdes pathognomoniques (granules de Birbeck).

En MO, Les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme. Après congélation et immunohistochimie des antigènes membranaires, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules dendritiques avec un corps cellulaire situé le plus souvent au niveau de la couche granuleuse et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux.

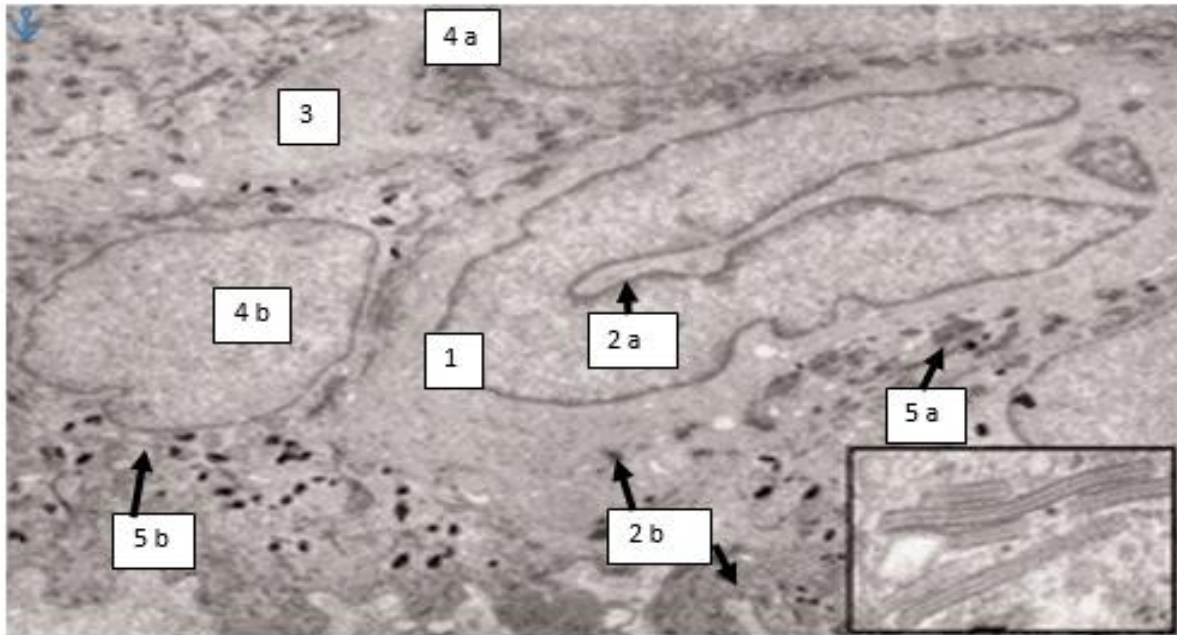


Figure 10 : Cellule de Langerhans en microscopie électronique[8].

1 = Noyau encoche de la cellule de Langerhans 2a, 2b et encart = Granules de Birbeck
 3 = Prolongement de la cellule de Langerhans 4a et 4b = Noyaux des keratinocytes
 avoisinants 5a et 5b = Melanosomes IV dans les keratinocytes

2.1.2.2. Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, qui ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées [8].

Elles sont Situées, de façon dispersée, dans la couche germinative, entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse libre et caractérisées en ME par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses vésicules à centre dense entouré d'un halo clair.

2.1.3. Derme

Le derme est constitué de tissu conjonctif comportant de fibres conjonctives et d'éléments cellulaires (fibroblastes, fibrocytes) et du collagène [7].

Il comporte deux régions :

- La zone superficielle entre les crêtes épidermiques ou "derme papillaire" formée de tissu conjonctif lâche renferme des fibres collagènes, des anses capillaires terminales et des terminaisons nerveuses.

- La zone plus profonde ou "derme réticulaire" est formée d'un tissu conjonctif dense. Et contient en plus des fibres de collagène et des fibres élastiques, de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés et les canaux excréteurs des glandes sudorales [8].

2.1.4. JDE

La JDE est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale de l'épiderme et le derme. Elle est visible à la coloration au PAS car elle est riche en polysaccharides.

-En MO, elle apparaît comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0.5 à 1 micro mètre d'épaisseur, ou alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites crêtes épidermique et les saillies du derme dans l'épiderme dites papilles dermiques. Elle se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanés, follicules pilosébacés et glandes sudoripares [8].

-En ME la structure de la JDE est plus complexe. Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend :

-La membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme.

-La lamina lucida, claire aux électrons, de 20 à 40 nm d'épaisseur.

- La lamina densa, dense aux électrons, d'épaisseur variable avec l'âge (30 à 60nm).

En plus de cette ultra structure basique similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente des complexes d'ancrage au niveau des kératinocytes basaux de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la lamina densa, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermiques.

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait au niveau de la JDE des constituants spécifiques, différents des constituants des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermoépidermique. A savoir :

- l'antigène BP230 au niveau de la plaque d'ancrage des tonofilaments des hémidesmosomes.

- Pintégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène BP180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes.

- La laminine V et laminine VI au niveau des filaments d'ancrage.

- Le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.

2.1.5. Hypoderme

L'hypoderme est appelé également fascia superficiel. Il est constitué de tissu adipeux et de **tissu conjonctif** plus lâche que celui du derme [7].

L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires, mais aussi les régions du corps et le sexe : chez l'homme, il se situe préférentiellement en position abdominale, alors que chez la femme, il est prédominant sous la ceinture, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses ou de la partie basse de l'abdomen [8].

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

2.2. Annexes de la peau

La peau renferme diverses formations dites annexes qui dérivent de l'épiderme (**Figure 11**): Les glandes cutanées (glandes sudoripares eccrines et apocrines et glandes sébacées) ainsi que les phanères (poils et ongles) [11].

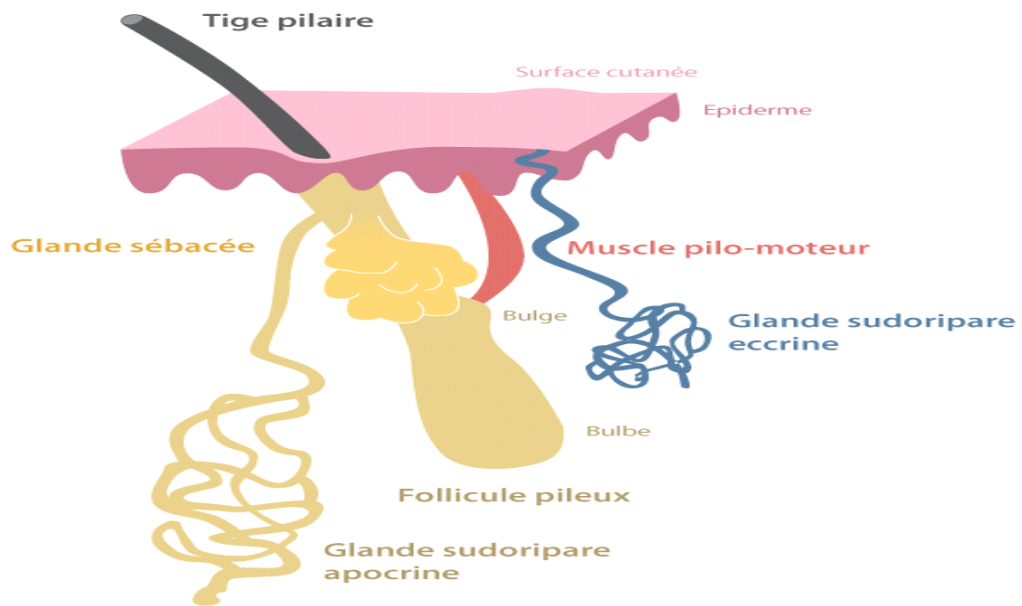


Figure 11 : Schéma des annexes cutanées[8].

2.2.1. Glandes cutanées

2.2.1.1. Glandes sébacées

Les glandes sébacées sont annexées aux poils constituant ainsi le follicule pilosébacé. Elles sont présentes sur toute la surface du corps à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. Ce sont des glandes exocrines holocrines; leur sécrétions holocrine huileuse est appelée sébum. Il est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé. La production de sébum débute à la puberté sous l'action des androgènes empêchant ainsi les poils de devenir secs et cassants et prévenant l'évaporation de l'eau à la surface de l'épiderme [11].

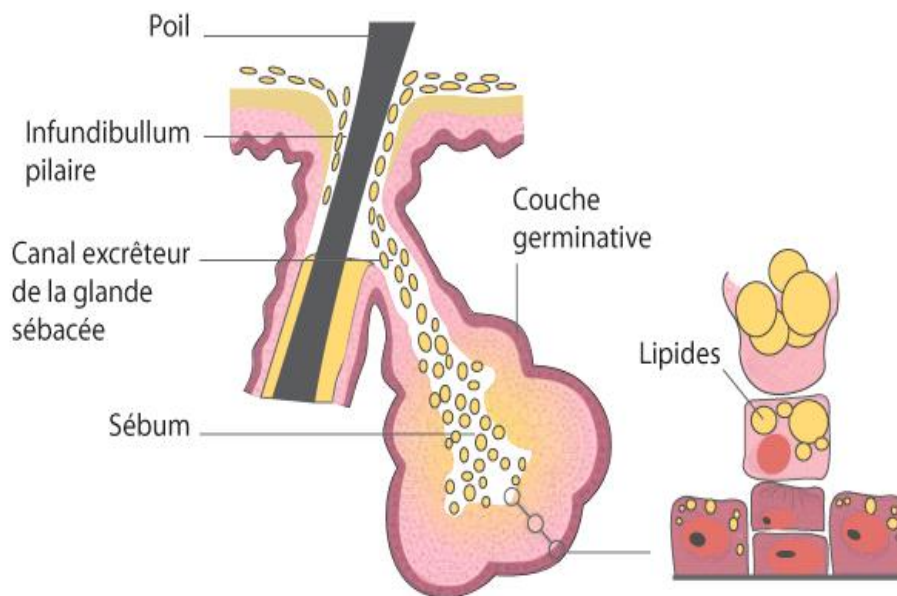


Figure 12 : Schéma montrant la structure d'une glande sébacée[12].

2.2.1.2. Glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés dans certaines régions de l'organisme, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis inter-fessiers. Elles ont une sécrétion opaque grasse et alcaline. La sécrétion est de type apocrine avec un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilosébacé en aval de la glande sébacée[11].

2.2.1.3. Glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau. Elles sont nombreuses, en moyenne 2 à 5 milliards chez l'homme et élaborent un liquide aqueux, incolore que l'on appelle la sueur. Ce sont des glandes exocrines avec un canal excréteur directement abouché à l'extérieur [11].

2.2.2. Phanères

2.2.2.1. Poil

Le poil, produit par le follicule pileux, est constitué de cellules fortement kératinisées. Chaque poil se compose d'une moelle centrale, d'un cortex et d'une cuticule externe. Il comprend aussi une racine et une tige [11].

Le follicule pileux est formé d'une gaine de tissu épithélial renfermant la matrice et d'une gaine de tissu conjonctif, dérivée du derme. Le follicule pileux est abondamment vascularisé et riche en neurofibres.

Le poil présente un cycle pileux constitué de 3 phases :

-La phase anagène, phase de croissance où le follicule est profond. Cette phase dure de 2 à 3 ans chez l'homme et de 6 à 8 ans chez la femme. Durant cette période, le poil s'allonge de 0,2 à 0,5 millimètre par jour

-La phase catagène est courte, 3 semaines en moyenne. La partie profonde du follicule pileux se résorbe

-La phase télogène dure 3 à 6 mois. Le poil est au repos, puis un nouveau follicule anagène se reforme et le poil télogène tombe définitivement.

2.2.2.2. Ongles

L'ongle est constitué de 2 parties :

- Une partie visible : le corps de l'ongle
- Une partie cachée sous un repli cutané : la racine.

La lunule est la partie blanchâtre du corps de l'ongle située au voisinage de la racine. La peau qui recouvre la racine de l'ongle est appelée bourrelet unguéal et son extrémité libre très kératinisée est appelée cuticule. L'hyponychium est la région située sous le bord libre de l'ongle. Elle est constituée essentiellement de kératine.

L'ongle comporte aussi des mélanocytes et des cellules de Langerhans ainsi que du soufre, du calcium et de l'eau [11].

3. Vascularisation, innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes

3.1. Vascularisation cutanée

L'épiderme n'est pas vascularisé. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen, puis petit calibre, de capillaires et de veinules [8].

3.1.1. Le réseau artériel

À la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles dites "artérioles en candélabre" abandonnant des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire. De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques [8].

3.1.2. Réseaux veineux et lymphatique

Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux.

3.1.3. Anastomoses artério-veineuses

Ces anastomoses jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation et se trouvent au niveau du lit des ongles et des régions palmoplantaires.

3.2. Innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes

Le derme et l'hypoderme sont richement innervés d'une part, par les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques, et d'autre part par les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité. A savoir :

- Les terminaisons nerveuses libres,
- Les terminaisons nerveuses des complexes de Merkel,
- Les terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini [8].

3.2.1. Terminaisons nerveuses libres

Les fibres nerveuses, nées du plexus sous-épidermique, perdent leurs cellules de Schwann et pénètrent dans l'épiderme. Après avoir traversé la couche basale et la couche spinieuse, les terminaisons libres s'épuisent dans la couche granuleuse.

Les terminaisons libres comprennent les mécanorécepteurs C, les thermorécepteurs et les nocirécepteurs:

- les mécanorécepteurs C sont situés dans la peau avec poils. Ce sont des récepteurs à la pression peu sensible à l'étirement,
- les thermorécepteurs sont répartis sur toute la peau,
- les nocirécepteurs sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 43° ou inférieures à 20° et aux algogènes (bradykinine) [8].

3.2.2. Formations corpusculaires non encapsulées

Elles incluent les complexes de Merkel et les disques de Pinkus :

- Les complexes de Merkel comprennent les cellules de Merkel de la couche basale de l'épiderme et de la gaine épithéliale externe du poil et les fibres nerveuses qui sont à leur contact.

– Les disques de Pinkus sont de petites élevures épidermiques, caractérisées morphologiquement par un épiderme très épaissi, une JDE très contournée, la présence de très nombreux corpuscules de Merkel dans la couche basale de l'épiderme et d'abondants vaisseaux sanguins dans le derme sous-jacent [8].

3.2.3. Formations corpusculaires encapsulées

-Corpuscules de Meissner : Siègent au niveau des papilles dermiques, en peau épaisse sans poil. Ce sont des mécanorécepteurs responsables de la **sensibilité épicritique**.

-Corpuscules de Vater-Pacini et corpuscules de Krause : Situés dans le derme de la peau épaisse glabre et en peau fine. Ce sont des mécanorécepteurs impliqués dans la perception des vibrations. Les corpuscules de Krause peuvent être considérés comme des petits récepteurs de Pacini.

-Corpuscules de Ruffini : Situés dans le derme de la peau épaisse glabre et de la peau fine avec poils. Ils sont impliqués dans la perception de la pression et de l'étirement [8].

III. Caractère virologique du virus du Zona

1. Taxonomie

Le VZV est un virus qui appartient à la famille des *Herpesviridae* ; famille comportant près de 120 *herpèsvirus*. Ces derniers possèdent une structure commune composée d'une enveloppe, d'une capsidie icosaédrique à 162 capsomères, d'un acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire, d'un tégment ainsi que la capacité, au cours de leur cycle de réplication, d'établir la latence [4].

Les 8 *herpesvirus* strictement humains sont répartis en 3 sous-familles (*Alphaherpesvirinae*, *Bêtaherpesvirinae*, et *Gammaherpesvirinae*) en fonction de la taille, de la structure de leurs virions, de leur tropisme cellulaire et de la durée de leur cycle lytique [13].

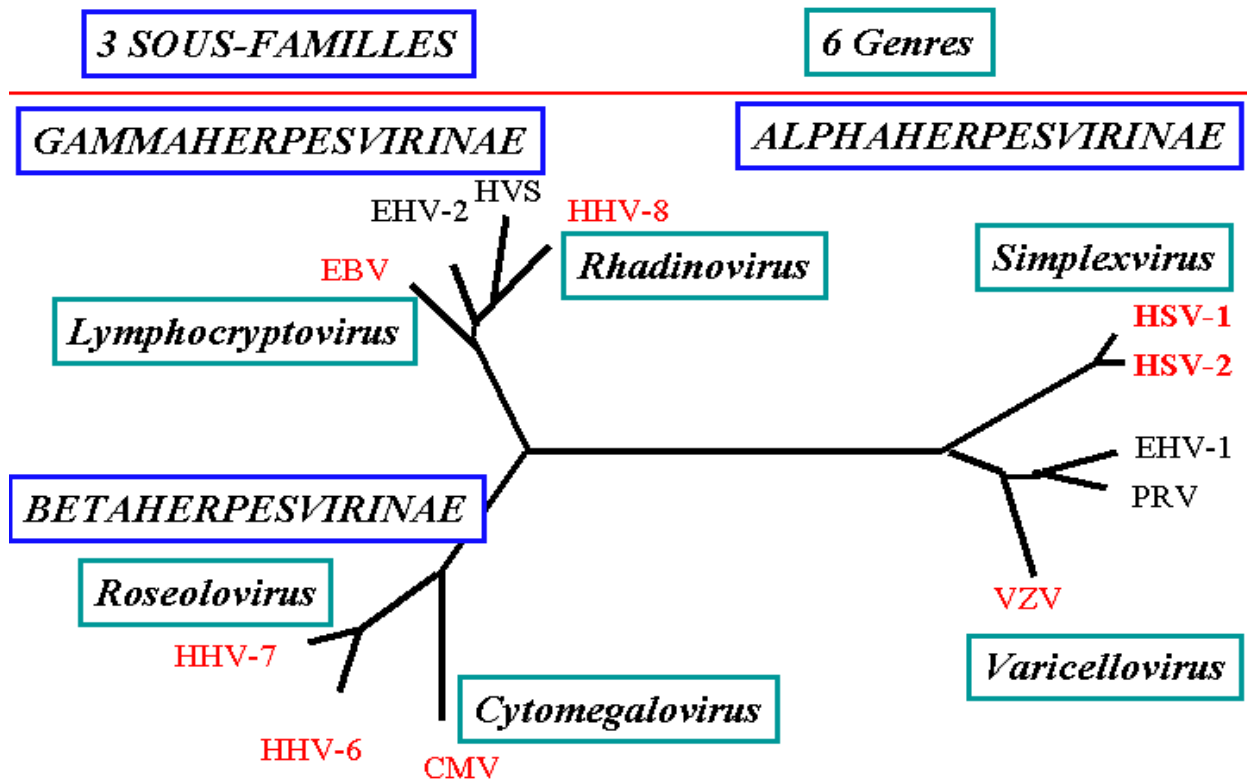


Figure 13 : Schéma montrant la classification des *Herpès virus* humains[4].

Les *Alphaherpesvirinae* se caractérisent par un large spectre d'hôte et leur aptitude à se multiplier rapidement dans la cellule hôte et à la détruire. Ils établissent la latence, principalement dans les ganglions sensoriels, pouvant alors se réactiver à de nombreuses occasions. Ils comprennent le genre Herpès simplex virus (*HSV*) avec 2 espèces humaines : *Herpès simplex 1 (HSV1)* et *Herpès simplex 2 (HSV2)* ainsi que le genre *Varicellovirus* avec une seule espèce humaine *VZV* [14].

Les *Bêtaherpesvirinae* se caractérisent par un spectre d'hôte étroit et un cycle répliatif plus long. Chez l'homme, figure le genre cytomégalovirus (*CMV*) et le genre *Roseolovirus* avec 2 espèces humaines (*HHV6* et *HHV7*). Les sites de latence du *CMV* sont les glandes salivaires, les cellules rénales, les progéniteurs CD34+ de la moelle osseuse et les cellules de la lignée monocyttaire.

Enfin, les *Gammaherpesvirinae* incluent : les *Lymphocryptovirus* ; *Epstein Barr virus* (*EBV*) et les *Rhadinovirus* (*HHV8*). Les virus de cette sous-famille se situent majoritairement dans les tissus lymphoïdes et possèdent également un pouvoir oncogénique [14].

2. Structure

La structure du *VZV* sous M'est comparable à celle des autres virus de la famille des *Herpesviridea*. Il s'agit d'un virus, d'une taille d'environ 200 nm de diamètre en moyenne [1], constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire entourée d'une capsidie icosaédrique et d'une enveloppe faite d'une double couche lipidique où sont ancrées des glycoprotéines. Entre la nucléocapsidie et l'enveloppe se trouve une structure amorphe et fibreuse, le tégument, comportant des protéines virales exprimées au cours du cycle de réplication du *VZV*.

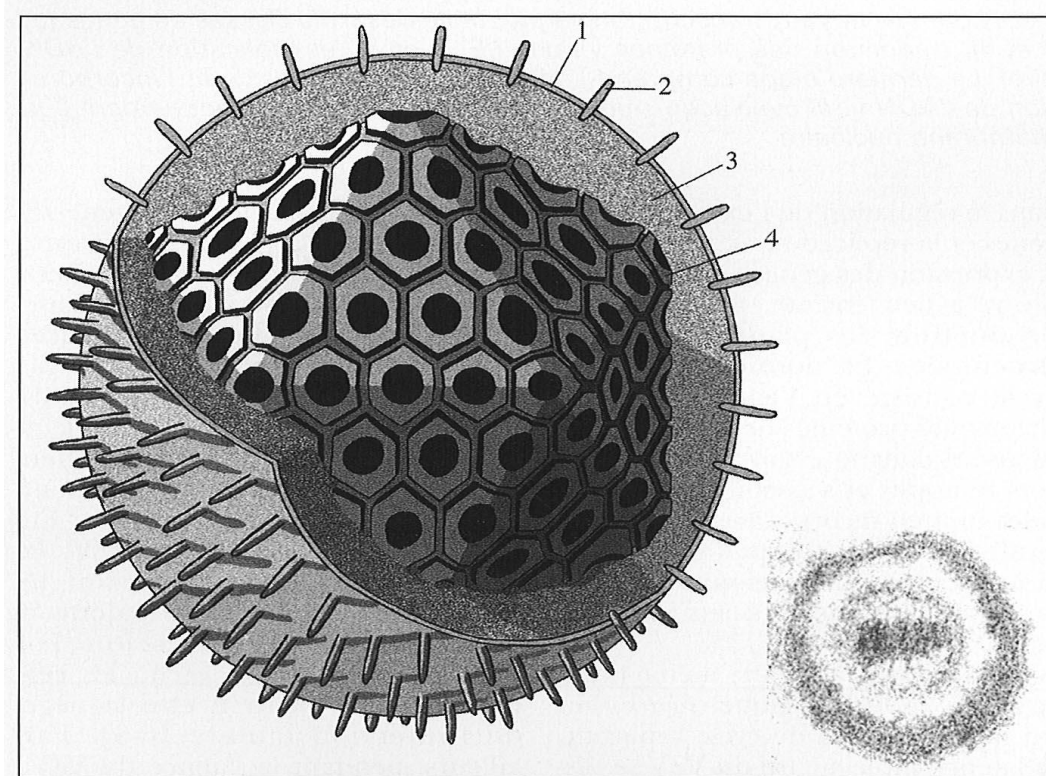


Figure 14 : *VZV* en microscopie électronique [15].

1 : Enveloppe lipidique 2 : Glycoprotéines 3 : Tégument protéique 4 : Capsidie

2.1. Capside

Le noyau est entouré par une capsidie icosaédrique de 100-110 nm de diamètre. Cette dernière est constituée par l'assemblage de 150 capsomères hexagonaux et 15 capsomères pentagonaux. Chaque capsomère étant entouré par 6 voisins, à l'exception de ceux de forme pentagonale qui n'en ont que 5. Ces 162 protéines sont de forme allongée et percées dans leurs centres. Cette capsidie renferme le matériel génétique du virus, constitué d'un ADN double-brin linéaire arrangé en anneau dans la nucléocapsidie [15].

La capsidie est formée de protéines encodées par les ORF (Open Reading Frames, cadres de lecture ouverts) 20, 23, 33, 33.5, 40 et 41[13].

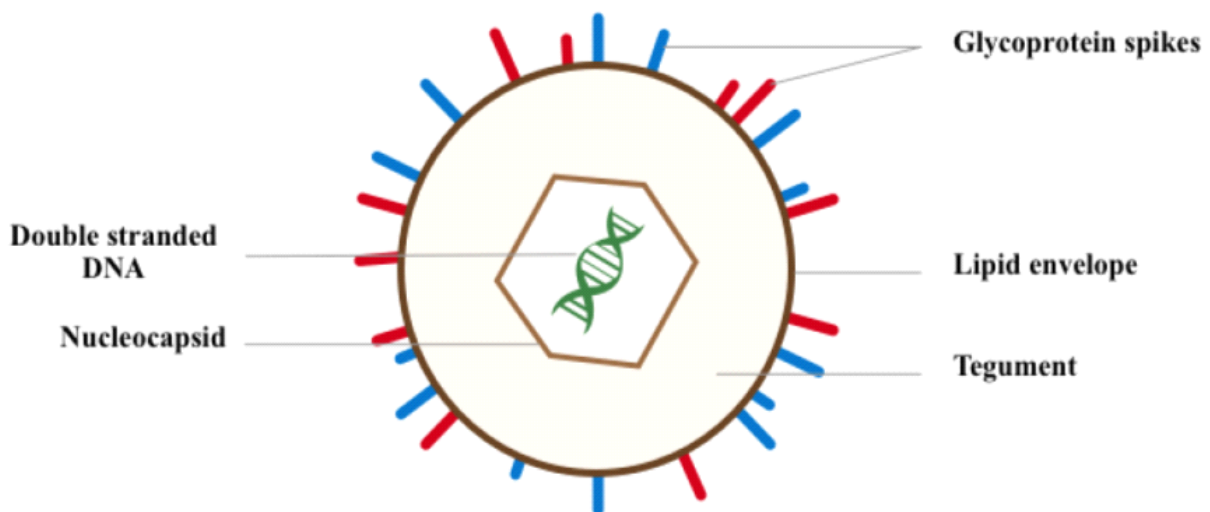


Figure 15 : Architecture du VZV [16].

2.2. Génome

Le génome viral est un ADN bicaténaire linéaire, de poids moléculaire de 125 000 paires de bases, complètement séquencé par Davison et Scott en **1986**, avec un taux de GC de 46% [15]. La molécule d'ADN est constituée de deux régions de codage uniques, UL (unique long de 108,8 kb) et US (unique court de 5,2 kb) ; chacune est encadrée par deux régions répétées interne et terminale d'une longueur de 88 paires de bases pour UL (TRL –IRL) et 7.3

kb pour US (TRS –IRS). Il existe deux isomères majoritaires, US étant inversée alors que UL ne change pas d'orientation, mais dans 5% des cas UL est inversée alors que US ne change pas d'orientation. Ceci suggère que le génome peut se circulariser.

Il est constitué de 125 000 paires de bases au sein desquelles les auteurs ont dénombré 71 cadres de lecture ouverts, dont trois présents en double copie (ORF 62/71, 63/70 et 64/69) distribués sur les deux brins de génome [13].

Le génome du VZV semble être le plus stable, Il est estimé 10 à 40 fois plus stable que celui de HSV et du CMV respectivement. Seules des différences mineures, qui ne semblent pas altérer ses propriétés ou son antigénicité, ont été mises en évidence permettant de définir essentiellement quatre génotypes géographiques : Le génotype A en Afrique et en Asie, Les génotypes B et C en Amérique du Nord et en Europe, et le génotype J au Japon et en Corée du Sud [16]. Cette stabilité pourrait être mise en relation avec les propriétés biologiques du virus : hautement infectieux, il infecte de larges populations naïves et y établit une infection latente au cours de laquelle des réactivations subcliniques, probablement moins fréquentes que dans le cas d'autres *alphaherpèsvirus*, sont observées.

Le nombre relativement limité de cycles de réplication virale au cours de la vie d'un individu pourrait donc restreindre les chances d'introduire des mutations dans le génome viral et expliquer sa relative stabilité.



Figure 16 : Organisation générale du génome VZV [13].

La ligne A représente le génome composé de segments uniques longs et courts encadrés par les régions répétitives internes et externes.

Les lignes B, C, D, E et F illustrent les protéines issues de ce génome.

2.3. Tégument

Le tégument est situé entre la capsidie et l'enveloppe virale. Il s'agit d'une structure amorphe et fibreuse [16] riche en protéines ; libérées dans la cellule infectée pour amorcer le cycle infectieux.

Les protéines IE4, IE62, IE63, ORF9p, ORF10p codées respectivement par les ORF 9, 10, 62/71, 63/70 et 4 ainsi que les protéines kinases codées par les ORF47 et ORF66 ont été identifiées dans le tégument [13].

2.4. Enveloppe virale ou péplos

L'enveloppe ou péplos est une bicouche lipidique dérivés des membranes des cellules infectées hérissée de spicules glycoprotéiques appelées glycoprotéines virales : ORF9A, gB, gC, gE, gH, gI, gK et gL). Celles-ci permettent une liaison aux récepteurs situés sur la membrane des cellules cibles, favorisant la pénétration intracellulaire du virus et le déclenchement du cycle de réplication virale. Elles ont aussi un rôle dans la réaction immunitaire [13].

En conséquence, l'enveloppe prend naissance au cours de la traversée des membranes cellulaires. La grande fragilité du VZV provient donc de son péplos.

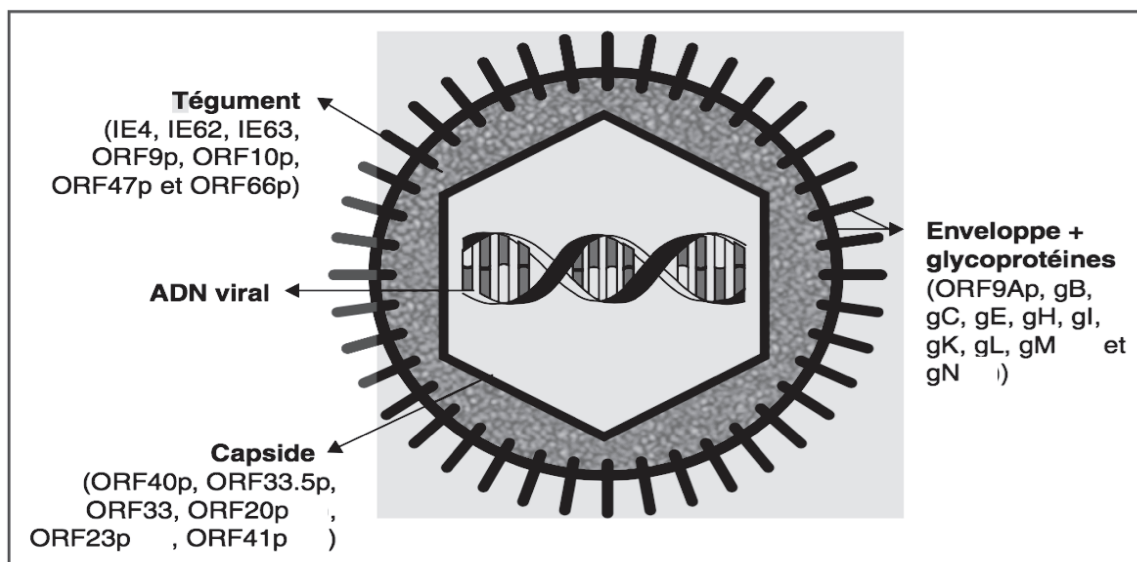


Figure 17 : Représentation schématique du VZV et de ses protéines[13].

3. Protéines virales

Le génome du VZV est constitué d'au moins 69 gènes codant pour des déterminants protéiques antigéniques [17]; Certaines de ces glycoprotéines jouent un rôle dans la pénétration et l'entrée dans la cellule (glycoprotéine H : gH) et/ou sont essentielles dans la réplication du VZV glycoprotéine E : gE)[18]. Certaines autres protéines virales ont un rôle plus fonctionnel que structurel, telle les deux enzymes spécifiques du VZV la thymidine-kinase (TK) et l'ADN-polymerase virale.

Le gène 36 codant pour la TK est situé au milieu du segment UL (position 64807-65829). La TK, d'un poids moléculaire de 35kDa, phosphoryle la thymidine et les nucléosides et comporte deux sites fonctionnels, le site de liaison à l'ATP et le site de liaison au nucléoside.

Le gène 28 codant pour l'ADN-polymérase est situé au milieu du segment UL (position 50636-47055). L'ADN-polymérase du VZV, d'un poids moléculaire de 130kDa, est sensible à l'acide phosphonoformique et est très instable. Comme les autres ADN-polymérases des *Herpesviridae*, elle est constituée de deux sous-unités, une grande et une petite aussi appelée protéine accessoire, nécessaire à l'activité maximale de polymérisation de l'ADN en augmentant la capacité de la polymérase à progresser le long de la matrice [17].

Tableau I : Gènes du virus du VZV[13].

Gènes	Fonction
ORF1	Protéine membranaire
ORF2	Phosphoprotéine membranaire
ORF4	Transactivateur
ORF5	gK
ORF6	Hélicase primase
ORF8	dUTPase
ORF9	Protéine du tégument, participant à l'assemblage
ORF9A	Protéine de l'enveloppe
ORF10	Transactivateur
ORF13	Thymidylate synthétase
ORF14	gC
ORF16	Facteur de la polymérase virale
ORF18	Petite sous-unité de la ribonucléotide réductase
ORF19	Grande sous-unité de la ribonucléotide réductase
ORF28	ADN polymérase
ORF29	Protéine liant l'ADN simple brin
ORF31	gB
ORF32	Rôle inconnu, substrat de la kinase de l'ORF47
ORF33	Protéase
ORF33.5	Protéine d'assemblage
ORF36	Thymidine kinase
ORF37	gH
ORF40	Protéine majeure de la nucléocapside
ORF47	Protéine kinase
ORF51	OBP (<i>origin-binding protein</i>)
ORF52	Hélicase/primase
ORF55	Hélicase
ORF59	ADN uracile glycosylase
ORF60	gL
ORF61	Transactivateur, transrépresseur
ORF62 et 71	Transactivateur
ORF63 et 70	Protéine régulatrice
ORF66	Protéine kinase
ORF67	gI
ORF68	gE

4. Facteurs de virulence

Les facteurs de virulence représentent les fonctions qui permettent à ces virus de générer une maladie.

4.1. Virulence associée à la multiplication virale : au site d'entrée

Le VZV est épithéliotrope et responsable de diverses pathologies associées à la multiplication périphérique initiale. Les fonctions virales permettant le tropisme, l'entrée, le cycle lytique et la propagation au niveau muco-cutané sont des facteurs de virulence [18].

4.1.1. Tropisme

Les glycoprotéines d'enveloppe virales jouent un rôle important dans le début de l'infection des cellules. Elles déterminent le spectre de tissus infectés par le VZV chez l'hôte, c'est-à-dire le tropisme. L'expression de la glycoprotéine C est essentielle pour la réplication du VZV à hauteur de la peau. Les protéines kinases du VZV encodées par les ORF47 et 66 contribuent, quant à elles, au tropisme cutané et des lymphocytes T.

Une équipe a démontré aussi l'importance de la glycoprotéine I.

4.1.2. Entrée

L'attachement du virus à la surface cellulaire, met en jeu des interactions entre les glycoprotéines B et C et des récepteurs cellulaires.

4.1.3. Propagation au site d'entrée

Le complexe hétérodimérique constitué des glycoprotéines E et I possède plusieurs propriétés responsables de la virulence du VZV. L'extrémité carboxy-terminale de gE permet l'adressage des virus vers les jonctions serrées qui semblent être l'endroit de prédilection où se produit la propagation de cellule à cellule.

4.2. Echappement à la réponse immune

La coexistence des VZV et d'hôtes immunocompétents a fait émerger des mécanismes viraux d'échappement à la réponse immunitaire qui permettent aux premiers de contrer les défenses de l'hôte infecté.

4.2.1. Echappement au système immunitaire non spécifique

Le VZV adopte une tactique d'échappement au système immunitaire non spécifique grâce à l'interaction de la glycoprotéine C avec le système du complément, en se fixant sur son enzyme clé.

La glycoprotéine G possède également une activité de liaison à de nombreuses chimiokines, empêchant de la sorte l'interaction de ces dernières avec leurs récepteurs.

4.2.2. Échappement au système immunitaire spécifique

Le complexe gE-gI peut servir de récepteur à la fraction des anticorps (Ac) circulants. Cela permet au virus de détourner les opsonines qui sont dirigées contre lui en les utilisant comme bouclier [19].

5. Pouvoir oncogène

Les données rapportant des infections de VZV aux tumeurs malignes humaines sont rares, et basées sur quelques études de transformation des cellules de rongeur et la transformation biochimique des cellules des mammifères. En **1980**, Gelb et al. ont rapporté sur la transformation oncogène des cellules primaires d'embryon de hamster après infection avec VZV. L'inoculation de ces cellules dans les hamsters innés a eu comme conséquence des fibrosarcomes agressivement croissants. Ces hamsters ont développé des anticorps aux antigènes de VZV [20]. En **1984**, Gelb et Dohner déclarent que la transformation des cellules par VZV est un événement très rare, les cellules transformées des hamsters n'ont pas maintenu l'ADN de VZV. En **1981**, Yamanishi et autres ont rapporté qu'après une infection des souris Ltk- (manquant l'enzyme d'expression de la thymidine kinase) par le VZV, ils expriment la thymidine kinase. Les cellules transformées ont montré presque le même taux de croissance que les cellules parentales de Ltk-. Généralement, les publications disponibles ne fournissent actuellement aucune preuve du rôle de l'infection de VZV dans la causalité du cancer humain.

6. Propriétés physico-chimiques

La particule de VZV est excessivement labile et peut survivre à l'extérieur de l'hôte pendant de courtes périodes, dans des sécrétions, des aérosols ou sur des surfaces inertes et de plus longue durée dans les croûtes. Les dissolvants organiques ou la trypsine dégradent l'enveloppe lipidique et par conséquent le virus perd son pouvoir infectieux. Cet effet est caractéristique pour les virus enveloppés.

La dégradation du virus peut être réalisée par beaucoup d'autres traitements physiques et chimiques, y compris :

- Les protéases, les détergents et les désinfectants : Hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif (eau de javel reconstituée diluée au 1/5ème), éthanol à 70%, glutaraldéhyde à 2%, formaldéhyde.

- Le chauffage à une température de 60°C. Une température plus basse que 60°C mène également à une inactivation complète mais plus lente. Le virus, séparé de la cellule hôte, est plus sensible aux hautes températures. Un refroidissement au-dessous de -10°C provoque une inactivation du virus. Le stockage des virions est possible avec les températures de -65 à -70°C. En outre, le VZV, associé aux cellules hôtes, est sensible aux pH au-dessous de 6,2 et au-dessus de 7,8. L'influence du pH sur les virus, sans cellules hôtes, n'a pas été encore prouvée.

- Le traitement ultrasonique a pour effet la rupture de la particule virale, mais paradoxalement, cette méthode est employée pour séparer le virus de la cellule hôte. Pour éviter la rupture du virus associé aux cellules, les impulsions ultrasoniques ne devraient pas durer plus que 15-30 secondes. Les impulsions de 2 minutes mènent à une perte du pouvoir pathogène de 80 -90%. Le VZV prélevé des fluides vésiculaires est plus stable. La réduction d'activité s'élève approximativement à 75% par le même traitement ultrasonique[21].

7. Réplication virale

Le cycle répliatif du VZV comprend de nombreuses phases successives [22]:

-L'adsorption de la particule sur la membrane de la cellule cible par interaction entre certaines glycoprotéines du virus et les récepteurs du mannose 6-phosphate ou du sulfate d'héparine.

- La pénétration de la capsid et du tégment.

-La décapsidation et la migration de l'ADN dans le noyau.

-La transcription séquentielle des trois classes de gènes (α , β et γ)

-La traduction des protéines virales (IE, E et L), et la réplication de l'ADN viral.

-La dernière étape comprend l'assemblage de la capsid et l'incorporation de l'ADN viral avec acquisition de l'enveloppe par bourgeonnement à la membrane nucléaire.

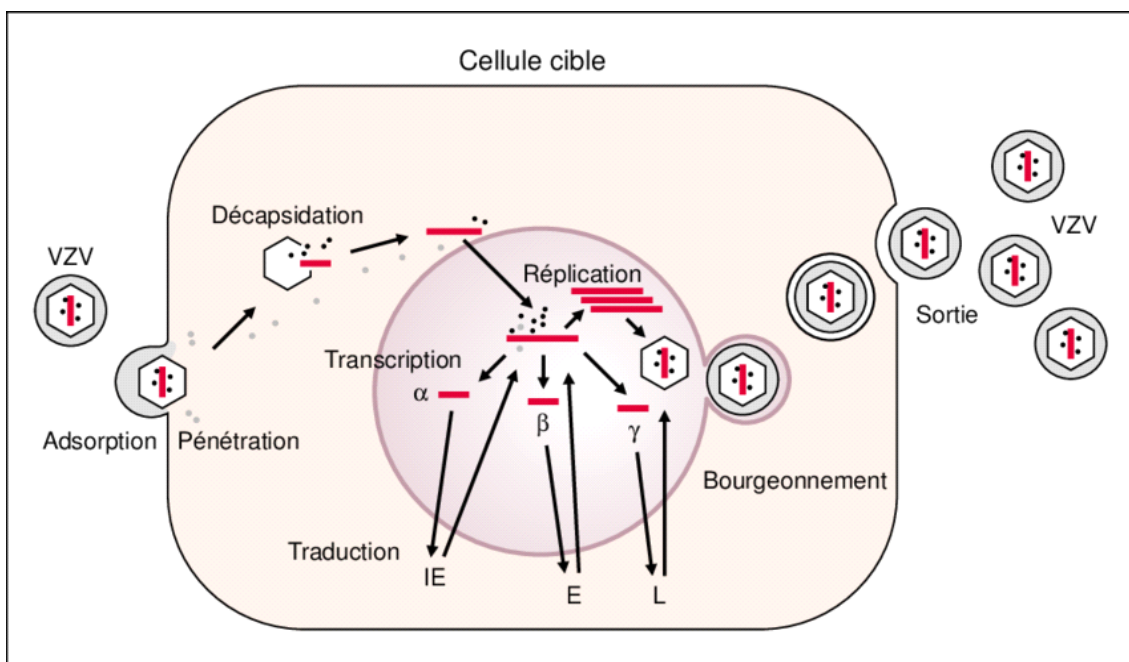


Figure 18 : Cycle répliatif du VZV[22].

7.1. Adsorption, pénétration et décapsidation du virus

7.1.1. Adsorption

La rencontre du virus et de la surface de la cellule cible déclenche le début du cycle répliatif. L'adsorption du virus à la cellule survient alors, suite à la reconnaissance des récepteurs cellulaires, par des glycoprotéines de l'enveloppe virale.

La liaison du virus à une protéoglycane de type héparane-sulfate permettrait l'adhésion du virion alors que le récepteur aux groupements Mannose 6 phosphate présents à la surface de l'enveloppe virale semblerait impliqué dans la pénétration du virus dans la cellule cible [22].

7.1.2. Pénétration et décapsidation

La capsid et les protéines du tégument pénètrent dans la cellule et migrent dans le cytoplasme. La détégumentation se produit dans ce dernier lors du transport du virion jusqu'au noyau, dans lequel l'ADN pénètre par l'intermédiaire des nucléopores et où les gènes viraux sont transcrits séquentiellement [22].

7.2. Expression des gènes viraux et réplication

L'expression des gènes viraux fonctionne selon une cascade très précise. On observe trois classes 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 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 un activateur transcriptionnel puissant capable de transactiver tous les promoteurs de gènes codant pour les protéines IE, E et L du VZV et de contrôler son propre promoteur. De plus, elle possède la propriété de transférer la protéine IE4 du cytoplasme vers le noyau.

-La protéine IE4 est un régulateur transcriptionnel et post-transcriptionnel, elle joue un rôle important dans le contrôle de l'expression des gènes au cours du cycle viral car elle est synthétisée très précocement au cours de l'infection productive et se retrouve en grande quantité dans le tégument du virus. En outre, des expériences de transfection transitoire de cellules eucaryotes indiquent que l'IE4 peut stimuler l'expression des gènes, soit seule, soit en synergie avec la protéine IE62[23].

-La protéine IE 63 est une phosphoprotéine tégumentaire produite à partir d'un gène diploïde (ORF63 et 70) [24]. Elle est synthétisée de façon abondante dès les premières étapes du cycle et se localise principalement dans le noyau, mais elle est également détectée dans le cytoplasme des cellules infectées. La séquence de ses 278 acides aminés a peu de similitude avec celle de la protéine ICP22 du HSV-1. Les données de la littérature concernant les propriétés de l'IE63 ou de l'ICP22 sont rares. Néanmoins, l'étude des fonctions attribuées à l'IE63 a suscité un intérêt croissant après la découverte de l'abondance de ses transcrits dans les cellules de ganglions sensoriels infectés de façon latente par le VZV [22]. Lors d'expériences d'expression transitoire, la protéine IE63 manifeste un faible effet répressif sur l'expression de certains gènes de classe E (28 et 29) mais aucun effet transactivateur significatif [25]. Cependant, en présence des autres protéines régulatrices du VZV, une répression des propriétés activatrices de l'IE4 a clairement pu être mise en évidence alors que les propriétés de l'IE62 ne semblent pas modifiées par l'IE63. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les fonctions de l'IE63 demeurent inconnus à l'heure actuelle.

Presque toutes 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 codée par ORF29, la protéine obligatoire d'origine (ORF 51), et la TK codé par le gène 36.

Le processus de réplication d'ADN du 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 mènent à la formation des concatémères. Ces derniers sont clivés pour produire des ADN linéaires qui vont être encapsidés dans le noyau [22].

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 qui agit comme ARNase au niveau du cytoplasme, y dégrade les ARN messagers cellulaires, et donc interrompe 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 [22].

7.3. Assemblage et sortie

Les gènes gamma sont exprimés après la réplication de l'ADN, 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 capside. 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 [22].

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 périnucléaire au niveau de laquelle elles bourgeonnent, se trouvant ainsi dans l'espace périnucléaire. 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.

IV. Epidémiologie

1. Réservoir

Le VZV se caractérise par fragilité et sa perte de virulence en dehors de l'organisme humain. Son unique réservoir est l'homme, qui les abrite dans les ganglions sensitifs, et les transmette par contacts interpersonnels [3].

2. Transmission

2.1. Transmission aérienne et cutanée

La transmission du VZV est différente lorsqu'il s'agit du Zona ou de la varicelle. La varicelle est extrêmement contagieuse (deux jours avant et six jours après l'éruption), le taux d'attaque secondaire dans une maison étant d'environ 80 %. Par rapport au risque infectieux de la varicelle, celui du Zona est réduit des deux-tiers [26].

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 (polymerase chain reaction) 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 respectivement une varicelle et un Zona. Le VZV était détecté à une distance allant jusqu'à 5,5 mètres du lit pendant 1 à 6 jours après le début de l'éruption et parfois en dehors des chambres d'isolements des patients. Par ailleurs une étude a mis en évidence l'ADN du VZV dans le pharynx de 25% à 80% des enfants pendant la phase d'incubation. Cependant, seul un virion complet enveloppé est infectieux : la détection d'ADN ne préjuge donc pas forcément de la contagiosité de l'air examiné [3].

Le VZV se transmet, d'une part à partir des vésicules cutanées du Zona ou de la varicelle, directement ou par aérosol, et d'autre part par inhalation de gouttelettes respiratoire projetées par le sujet atteint de varicelle [14], émise lors de la parole, de la toux ou de l'éternuement [3].

2.2. Transmission mère-enfant

L'infection peut aussi se transmettre d'une mère à son enfant soit *in utero*, par passage transplacentaire du virus durant une infection varicelleuse chez la mère, soit en périnatale ou en post-natale:

2.2.1. Transmission *in utero*

Au cours la grossesse, le VZV peut être transmis par le placenta et être responsable de varicelle congénitale ou néonatale [26]. L'infection intra-utérine succède le plus souvent à la deuxième virémie maternelle. Dans une étude française effectuée de **1989** à **1994** portant sur 107 femmes ayant contracté la varicelle avant la 24^{ème} semaine de grossesse, le taux de passage transplacentaire était de 8.4%. La transmission du VZV au fœtus se fait tout au long de la grossesse mais les pathologies fœtales varient en fonction du terme [3].

2.2.2. Transmission périnatale

Lorsque l'enfant naît pendant la période d'incubation maternelle, il n'a pas la varicelle sauf s'il est exposé à l'infection en post-natal. Quand la varicelle maternelle survient dans les cinq jours précédant la naissance et les deux jours après la naissance, il se développe chez l'enfant une infection disséminée dont le début apparaît entre le cinquième et le dixième jour de vie. Les enfants nés cinq jours ou plus après la varicelle maternelle reçoivent les Ac maternels et ont une varicelle atténuée [3].

2.2.3. Transmission post-natale

Une transmission virale par le lait maternel a été suggérée, par détection du génome viral par PCR dans ce liquide biologique lorsqu'une varicelle du nourrisson succède à celle de la mère. Cependant, la contagiosité très probable par voie respiratoire de la mère dans les jours précédant l'éruption ne permet pas de conclure sur la responsabilité de l'allaitement dans la transmission du VZV dans ce cas [3].

2.3. Infection nosocomiale

Dans deux enquêtes effectuées en **1991** et en **1993**, auprès de 507 et 720 hôpitaux américains, 1 à 2 cas d'infections nosocomiales à VZV pour 1000 « travailleurs de santé » ont été décrits et, dans 85% des hôpitaux, des arrêts de travail ont été prescrits pour le personnel de santé exposé ou atteint par une infection à VZV [27]. La transmission horizontale de varicelle dans les maternités et les nurseries semble être un événement rare. Plusieurs facteurs contribuent à l'absence de transmission de la maladie aux nouveau-nés: la présence d'IgG anti-VZV chez ceux nés de mère immunisée qui sont partiellement protectrices, la brièveté de l'exposition en raison de l'isolement de la mère des autres mères et du nouveau-né des autres nouveau-nés et l'absence de contacts rapprochés dans les nurseries. Cependant, il faut mentionner le fait que plusieurs nouveau-nés séropositifs ont été infectés après une exposition postnatale au VZV [26].

3. Facteurs de risque

3.1. Age

L'âge est un facteur favorisant la survenue du Zona ; L'incidence passe de 20 cas pour 100 000 personnes-années en dessous de 4ans, à 400 cas pour plus de 75 ans [28]. Ceci est expliqué à la fois par :

- L'immunosénescence

- La diminution de l'immunité spécifique contre le VZV

L'augmentation de la susceptibilité à développer avec l'âge des maladies infectieuses, tumorales et auto-immunes.

- L'augmentation du recours aux thérapeutiques immunosuppressives.

Aussi, la sévérité du Zona augmente avec l'âge. Par exemple, au Canada, la proportion des sujets hospitalisés en raison d'un Zona est de 11 à 14% chez les patients âgés de plus de 65 ans, alors que cette proportion n'est que de 2% chez les sujets âgés de moins de 65 ans.

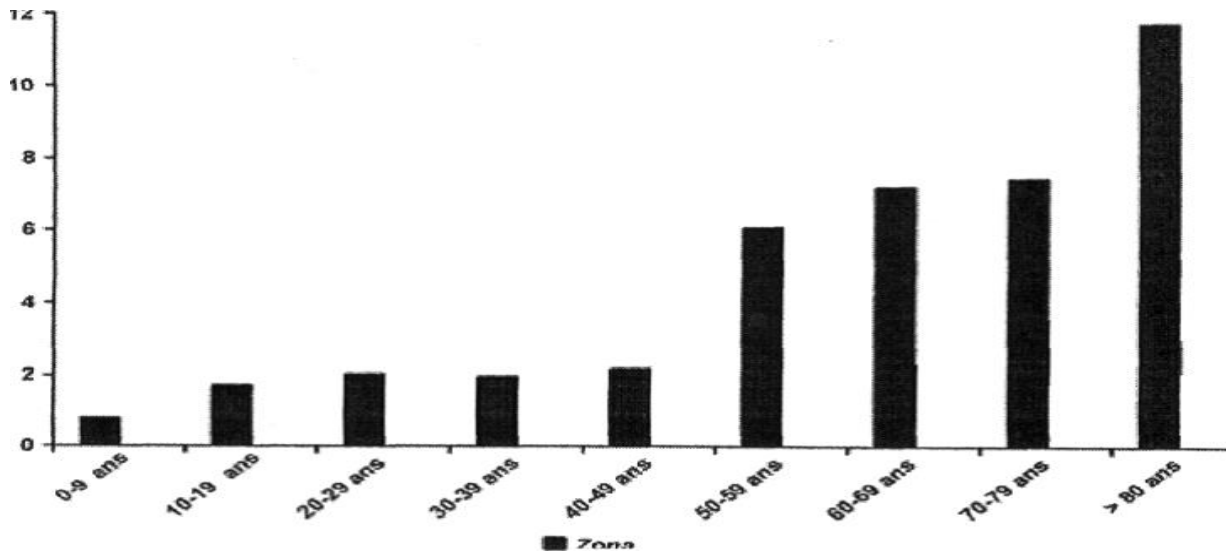


Figure 19 : Incidence du zona en fonction de l'âge en Taiwan (pour 1000 personnes)[29].

3.2. Sexe

Une étude faite au Royaume-Uni a démontré que le Zona survient le plus souvent chez les femmes plus que les hommes.

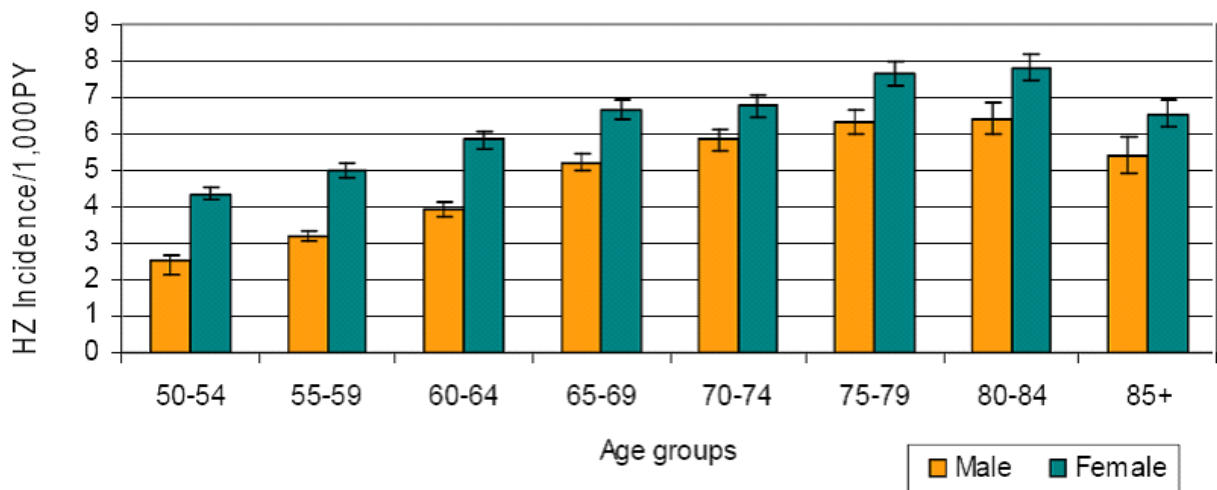


Figure 20 : Incidence du Zona en fonction du sexe[30].

3.3. Statut immunitaire

L'immunodépression favorise la survenue du Zona et augmente le risque de virémie à VZV [28]. Le VZV émerge de sa latence quand l'immunité à médiation cellulaire est déprimée par une maladie ou bien une thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie). La fréquence du Zona augmente nettement dans ces cas avec des chiffres compris entre 2 et 25 %. Ainsi, les lymphoproliférations malignes et hémopathies (leucémies, lymphomes, myélomes) sont les situations les plus à risques pour la survenue d'une résurgence à VZV, devançant les tumeurs malignes (Incidence cumulative à 5ans de 5 à 14 % contre 2 % respectivement) [31].

L'incidence du Zona chez les patients greffés de moelle est influencée par le type de l'affection qui a conduit à la greffe (les lymphomes étant plus à risque que les leucémies et les tumeurs malignes solides) et par l'existence d'une maladie du greffon contre l'hôte qui, dans sa forme aigue, augmente également le risque de dissémination virale et de décès[32].Le Zona est plus fréquent chez les greffés d'organes que dans la population générale mais l'incidence est inférieure à celle décrite chez les greffés de moelle[33].

Les patients porteurs d'un lupus érythémateux aigu disséminé (LED) sont exposés à un risque accru de Zona.

Au cours l'infection à VIH, l'incidence du Zona est estimée, selon trois travaux, entre 2,9 et 3,4 épisodes pour 100 patients-années ce qui est environ dix fois plus élevé que dans la population générale [34]. Les travaux les plus récents qui ont réalisé une stratification des patients selon le taux des lym-CD4+semblent montrer que la survenue du Zona n'est pas influencée par le stade évolutif de l'infection à VIH [35]. En revanche, la fréquence et la sévérité des épisodes de Zona sont associées à la profondeur de la déplétion des lymphocytes CD4+.

Deux populations pédiatriques sont particulièrement touchées : les enfants immunodéprimés et les nourrissons dont la mère a contracté la varicelle au cours de grossesse.

3.4. Exposition à des produits chimiques

Une étude menée en Caroline du Nord suggère que l'exposition à des produits chimiques augmente le risque de souffrir de Zona. Cette étude comptait, notamment, 900 participants âgés de 18 ans à 40 ans et résidant à 2,5 milles d'un lieu d'enfouissement de pesticides ou d'autres produits chimiques. Ces participants ont souffert de deux fois plus d'épisodes de Zona que les 742 personnes interrogées résidant à une plus grande distance du site, dans les communautés environnantes. Selon les auteurs de l'étude, l'exposition à certains produits chimiques affaiblirait les défenses immunitaires [36].

3.5. Médicaments

Principalement la corticothérapie et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

-Les corticoïdes : la possibilité de survenue du Zona sous corticothérapie, source d'immunodépression, est connue de longue date. Au cours d'un LED, une corticothérapie journalière de plus de 60 mg de prednisone augmente le risque de surinfections bactériennes [37].

La réduction de la posologie durant le Zona évolutif permettrait, lorsque la maladie sous-jacente l'autorise, de réduire ce type de complication. Il est habituellement admis de ne pas interrompre la corticothérapie au long cours des patients qui développent un Zona en raison du risque d'aggravation de la maladie inflammatoire et du pronostic de la résurgence virale.

-Les AINS pourraient intervenir de deux manières : d'une part par une inhibition de l'activité de phagocytose de polynucléaires et d'autre part en retardant le diagnostic du fait de leur effet anti-inflammatoire [28].

- Les traitements immunosuppresseurs.

3.6. Diabète

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

Dans une cohorte espagnole composée de 2 289 485 sujets de plus de 50 ans, dont 397 940 souffraient de diabète, le risque de zona était majoré de 20 % dans le groupe diabète [38]. Une étude rétrospective menée à partir d'une base de données d'une assurance américaine, entre **1997** et **2006**, a ainsi montré que le risque de présenter un Zona était multiplié par 3 chez les patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans, et plusieurs publications confirment cette donnée [39].

3.7. 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 [40].

3.8. Traumatisme physique

Le risque de développer un Zona après un traumatisme physique est huit fois plus élevé [41].

3.9. Origine ethnique

Les origines ethniques sont un facteur de risque de Zona retrouvé dans la plupart des enquêtes épidémiologiques. Dans l'étude de Joon Lee et al. , qui analyse la prévalence et le taux de vaccination selon l'ethnie des patients aux Etats-Unis, il est observé une nette différence entre les patients afro-américains et les blancs [42]. Il s'agit d'une étude de suivi d'une cohorte de patients pris en charge dans trois hôpitaux universitaires pendant les mois de juin et juillet **2010**. Ils ont identifié 403 patients avec Zona. La prévalence globale du Zona est de 12,4 % mais très différente selon les origines, 8 % chez les afro-américains, 17 % chez les blancs. Ces résultats étaient déjà antérieurement retrouvés dans la plupart des études mettant en évidence une prévalence chez des sujets de race noire d'un tiers par rapport au caucasien [43].

3.10. Hérité

L'hérédité pourrait également jouer un rôle. Le risque de faire un Zona pour les enfants d'un patient ayant présenté un Zona est de à 39,3 % *versus* 10,5 % chez les témoins dans une étude cas-témoins [44]. De même une association a été trouvée entre certains groupes HLA (Human Leucocyte Antigen) et le risque de faire une douleur post-zostérienne (DPZ) .

3.11. Exposition au VZV

Chez les sujets immunocompétents, il est généralement admis que les réactivations infracliniques du VZV latent (rappels endogènes) et les contacts avec des individus ayant la varicelle (rappels exogènes) agissent comme des rappels immunologiques et empêchent la réactivation clinique.

Ce facteur de protection possible a fait d'objet de nombreuses publications après les observations initiales d'une moindre incidence du Zona chez les pédiatres [45].

4. Répartition géographique et incidence du Zona

Le Zona ne possède aucun caractère saisonnier et on n'observe pas d'épidémie du zona. Son épidémiologie a été étudiée principalement dans les pays développés possédant une longue espérance de vie. Dans la population générale, 90 personnes sur 100 des adultes seraient porteuses du VZV [46]. L'incidence du Zona est estimée de 1,5 à 3 pour 1000 personnes [47]. Chez les sujets de plus de 75 ans, elle est de l'ordre de 10 pour 1000 personnes.

D'après des études sérologiques, environ 95% de la population adulte du monde occidental a été exposé au VZV. L'incidence du Zona dans la population adulte est en augmentation, comme a été indiqué dans des études menée aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, en Australie, au Japon, au Taiwan et en Espagne.

Aux états unis, on retrouve 1 million de cas de Zona par année parmi lesquels 50 % des gens affectés ont plus de 50ans. 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 85ans. Donc l'incidence du Zona augmente dramatiquement avec l'âge.

En France, les premières études sur le Zona datent de **2001**. L'enquête du réseau Sentinelles a porté sur 1 368 médecins dont 744 ont participé à l'enquête. Celle-ci a eu lieu en **1998** par enquête postale. L'incidence du zona aigu en France a été estimée à 3,2 cas pour 1000 habitants [48].

Depuis **2004**, le réseau Sentinelles surveille le zona. Le taux d'incidence est relativement stable depuis **2004** autour de 4 cas pour 1000 habitants. Il augmente avec l'âge et significativement à partir de 70 ans (12,5 cas pour 1000 habitants en **2012**).

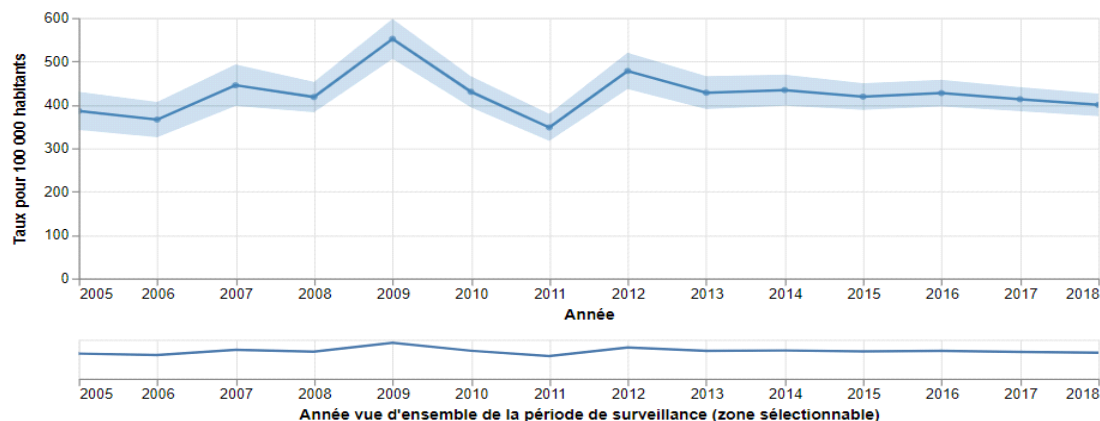


Figure 21 : Evolution du taux d'incidence annuel estimé du Zona en France métropolitaine de 2005 à 2012[49].

L'enquête de Chidiac et al était plus importante avec le recrutement de 1260 dermatologues et 7828 médecins généralistes. Au total 9038 dossiers de patients ont été analysés : 8103 Zonas et 935 DPZ. L'incidence du Zona était de 1,4 à 4,8 cas pour 1000 habitants avec une augmentation de l'incidence importante après 59 ans. De 40 à 60 ans l'incidence est la même que la moyenne de la population générale mais après 60 ans l'incidence est doublée avec un risque supérieur chez les femmes [50].

Une revue récente de la littérature a permis de mettre en évidence une incidence du Zona similaire dans la plupart des pays d'Europe. Les 21 études analysées montrent une incidence qui varie de 2,0 à 4,6/1 000 personnes/année sans variation significative entre les pays. Toutes ces études sont concordantes en ce qui concerne les tranches d'âge avec une incidence très faible avant 40 ans, < à 2/1 000 puis une augmentation régulière jusqu'à 50 ans ensuite une augmentation rapide pour atteindre 7 à 8/1 000 après 50 ans, et près de 10/1 000 après 80 ans. Toutes ces études confirment également l'incidence plus élevée chez les femmes et qui a tendance à s'accroître avec l'âge [51].

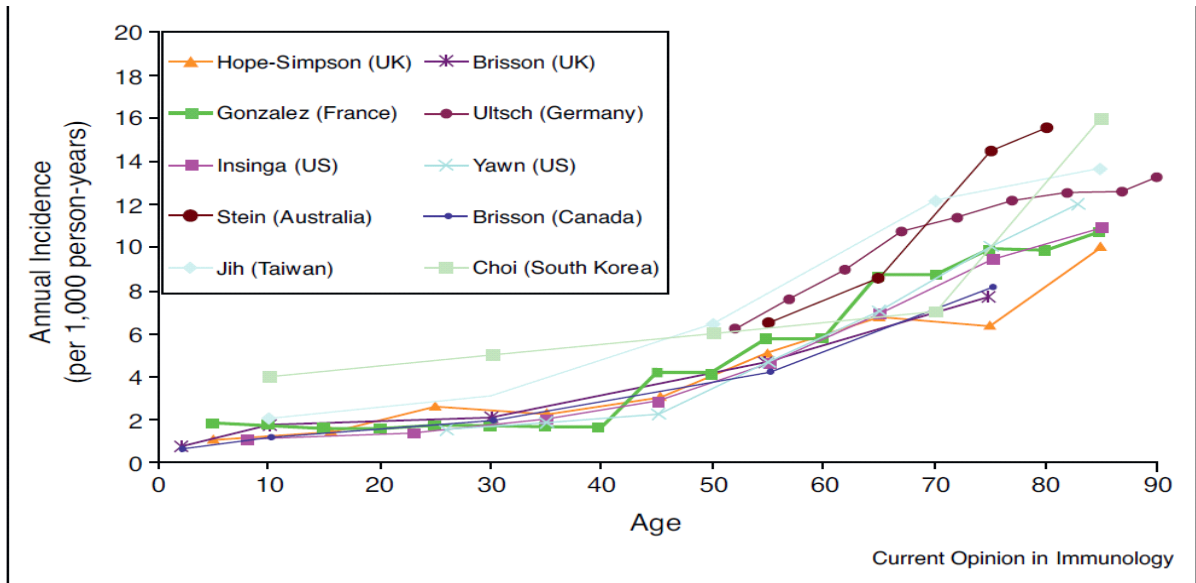


Figure 22 : Courbes d'incidence par tranche d'âge dans diverses études selon les pays[52].

V. Physiopathologie

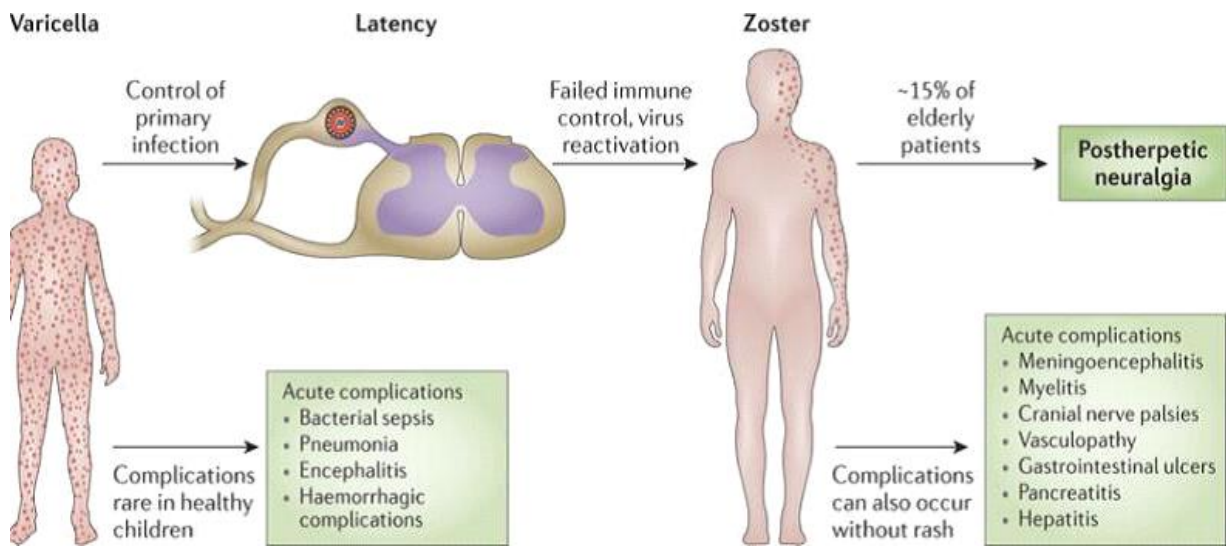


Figure 23 : Les différentes phases d'infections par le VZV [53].

La physiopathologie de l'infection par le VZV est constituée de trois phases : la primo-infection qui correspond à la varicelle, la latence et la réactivation qui correspond au Zona.

La primo-infection par le VZV chez les personnes sensibles est à l'origine de la varicelle, généralement inoffensive chez les enfants en bonne santé dont le système immunitaire contrôle l'infection. Le VZV établit la latence dans les neurones ganglionnaires, et la réactivation de la réplication virale et la propagation du virus sur la peau innervée par ces neurones provoquent le Zona [53].

1. Primo-infection : Varicelle

Le VZV est un virus enveloppé ; cela implique qu'il est peu résistant 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 [54].

Au cours de la primo-infection, le VZV pénètre dans l'organisme par voie respiratoire, au niveau des muqueuses des voies aériennes supérieures (nasopharynx) et de l'oropharynx. La période d'incubation silencieuse sans manifestations cliniques dure environ 14 jours [55]. Durant les 4 à 6 jours après l'infection, le virus se multiplie localement dans les voies respiratoires ainsi que dans les ganglions lymphatiques régionaux puis se dissémine dans l'organisme par virémie. Au cours d'une première virémie, le virus gagne par voie hématogène les cellules du système réticulo-endothélial, en particulier dans le foie où il se réplique intensément lors de la phase éruptive. Une deuxième virémie survient vers le 12 à 14^{ème} jour, beaucoup plus marquée, dissémine le virus dans tout l'organisme (lymphocytes qu'ils soient CD4+ ou CD8+, monocytes et macrophages [56]) et l'amène au niveau de la peau, malgré une réponse immune spécifique, 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 [26]. Au niveau cutané, il va infecter les cellules de l'épiderme, faisant apparaître les lésions vésiculeuses.

L'infection des cellules de l'épiderme provoque 3 phases :

-Les lésions maculo-papuleuses liés à la vascularite des capillaires et à la fusion des cellules épithéliales avec des éosinophiles intranucléaires et des vacuoles cytoplasmiques qui peut être lié au fait que la réplication se déroule dans le noyau [55].

-La phase vésiculeuse est due à une ballonnisation des kératinocytes, à une dégénérescence réticulaire de l'épiderme et à la formation d'espaces liquidiens intercellulaires. Les cellules infectées par le virus vont gonfler puis se rompre, ce qui contribue à la formation de vésicules pleines d'un liquide clair, transparent en goutte de rosée typique de la varicelle contenant de la fibrine, des débris cellulaires, ainsi que du virus libre en grande quantité, responsable de leur infectiosité [57].

-Le dessèchement est causé par l'envahissement des vésicules par des leucocytes et des polynucléaires qui induisent une résorption du liquide et la formation d'une croûte.



Figure 24 : Vésicules en « gouttes de rosée » [58].

La varicelle ne provoque généralement pas de cicatrice car les cellules infectées sont relativement superficielles.



Figure 25 : Eruption varicelleuse typique - Eléments d'âge différent: Macules, vésicules et croûtes[58].

L'infection VZV entraîne une immunité durable et définitive. Cependant, des cas occasionnels de réinfection clinique peuvent se produire, en particulier chez l'immunodéprimé et même chez l'immunocompétent.

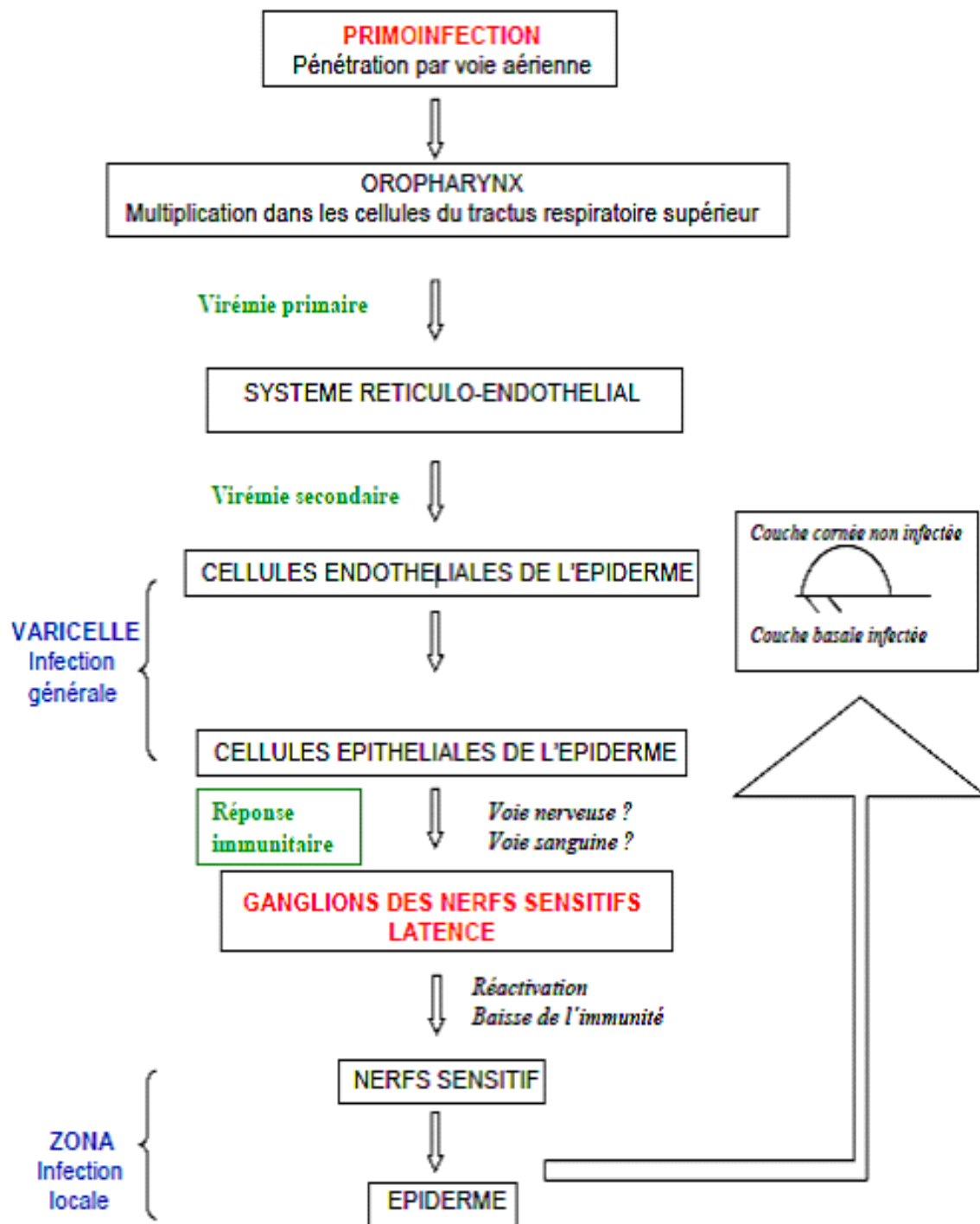


Figure 26 : Physiologie de l'infection au VZV[59].

2. Latence

La latence constitue une caractéristique des herpèsvirus leur permettant de prévenir leur élimination complète suite à la première infection. Le VZV gagne le système nerveux périphérique soit par voie hématogène soit en empruntant le flux axonal rétrograde par le biais des cellules mononuclées infectées par le virus et établit une latence dans les ganglions sensitifs des nerfs crâniens et rachidiens, tels que les ganglions trijumeaux, thoraciques et genciculés. Les mécanismes par lesquels les virus restent à l'état latent sont très imparfaitement connus [60].

Les neurones expriment faiblement le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II, le VZV établit sa latence dans ces « sites privilégiés » moins sensibles au système immunitaire de l'hôte rendant les antiviraux inactifs durant cette phase.

Au cours de la latence, dans la cellule neuronale, l'ADN viral ne se réplique plus et son génome se trouve dans le noyau sous forme épisomale (il n'adopte plus une structure linéaire mais devient circulaire) [1]. L'expression des gènes se limite à quelques protéines virales. Les protéines très précoces et précoces restent stockées dans le cytoplasme, n'entraînant donc aucune production de virions.

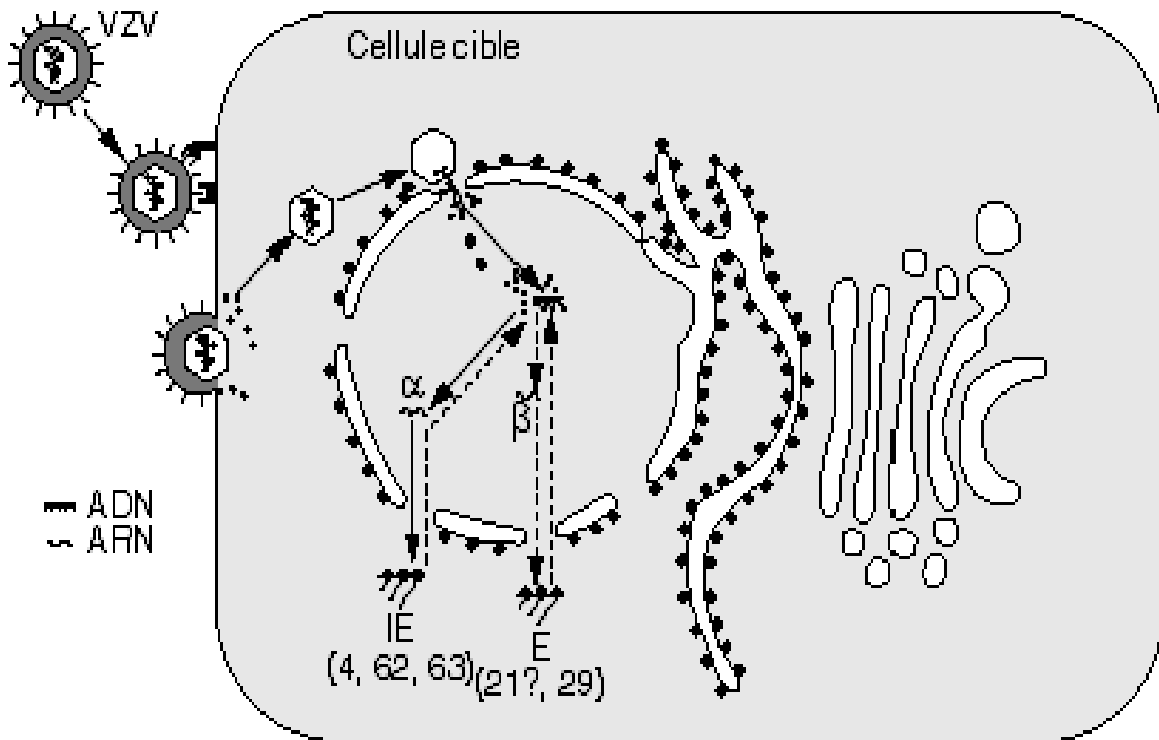


Figure 27 : Schéma de l'infection latente par le VZV[60].

Sur ce schéma, On observe la pénétration du virus dans la cellule comme lors de l'infection productive mais le cycle s'arrête lorsque les protéines immédiates (IE) et précoces (E) restent stockées dans le cytoplasme bloquant alors la réplication de l'ADN et la production des protéines tardives (L) [61].

Pendant cette phase, on ne perçoit plus de manifestations cliniques. Le VZV peut alors rester latent pendant de nombreuses années avant de se réactiver sous une forme éruptive généralement restreinte au dermatome correspondant au site de réactivation. 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 mononuclées sanguines dans 21% des cas, cette virémie étant transitoire et asymptomatique[61].

3. Réactivation : Zona

On peut observer, dans un contexte d'affaiblissement du patient (lors situations pathologiques affectant le statut immunitaire), une réactivation du virus sous la forme d'un Zona [55]. Cependant le virus latent dans un ganglion rejoint l'épiderme par le biais du nerf sensitif. 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 microgiale (Il va se produire une démyélinisation du nerf touché ainsi qu'une dégénérescence morphologique des cellules neuronales), puis va migrer pour atteindre la peau via le flux axonal antérograde. Cela provoquera une éruption cutanée localisée au dermatome innervé par le ganglion sensoriel affecté.

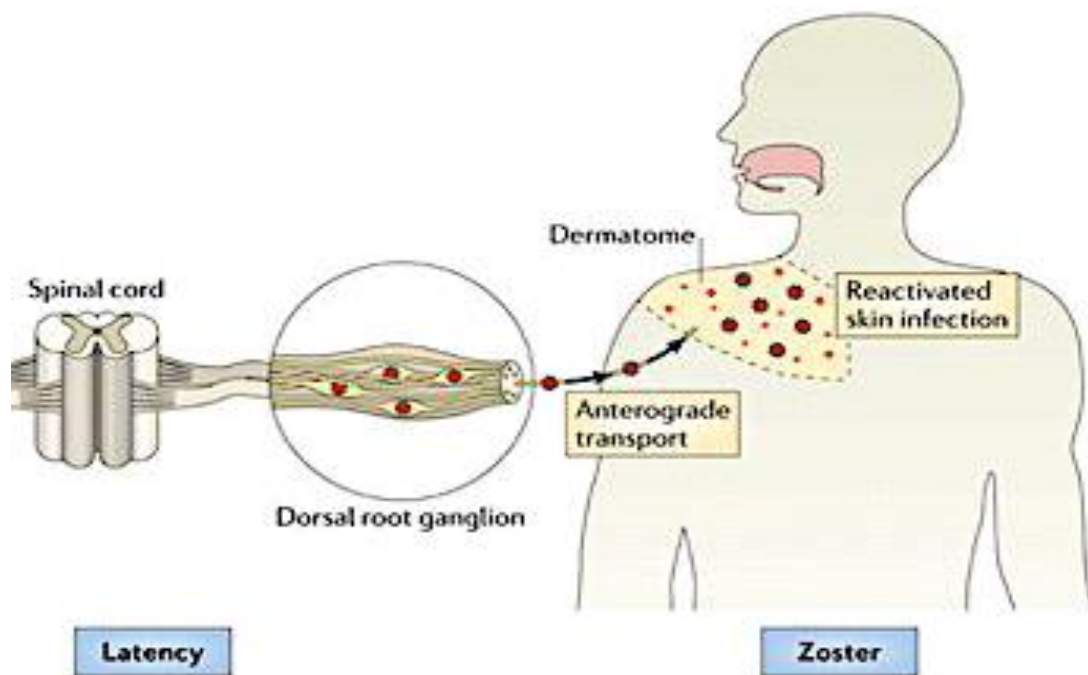


Figure 28 : Réactivation du VZV [53].

Il est à noter que le Zona n'est pas contagieux, sauf pour un sujet réceptif par l'intermédiaire des vésicules.

4. Réponse immunitaire face à l'infection par le VZV

4.1. Réponse immunitaire naturelle ou innée

Lors de la primo-infection, la réponse immunitaire initiale au VZV implique le système immunitaire inné, fondé sur l'action de diverses cellules : Les macrophages, les polynucléaires et les cellules Natural killer (NK) dont l'activation est stimulée par la libération de cytokines antivirales [62]. Cette réponse est utilisée pour contrôler la réplication virale, ainsi que pour déclencher une immunité adaptative.

Généralement, lors des infections virales, les macrophages jouent un rôle défensif face au virus. Alors que les macrophages infectés par le VZV paraissent eux plutôt intervenir dans la dissémination du virus.

Les cellules NK sont de gros lymphocytes granuleux capables de lyser les cellules infectées par le VZV [63]. Leurs rôles consistent à bloquer les phénomènes initiaux d'adsorption, de fusion et de pénétration des virions dans la cellule. L'activité lytique de ces cellules tueuses est stimulée par l'intervention de l'interleukine 2 (IL2).

Les cytokines antivirales produites lors de la réponse inflammatoire ont un effet modulateur sur la réplication virale, on peut citer les TNF α dont l'action inhibitrice est renforcée par les interférons α (IFN α), retrouvés dans le liquide des vésicules ainsi que dans le sérum [62].

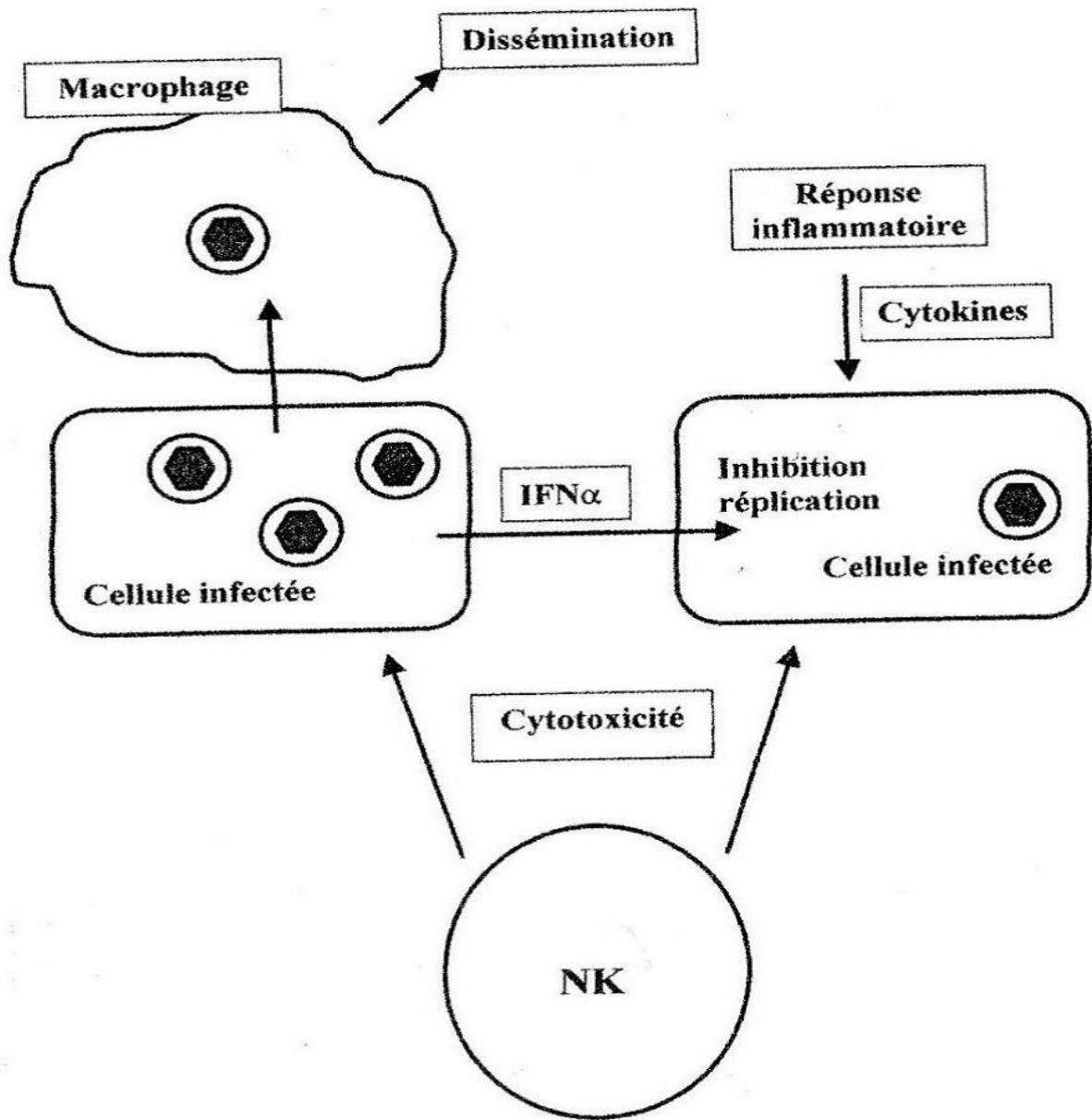


Figure 29 : Mécanisme de défense naturelle[62].

Chez un individu n'ayant jamais été exposé au VZV, le contact avec le virus provoque une primo-infection symptomatique. L'immunité naturelle innée n'est pas suffisante pour palier à la diffusion du virus dans l'organisme. Une autre réponse immunitaire se met en route pour limiter la primo-infection : on parle alors de réponse adaptative (Cellulaire et humorale) pour laquelle les glycoprotéines et les protéines IE62 et IE63 constituent les principales cibles [13].

4.2. Réponse à médiation cellulaire

La réponse immunitaire cellulaire T spécifique est constituée de lymphocytes T CD4, CD8 et les lymphocytes T auxiliaires qui induisent la prolifération des lymphocytes B. Elle repose sur la reconnaissance épitope/paratope.

Un épitope, aussi appelé déterminant antigénique, est une molécule caractéristique d'un antigène qui peut être reconnue par la partie variable d'un anticorps ou par un récepteur membranaire des lymphocytes T appelé paratope [13].

Les épitopes du VZV couplés aux molécules de classe II du CMH à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont reconnus par les lymphocytes CD4+. Les épitopes du virus présentés à la surface des cellules infectées couplés aux molécules de classe I du CMH sont reconnus par les lymphocytes CD8+.

Ainsi, l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) s'accompagne d'une production de cytokines de type T helper 1 (Th1) comme l'IL2 qui joue un rôle dans l'activation des cellules NK et les IFN α et μ qui potentialisent l'expression clonale des cellules T spécifiques. Ces cytokines activent fortement les NK qui participent à la destruction des cellules infectées avec le concours capital des CTL [13].

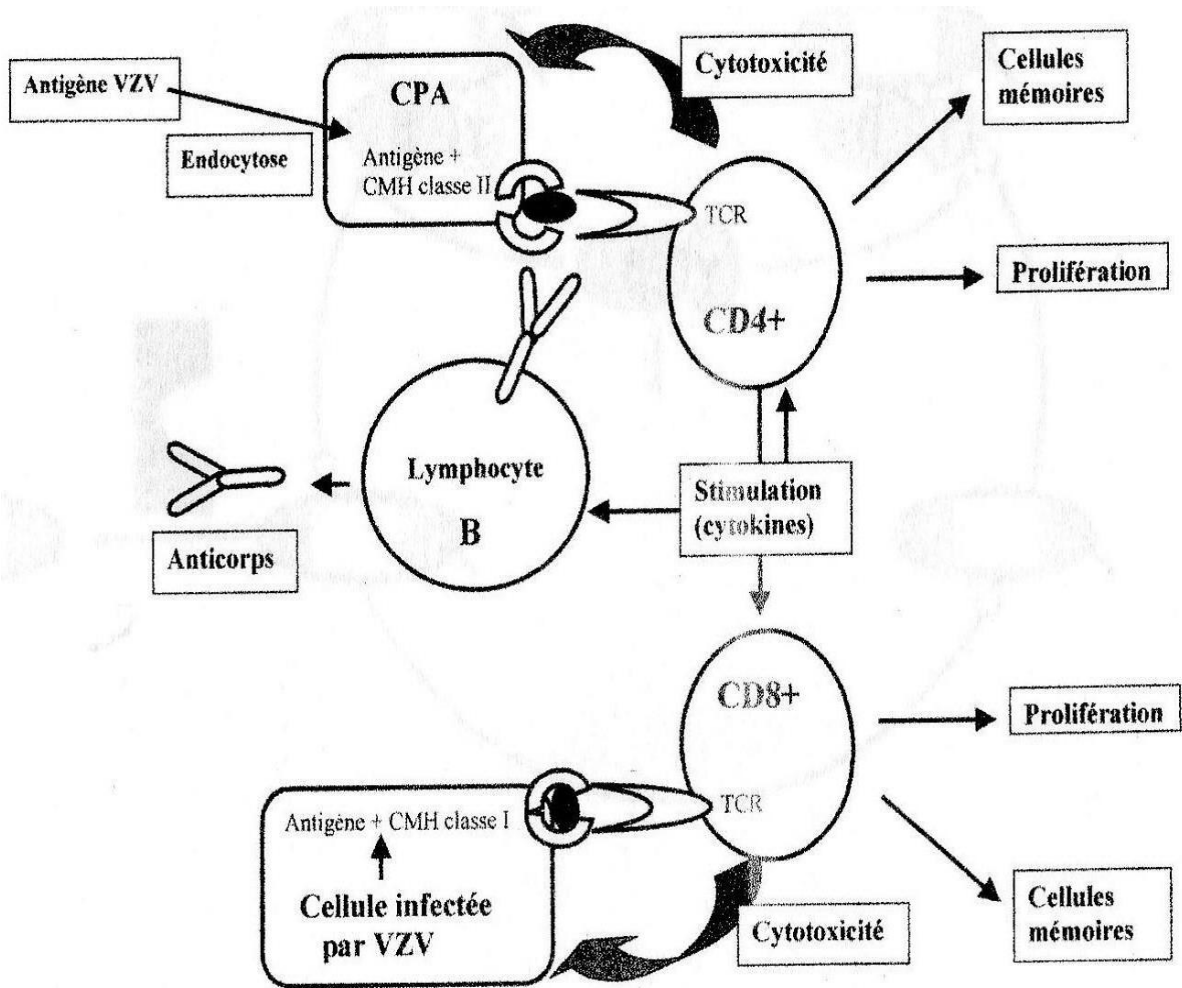


Figure 30 : Immunité à médiation cellulaire et infection au VZV[62].

Il existe une relation entre l'immunité à médiation cellulaire et les formes cliniques de l'infection au VZV.

Tableau II : Immunité cellulaire et formes cliniques de l'infection au VZV[64].

Statut immunitaire	Réponse proliférative des lymphocytes T	Conséquences
Non immunisé	Précoce	Varicelle (Simple)
Non immunisé	Absente ou retardée	Formes sévères de la varicelle
Immunocompétent	Forte	Pas de maladie
Immunocompétent	Diminuée (Sujet âgé)	Zona
Immunodéficient	Très diminuée ou absente	Zona, risque de dissémination

L'immunité cellulaire joue alors un rôle majeur pour limiter l'infection au VZV et empêcher la réactivation du virus latent résidant dans les cellules ganglionnaires, grâce à la réponse des lymphocytes T mémoires (CD4 et CD8) et des IgG à la stimulation des Antigènes (Ag) du virus. Cependant, Il a été démontré chez les sujets âgés et ceux immunodéprimés, une corrélation entre la diminution de la réponse à médiation cellulaire aux Ag du VZV et l'augmentation du risque de Zona. Ainsi, différentes anomalies, tels qu'une diminution de l'activité des cellules NK ou un déficit des lymphocytes CD4 et CD8 expliqueraient l'apparition du Zona [62].

4.3. Réponse à médiation humorale

Les principaux moyens d'action de l'immunité à médiation humorale sont les immunoglobulines (Ig). Ces Ac sont produits par les plasmocytes qui sont l'évolution des lymphocytes B [1].

Des Ac spécifiques de type IgG, IgM et IgA apparaissent au cours de la primo-infection. Ils sont absents pendant la phase d'incubation et apparaissent dans les 5 jours suivant le début des symptômes. Leurs titres maximaux sont atteints deux à trois semaines après les premiers symptômes. Puis, le titre des IgG diminue et se stabilise à des valeurs faibles durant toute la vie, alors que les IgA et IgM diminuent jusqu'à ne plus être détectées un an après la varicelle, néanmoins leurs titres fluctuent en cas d'exposition au VZV [1].

Les Ac ont un rôle protecteur, leur action consiste à bloquer les phénomènes initiaux d'adsorption, de fusion et de pénétration des virions dans la cellule par leur effet neutralisant dirigé contre les glycoprotéines d'enveloppe. Ils jouent également un rôle dans la destruction des cellules infectées par le VZV. Cependant, l'administration de préparations d'Ig à haut titre anti VZV, dans les 48 à 72 heures après exposition au virus, permet d'éviter ou de limiter la dissémination virale. Les enfants dont la maladie a été atténuée par des Ig exogènes développent moins d'Ac que la normale et peuvent développer une deuxième varicelle [64].

En conclusion, l'immunité humorale a un rôle secondaire dans la réactivation du virus alors que l'immunité cellulaire possède un rôle prépondérant ; Le Zona peut survenir même si le taux d'Ac anti-VZV est élevé et il n'est pas particulièrement fréquent ou grave chez les agammaglobulinémiques.

Le Zona chez le nourrisson représente probablement le résultat d'une réponse immunitaire immature à l'infection transplacentaire par le VZV [65]. Les niveaux bas, chez le fœtus et le nouveau-né, des lymphocytes, des cellules tueuses naturelles, des cytokines et des Ig spécifiques, pourraient avoir pour conséquence l'incapacité de maintenir la latence de VZV et aboutir à l'apparition d'un Zona.

VI. Diagnostic clinique

Le Zona correspond à l'expression clinique de la réactivation du VZV limitée à l'un des ganglions sensitifs infectés [66].

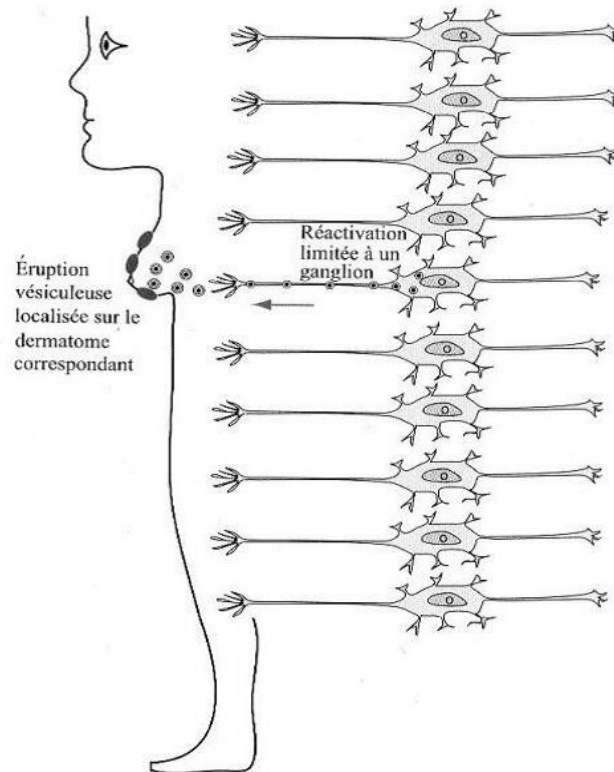


Figure 31 : Réactivation du VZV au sein d'un ganglion sensitif et apparition de l'éruption[66].

Le diagnostic du Zona est en règle générale facile à poser, et repose sur les données anamnestiques et cliniques.

Les données anamnestiques décrivent, par un interrogatoire, les antécédents plus ou moins anciens de la varicelle et l'éventuelle présence de cicatrices. Dans les pays où le vaccin contre la varicelle est utilisé, on retrouve parfois un antécédent de vaccination et non pas de varicelle [64]. Les données cliniques, suffisent en pratique au diagnostic avec une éruption caractéristique par son aspect et surtout sa topographie unilatérale et radiculaire.

1. Eruption

1.1. Chez l'adulte

Dans sa forme classique, le Zona s'exprime sous forme de lésions érythémateuses puis vésiculeuses, siégeant sur le trajet d'une racine nerveuse (un dermatome ou plusieurs dermatomes contigus), avec groupement en bouquet puis en bulles polycycliques confluentes des vésicules [67].

-L'éruption maculeuse érythémateuse, survenant initialement, passe souvent inaperçue et apparaît après un temps d'incubation allant de 3 à 7 jours. Elle est précédée de quelques jours de fièvre intense avec adénopathie et névralgie profonde, lancinante.

-Ensuite, des papules apparaissent et évoluent rapidement en vésicules à liquide clair. Elles sont typiquement regroupées en bouquets, confluent parfois en bulles polycycliques, et se localisent sur le trajet nerveux des nerfs sensitifs terminaux. L'éruption n'atteint pas obligatoirement le dermatome sur toute sa surface. On peut ainsi observer quelques vésicules à distance de celui-ci ; secondaire à la faible dissémination du VZV par voie hématogène.

-Au bout d'une semaine, les vésicules s'assèchent et on observe la formation de croûtelles [67].



Figure 32 : Vésicules groupées en bouquets[68].

L'éruption évolue par poussées successives laissant place à des lésions d'âges différentes mélangeant ainsi des papules, des vésicules et des croûtelles sur des placards érythémateux [1].

L'éruption touche également les muqueuses et se traduit par des vésicules fragiles difficilement visibles laissant place à des ulcérations arrondies douloureuses en bouquet.

En général, la guérison survient en 3 à 4 semaines. Néanmoins, des cicatrices déprimées anesthésiques et une hyper ou une hypopigmentation post-lésionnelle peuvent persister, permettant alors un diagnostic rétrospectif.

Dans sa forme atypique, le Zona peut concerner plusieurs dermatomes et les symptômes initiaux peuvent orienter vers une neuropathie sensitive d'installation subaiguë, ce qui rendra le diagnostic difficile [69].

1.2. Chez l'enfant

La majorité des cas de Zona de l'enfant surviennent après l'âge de 5 ans suite à une exposition intra-utérine. Chez l'enfant, les manifestations cutanées sont identiques à celles de l'adulte [70].

Le Zona de l'enfant ne s'accompagne pas habituellement de douleur ou de névralgie post-herpétique. Cependant, une fièvre, une surinfection bactérienne, des céphalées et une lymphadénopathie régionale peuvent être observées.

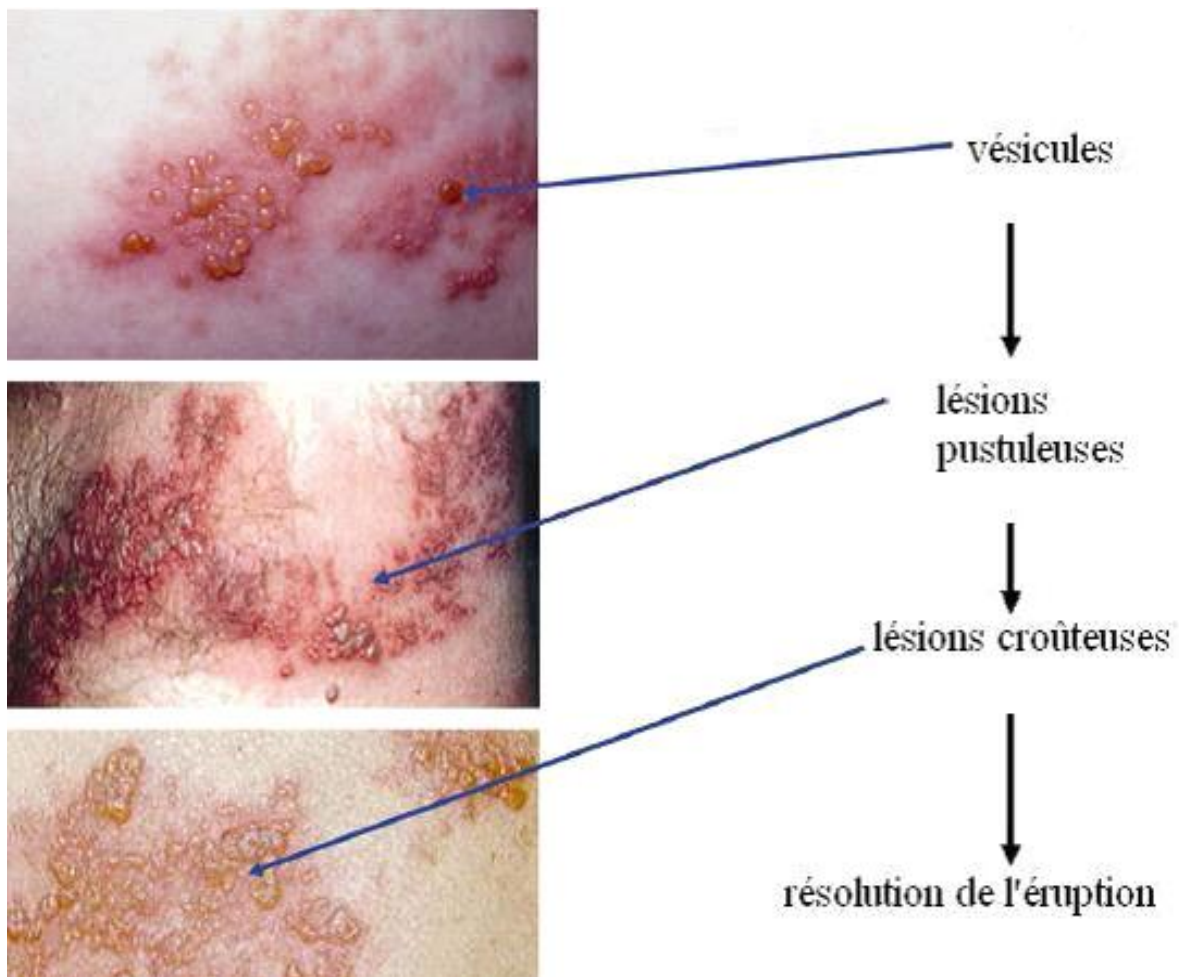


Figure 33 : Ordre de progression de l'éruption[71].

2. Signes associés

La douleur, survenant pendant la phase prodromique, est le premier symptôme du Zona dans sa forme typique. Elle est, le plus souvent unilatérale au niveau du dermatome atteint, et s'explique par l'atteinte de la gaine de myéline provoquée par la multiplication virale [66]. Cette douleur varie selon les individus en termes de fréquence, d'intensité et de durée. En effet, elle fluctue dans le temps de la phase prodromique à plusieurs semaines après l'éruption. Elle peut être permanente ou le plus souvent intermittente allant de quelques minutes à quelques heures, fréquente ou sporadique notamment chez les jeunes enfants et les adultes de moins de 30ans. Son intensité évolue de légère à intense le plus souvent allant jusqu'à être insoutenable généralement chez les sujets âgés. Elle est souvent décrite comme une piqûre, un coup de poignard, une décharge électrique, une brûlure avec un caractère lancinant, sourd, agaçant, fatiguant, insomniant et peut disparaître avec l'éruption ou persister voire s'aggraver.

D'autres symptômes peuvent apparaître tels que le prurit, la fièvre, les céphalées, l'asthénie ainsi que des troubles sensitifs à type d'allodynie, de dysesthésie, d'hypoesthésie ou anesthésie retrouvés à la palpation légère du dermatome et qui sont très évocateur du Zona.

3. Formes topographiques du Zona

Le Zona peut survenir dans n'importe quel territoire. Ainsi, tous les dermatomes peuvent être atteints et donnent des tableaux cliniques différents.

La réactivation du VZV a lieu le plus souvent dans les ganglions nerveux rachidiens et sera responsable soit d'un Zona intercostal, d'un Zona lombo-sacré, lombo-abdominal ou plus rarement d'un Zona cervical ou des membres inférieurs [58]. La localisation aux ganglions nerveux crâniens est moins fréquente, avec surtout l'atteinte du ganglion de Gasser responsable d'un Zona ophtalmique ou du ganglion géniculé à l'origine d'un Zona auriculaire.

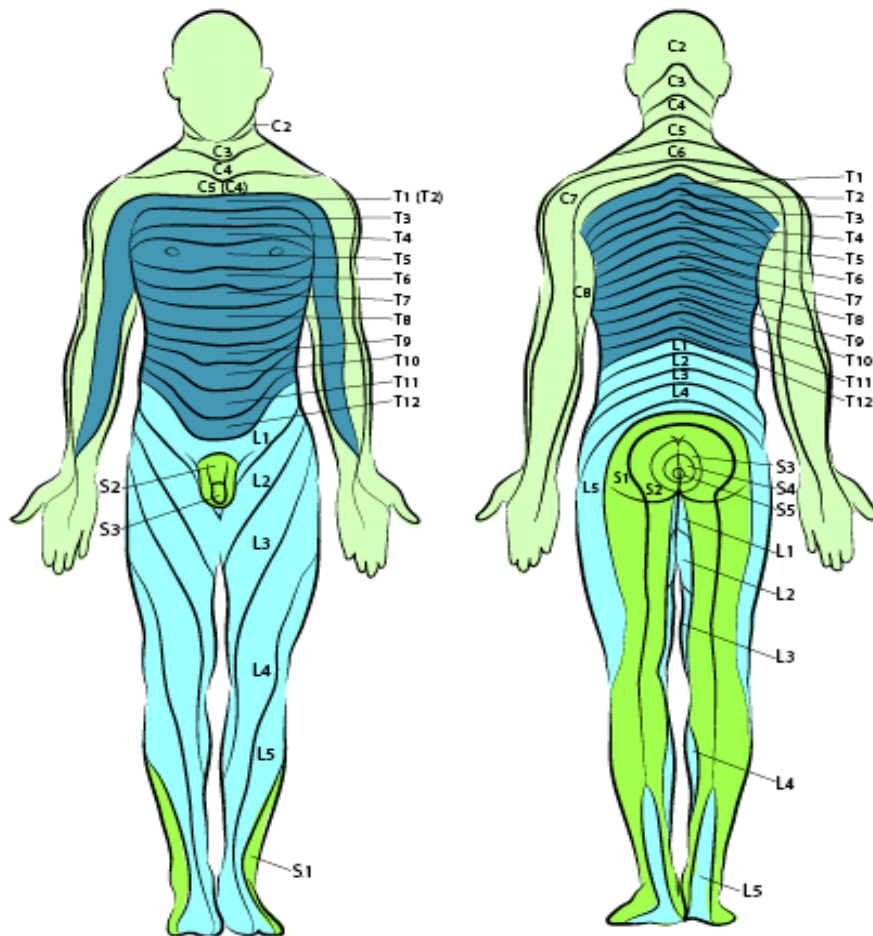


Figure 34 : Distribution anatomique des dermatomes humains[60].

C5 Clavicules

C5-C6-C7 Partie latérale des membres supérieurs

C8-T1 Partie médiale des membres supérieurs

C6 Pouce

T12 Région inguinale ou de l'aîne

L1-L2-L3-L4 Parties antérieure et interne des membres inférieurs

L4-L5-S1 Pied **S1** Bord latéral du pied et du petit orteil

S2-S3-S4 Périnée **L5-S1-S2** Parties postérieure et externe des membres inférieurs

C6-C7-C8 Main

C8 Annulaire et auriculaire

T4 Mamelons

T10 Ombrilic

L4 Partie interne du gros orteil

3.1. Zona rachidiens

3.1.1. Zona intercostal

Le Zona intercostal ou dorsolombaire est la forme la plus fréquente (50 % des cas). Il touche le métamère D5 à D12[1].

L'éruption est précédée de 1 à 3 jours, parfois une semaine, dans 90 % des cas, de douleurs hémithoraciques associées à un syndrome prodromique (Céphalées, fièvre, asthénie) et des adénopathies homolatérales axillaires. Elle se caractérise par sa topographie longeant un trajet radiculaire, unilatéral en hémiceinture. L'éruption en hémiceinture suit une bande qui s'étend de la région vertébrale au sternum et se limite à la ligne médiane qu'elle déborde rarement de quelques millimètres. Le long de cette trajectoire, l'éruption apparaît discontinue, formée de plusieurs placards roses ou rouge-vif, ronds ou ovalaires, espacés les uns des autres par des intervalles de peau saine. En quelques heures, elle est remplacée par un aspect vésiculeux marqué de petites vésicules de la taille d'une tête d'épingle, perlées, renfermant un liquide limpide, isolées les unes des autres puis groupées progressivement en bouquets en plein placard érythémateux. Après 2 ou 3 jours, les vésicules se flétrissent puis se dessèchent en croûtelles qui tombent une dizaine de jours plus tard. Il peut persister des cicatrices atrophiques ou hypochromiques [1].

Le syndrome neurologique consiste essentiellement en des algies pénibles à type de causalgies, douleurs lancinantes, associées à des îlots d'hypoesthésie et des troubles sympathiques. Les signes généraux sont discrets avec une légère fébricule. Le plus souvent, l'évolution est favorable avec régression progressive des douleurs et de l'éruption en 2 ou 3 semaines. Les algies persistantes résiduelles sont l'apanage des personnes âgées [1].



Figure 35 : Zona intercostal [1].

3.1.2. Zona lombo-abdominal

Le Zona lombo-abdominal touche l'abdomen, la région inguinale et les organes génitaux externes.



Figure 36 : Zona lombo-abdominal[58].

3.1.3. Zona lombo-sacré

L'éruption siège au niveau du pubis et de l'aîne. Dans la région sacro-ischiatique et périnéo-génitale, elle parvient à la moitié du périnée, à la face postérieure des bourses, à un coté de la verge ou des grandes lèvres. Dans ce dernier cas, le risque d'une balanite ou de vulvite peut compliquer l'évolution de la maladie.

Le Zona lombo-sacré est retrouvé dans 20% des cas et s'accompagne de troubles mictionnels à type de rétention d'urine dans 28,6% des cas [72]. Cette dernière est secondaire à l'inflammation du ganglion spinal sensitif et de la racine nerveuse dorsale et parfois de la corne antérieure correspondants au dermatome où siège le Zona et provoquant une interruption du réflexe détrusorien [73].



Figure 37 : Zona lombo-sacré[74].

L'atteinte des nerfs lombo-sacrés est parfois associée à une paralysie zostérienne du membre inférieur apparaissant parfois avant même l'éruption cutanée.

3.1.4. Zona cervical

Le Zona cervical comprend :

-Le Zona cervico-occipitale touchant les racines C1 à C3 allant de la nuque, cuir chevelu au pavillon de l'oreille;

-Le Zona cervico-sus-claviculaire siégeant sur les racines C3 et C4, touchant ainsi la région cervicale, la région claviculaire et une partie de l'épaule descendant vers la naissance du sein;

-Le Zona cervico-brachiale touchant les zones de C4 à C7, s'étend de la région brachiale jusqu'au bras.

L'atteinte des nerfs cervicaux est parfois associée à un déficit moteur du membre supérieur, ou « paralysie zostérienne » [75], voire plus rarement encore, à une paralysie diaphragmatique [76].

3.1.4.1. Zona des membres inférieurs

Le Zona des membres inférieurs est très rare et peut se traduire par des paralysies flasques avec atrophie musculaire qui disparaissent en quelques mois. Ces paralysies sont secondaires à une atteinte des nerfs moteurs et à une paralysie du nerf sciatique poplité externe dans le cas du Zona des membres inférieurs.



Figure 38 : Zona de la partie supérieur de la jambe[74].

3.2. Zonas crâniens

Les Zonas crâniens Correspondent à l'atteinte des paires crâniennes ; ophtalmique, maxillaire supérieur, maxillaire inférieur et facial.

3.2.1. Zona facial :

Classiquement, il s'agit d'un Zona, qui apparaît d'un seul côté du visage. Il correspond à l'atteinte d'une des 3 branches du nerf trijumeau responsable de la sensibilité de la face.

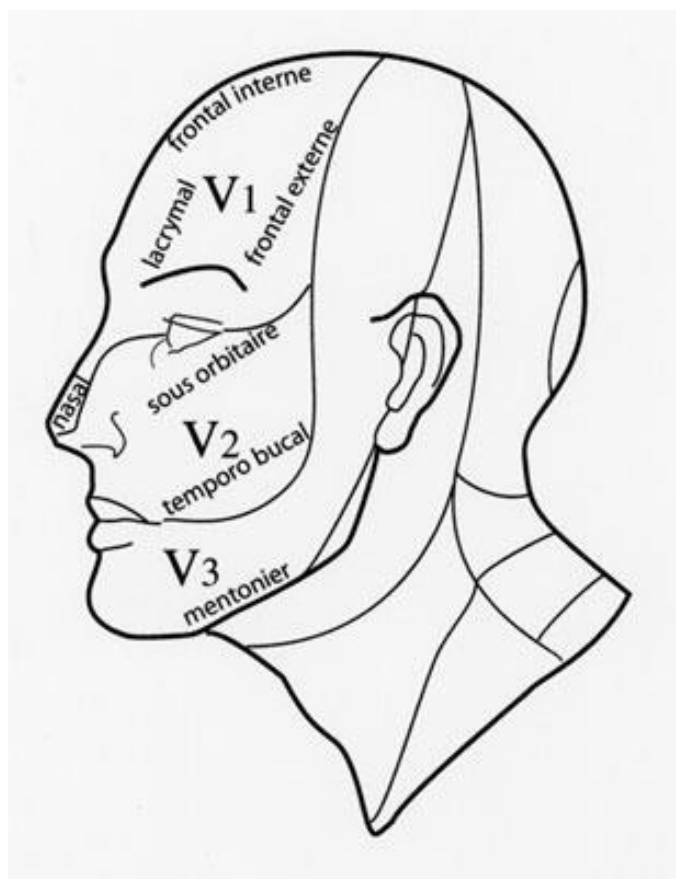


Figure 39 : Nerf trijumeau (V) et ses différentes branches[66].

3.2.1.1. Zona ophtalmique (10 à 25 %)

L'atteinte du ganglion de Gasser est responsable d'une éruption dans le territoire du nerf ophtalmique (Branche ophtalmique V1 de Willis du nerf trijumeau V) [1]. Ce dernier est purement sensitif et se divise en trois branches terminales qui peuvent être atteintes de façon isolée ou associée :

- La branche frontale innerve le front, les tiers moyen et interne de la paupière supérieure et la conjonctive sous-jacente ;

- La branche lacrymale innerve le tiers externe de la paupière supérieure et de la conjonctive;

-La branche naso-ciliaire est la plus fréquemment atteinte. Elle assure l'innervation sensitive de l'œil, du tiers interne de la paupière inférieure, de l'espace inter- la conjonctive, la racine du nez, et la cloison nasale.

Le Zona ophtalmique représente la forme la plus grave des Zonas céphaliques, Il est très fréquent chez les sujets âgés [77]. L'atteinte est presque toujours unilatérale et sa topographie permet de préciser la branche atteinte. L'association de vésicules sur l'aile du nez et l'angle interne de l'œil réalise le signe de Hutchinson et témoigne de l'atteinte de la branche naso-ciliaire. La symptomatologie débute par des céphalées fronto-orbitaires violentes, parfois précédées de 3 jours à l'éruption. Elles sont modérées chez le jeune et peuvent être intenses, lancinantes, prolongées chez les sujets au-delà de 50 ans. La douleur est accompagnée de fièvre et d'une adénopathie prétragienne homolatérale située en arrière de la branche montante du maxillaire inférieure et en avant du tragus. Sur le plan dermatologique, les lésions cutanées sont les mêmes que celles de la varicelle, avec une éruption évoluant en plusieurs poussées successives avec coexistence de lésions d'âge différent sur un cycle de 3 à 6 semaines. Cette éruption s'accompagne généralement d'un œdème des paupières.

Les complications du Zona ophtalmique sont l'apanage des personnes âgées, non seulement pour ce qui concerne les algies post-zostériennes rebelles aux différents traitements, parfois dramatiques et qui nécessitent une prise en charge spécifique, mais également d'autres complications neurologiques (méningo-encéphalite, myélite, ophtalmoplégie par atteinte des nerfs oculomoteurs, déficits moteurs, paralysie faciale homolatérale, hémiparésie controlatérale par vascularite granulomateuse) [78].

Les complications oculaires surviennent dans 50 % des cas. 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 tels qu'une conjonctivite, une uvéite, une rétinite, une nécrose rétinienne, une neuropathie optique ischémique, une ulcération palpébrale ou un glaucome.

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



Figure 40 : Zona ophtalmique du trijumeau (V1)[58].

Le Zona ophtalmique est une forme clinique rare du Zona de l'enfant. Dans une étude indienne sur 195 cas de Zona, 22 Zona ophtalmique ont été trouvés dont 10 % étaient des enfants [58]. La particularité de la forme de l'enfant est la prédominance de signes généraux, l'évolution généralement favorable et les algies post-zostériennes qui restent exceptionnelles.

Un examen ophtalmologique doit être systématiquement réalisé en cas : de Zona ophtalmique intéressant l'aile du nez (territoire nasociliaire), d'œdème palpébral, de baisse de l'acuité visuelle, d'hyperhémie conjonctivale ou d'immunodépression.

3.2.1.2. Zona du nerf maxillaire supérieur

Le Zona du nerf maxillaire supérieur est caractérisé par une éruption qui couvre la paupière inférieure, la joue, l'aile du nez, la lèvre supérieure, la face interne de la joue et la moitié du voile du palais [1].

3.2.1.3. Zona du nerf maxillaire inférieur

Le Zona du nerf maxillaire inférieur est caractérisé par une éruption localisée à la lèvre inférieure, la langue et la gencive. Il est caractérisé par un risque d'ostéonécrose locale.



Figure 41 : Zona maxillaire inférieur (V3) [74].

3.2.2. Zona du ganglion géniculé ou Zona auriculaire

Le VZV peut se répliquer au niveau du ganglion géniculé et migrer tout au long du nerf de Wrisberg, branche sensitive du nerf facial. L'éruption est faite de quelques vésicules localisées et se limite au conduit auditif externe et à la conque de l'oreille (Zone de Ramsay-Hunt). A cette discrète éruption s'associent une vive otalgie (par atteinte des ganglions de Corti) une adénopathie prétragienne, une anesthésie des 2/3 antérieurs de l'hémi-langue et parfois une paralysie faciale homolatérale d'installation brutale et des troubles cochléo-vestibulaires. Ainsi, toute paralysie faciale périphérique douloureuse évoque le Zona et fait rechercher l'éruption correspondante. L'évolution se termine en quelques semaines par la guérison sans séquelles [79].



Figure 42 : Zona auriculaire[79].

3.2.3. Zona du nerf vague (X)

Le Zona du X se traduit par une dysphagie, des nausées, des vomissements, des gastralgies avec irrégularités du rythme cardiaque. C'est un Zona qui est souvent à l'origine d'errances diagnostiques par polymorphisme des manifestations cliniques qu'il présente [79].

3.3. Zonas non éruptives

Il existe des formes non éruptives (Herpès Sine Zoster), notion introduite par Lewis, qui décrit des patients présentant des douleurs suivant un dermatome sans lésions cutanées [80]. Il correspond probablement à une ré-évolution du VZV avorté par la réponse immune de l'hôte.

4. Formes selon le terrain

4.1. Chez le nourrisson

Une varicelle maternelle contractée entre 21 et 36 SA peut entraîner un Zona chez le nourrisson ou le petit enfant (entre 2 mois et 4 ans dans 12% des cas), sans gravité particulière, traduisant la perte progressive de l'immunité maternelle anti-VZV acquise lors de cette infection anténatale [81].



Figure 43 : Zona sur le territoire du nerf sciatique gauche d'un nourrisson[82].

4.2. Chez l'enfant

Les enfants ayant eu une varicelle avant l'âge d'un an, représentent la majorité des sujets qui développent le Zona, avec un délai de 5 ans en moyenne entre la primo-infection varicelleuse et l'apparition du Zona, toutefois ce délai est considérablement plus court si la varicelle est survenue avant l'âge d'un an. Le Zona reste rare chez l'enfant avec une évolution des lésions favorables le plus souvent en l'absence d'une immunodépression. Cependant, l'apparition d'un Zona chez un enfant apparemment sain doit faire rechercher une immunodépression en particulier une infection à VIH [1].

Le Zona de l'enfant ne s'accompagne pas habituellement de douleur ou de névralgie post-herpétique. Toutefois, une fièvre, une surinfection bactérienne, des céphalées et une lymphadénopathie régionale peuvent être observées. Les formes thoraciques sont les plus fréquentes chez l'enfant jeune (moins de 7 ans), alors que les formes crâniocervicales sont plus habituellement retrouvées chez l'enfant plus âgé.

4.3. Chez le sujet âgé

Le Zona survenant chez un sujet âgé entraîne le plus souvent de graves complications surtout oculaires avec risque de DPZ et de séquelles.

4.4. Chez la femme enceinte

La survenue d'un Zona pendant la grossesse est rare, estimée entre 1,5/10 000 et 2/1000[83]. Cette situation n'est pas considérée à risque pour l'enfant, y compris en cas d'éruption impliquant les ganglions sensitifs des territoires utérins (T10 à L1). En effet, la virémie maternelle est faible voire nulle dans cette situation de réactivation, et l'enfant est protégé par les Ig maternelles : le risque d'embryo-foetopathie est ainsi considéré comme nul pour un zona typique chez une patiente immunocompétente. D'exceptionnelles observations de varicelle congénitale après des éruptions zostériennes disséminées ont été rapportées (moins de 30 dans la littérature) [84], remettant en cause le risque en cas d'immunodépression surajoutée. Cependant, Il n'y a aucun cas rapporté de varicelle néonatale en cas de zona maternel dans le péri-partum.

4.5. Chez l'immunodéprimé

L'immunodépression favorise la survenue du Zona et augmente le risque de dissémination du virus. En particulier chez les patients porteurs de leucémie aigüe, de lymphome, de LED et de transplant, de même chez les patients prenant une chimiothérapie cytotoxique ou un traitement immunodépresseur.

L'éruption prend souvent un aspect ulcérohémorragique et nécrotique [1]. Elle peut être bilatérale ou encore toucher plusieurs métamères. Dans 40 % des cas, c'est un zona généralisé qui débute par une éruption zoniforme suivie de vésicules disséminées sur tout le corps. Dans ce cas, le risque évolutif est accru d'une atteinte polyviscérale (Hépatiques, pulmonaires ou encéphaliques) et de la survenue d'autres complications [85]. C'est en particulier le cas chez le patient infecté par le VIH qui est exposé à la nécrose rétinienne aigüe et à la leucoencéphalite.

Le Zona est 10 fois plus fréquent chez le VIH + que dans la population générale. Il survient souvent précocement dans l'évolution de la maladie et est même souvent révélateur de l'infection VIH (Dans 46 % des cas) [86]. En revanche, la survenue d'une infection à VZV serait un facteur statistiquement associé à un risque de progression de la maladie avec un passage au stade sida dans un délai variable : de 21% dans les 3 mois à 30 % dans les 2 ans.

Les Zonas observés au cours de l'infection par le VIH ne se distinguent pas par leur localisation qui reste classique. Les particularités du Zona ont fait l'objet de deux études comparatives en Afrique [87]. Au Zaïre, 101 patients infectés par le VIH ont été comparés à 14 patients non infectés par le VIH ; les fréquences des algies zostériennes et post-zostériennes étaient semblables mais la durée d'évolution était plus longue en cas d'infection par le VIH. Au Kenya, 196 patients séropositifs pour le VIH, ont été comparés à 34 patients séronégatifs ; chez les premiers le Zona est significativement plus douloureux, impétiginisé, multimétamérique et d'évolution prolongée [88]. Dans cette dernière étude, les localisations ophtalmiques ne sont observées que chez les patients infectés par le VIH.

VII. Diagnostic différentiel

1. Phase prodromique

Durant la phase prodromique, les localisations notamment intercostales du Zona peuvent mimer une douleur cardiaque (syndrome coronarien aigu), gastrique (ulcère gastro-duodéal), lombo-abdominale (cholécystite, appendicite aiguë, hernie discale), urologique (colique néphrétique) ou hépatique [58]. Une localisation ophtalmique peut imiter un glaucome aigu. Cependant, ces diagnostics sont éliminés par les examens paracliniques notamment l'imagerie et la biologie.

2. Phase d'état

Malgré les caractéristiques typiques du Zona (caractère unilatéral et métamérique de l'éruption vésiculeuse), il est susceptible d'être confondu avec d'autres maladies dermatologiques associées à des vésicules [66]. Ainsi, un Zona peu étendu peut prêter discussion avec un Herpès (notion de récurrences au même site) ou avec un eczéma dans les formes peu vésiculeuses. L'herpès est responsable habituellement d'un seul bouquet de lésions, en opposition au Zona qui aboutit à 3 ou 4 lésions groupées. En cas de doute L'isolement viral pourra trancher entre les deux.

Un Zona peut simuler également une infection disséminée à *HSV* chez les patients qui présentent un eczéma atopique, appelé également syndrome de Kaposi Juliusberg ou éruption varicelliforme de Kaposi. Il peut aussi prêter confusion avec un purpura vasculaire en cas de Zona hémorragique.

Le Zona peut également être confondu avec l'impétigo, mais la couleur mélicérique des croûtes et le prélèvement bactériologique des lésions permettent sa reconnaissance et sa distinction.

Un Zona de la face peut mimer un érysipèle, avant le stade vésiculeux, qui est de manière générale bilatéral. Le Zona généralisé quant à lui, il peut être confondu avec une varicelle.

Au niveau du cuir chevelu, il faut écarter la nécrose du scalp de l'artérite de Horton.

Le diagnostic différentiel du Zona fait discuter également le pemphigus vulgaire. Celui-ci est caractérisé par une acantholyse intraépidermique suprabasale, avec formation d'une cavité bulleuse, mais où il manque la dégénérescence ballonnisante des cellules épithéliales, spécifique des viroses du groupe herpès [2].

VIII. Diagnostic virologique

Dans la majorité des cas, le diagnostic du Zona est clinique (antécédents de varicelle plus ou moins ancienne, caractère des lésions, topographie unilatérale), ce qui rend le diagnostic biologique rarement utile ; Cependant, le recours aux examens de laboratoire est nécessaire en cas de doute, notamment devant les formes graves ou compliquées ou devant les éruptions atypiques ou bien devant les formes douloureuses pures [1].

1. Prélèvements

Le prélèvement doit être réalisé par le praticien ou par le biologiste au laboratoire. Généralement, tout prélèvement pour recherche virale directe doit être réalisé le plus précocement possible pendant la phase aiguë de la maladie, quand l'excrétion virale est maximale [89].

Le prélèvement cutané doit être effectué avant tout traitement local et comporter des cellules de la base des lésions vésiculeuses fraîches (avant stade de croûtes), intactes et en grande quantité. Un prélèvement peut se faire par:

- Ponction du liquide vésiculaire à l'aide d'une seringue

- Ecouvillonnage du plancher et de la périphérie d'une lésion: Le plancher de la vésicule ou les ulcérations doivent être grattés de façon appuyée, mais sans faire saigner, le sang contient des Ac anti-VZV qui peuvent fausser le diagnostic, à l'aide d'un autre écouvillon ou d'un vaccinostyle.

- Biopsie de lésion chronique après ablation de la croûte.

D'autres types de prélèvements sont possibles :

- Liquide céphalo-rachidien (LCR) : En cas d'atteinte neurologique ;
- Sang recueilli sur EDTA : Chez l'immunodéprimé ;
- Prélèvements oculaires (Humeur aqueuse) : En cas d'atteinte oculaire ;
- Le liquide amniotique : En cas de varicelle maternelle ;
- Aspiration / Lavage broncho-alvéolaire (LBA) : En cas de Pneumopathie à VZV.

Afin d'éviter la dessiccation des prélèvements, ils doivent être immédiatement plongés dans un milieu de transport contenant des acides aminés, des vitamines du groupe B et PP, des nutriments (glucose), des minéraux (calcium, sodium et potassium) ainsi que des antibiotiques et des antifongiques pour éviter les contaminations.

2. Transport

Le transport doit se faire dans un tube de milieu de transport pour virus et doit être immédiatement acheminé au laboratoire, idéalement dans un délai entre 2 et 4 heures, si possible dans de la glace, afin d'être inoculés immédiatement sur des cellules. En raison de l'extrême fragilité du virus et lorsque l'inoculation immédiate est impossible, un stockage à +4°C doit être envisagé pendant 48 heures, mais une congélation momentanée à -70°C est préférable [89].

3. Diagnostic virologique direct

3.1. Culture cellulaire

3.1.1. Principe

La culture cellulaire consiste à inoculer le produit prélevé aux cellules embryonnaires de poumon humain (lignée MRC5). Le VZV est un virus difficile à cultiver et l'apparition d'un effet cytopathique peut nécessiter de 3 jours à une semaine. Cet effet produit par le virus sur les cellules MRC5 est d'aspect « sale » : il se caractérise par des foyers de cellules rondes et réfringentes, induisant progressivement une lyse du tapis cellulaire. Cette technique présente certains inconvénients mais demeure la méthode de référence du diagnostic de

l'infection par le *VZV*, étant la seule permettant d'obtenir une quantité de virus suffisante pour typer la souche ou rechercher des résistances aux antiviraux par la réalisation d'un antivirogramme [59].

3.1.2. Inconvénients

-Délai des résultats long et donc c'est une technique peu adaptée à un diagnostic d'urgence.

-Nécessité d'un laboratoire de culture cellulaire proche, car le virus est fragile, et d'un transport rapide au laboratoire dans des conditions strictes de conservation.

-Difficulté d'établir une différence entre le virus de HSV et celui de VZV [59].

3.2. Microscopie électronique

C'est un examen simple et rapide mais 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). En outre, l'aspect microscopique observé distingue les herpès virus mais ne fait pas la différence entre un *HSV* et un *VZV* [15].

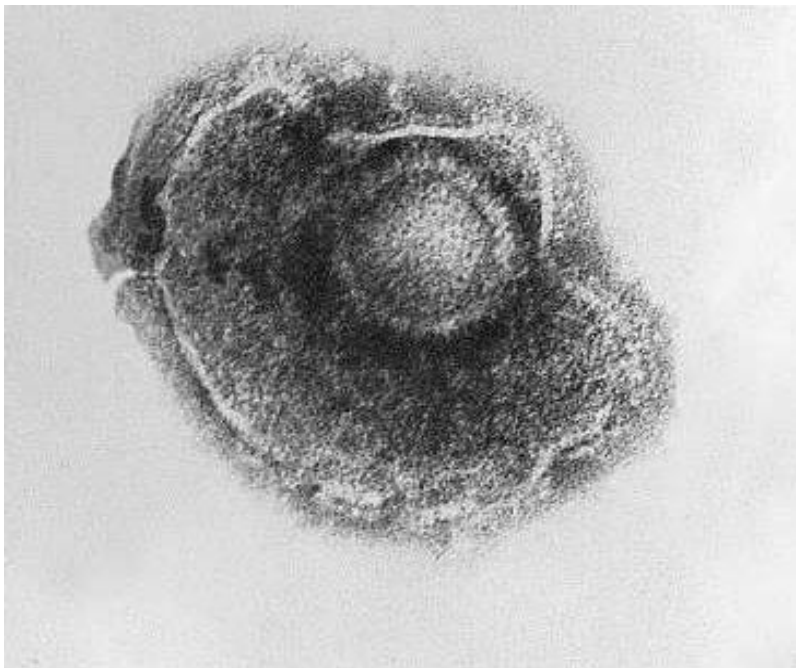


Figure 44 : VZV en Microscopie électronique[15].

3.3. Immunofluorescence directe

Il s'agit d'une méthode de diagnostic direct plus rapide que la culture cellulaire, le résultat étant obtenu généralement en moins de 24h.

Elle est réalisée à partir de prélèvements, cutanés ou de LBA, riche en cellules intactes non congelées. Le prélèvement est fluidifié puis les cellules sont fixées directement sur une lame en verre pour immunofluorescence ou immunoperoxydase, des Ac monoclonaux pré-titrés marqués à la fluorescéine ou à la peroxydase sont appliqués sur l'échantillon étalé sur la lame et incubés pendant 30 à 40 minutes à 37°C. L'Ac non lié est ensuite extrait et la préparation colorée est disposée sur un support et examinée au microscope à fluorescence dont la lumière UV va exciter le fluorochrome et entraîner une coloration VZV positive dans le cytoplasme et le noyau de la cellule ce qui va fortement évoquer une infection VZV [90].

La sensibilité de cette technique dépend de la qualité du prélèvement et de l'état des lésions prélevées ; la sensibilité sera optimale pour des prélèvements de vésicules et diminuera pour des lésions en cours de cicatrisation.

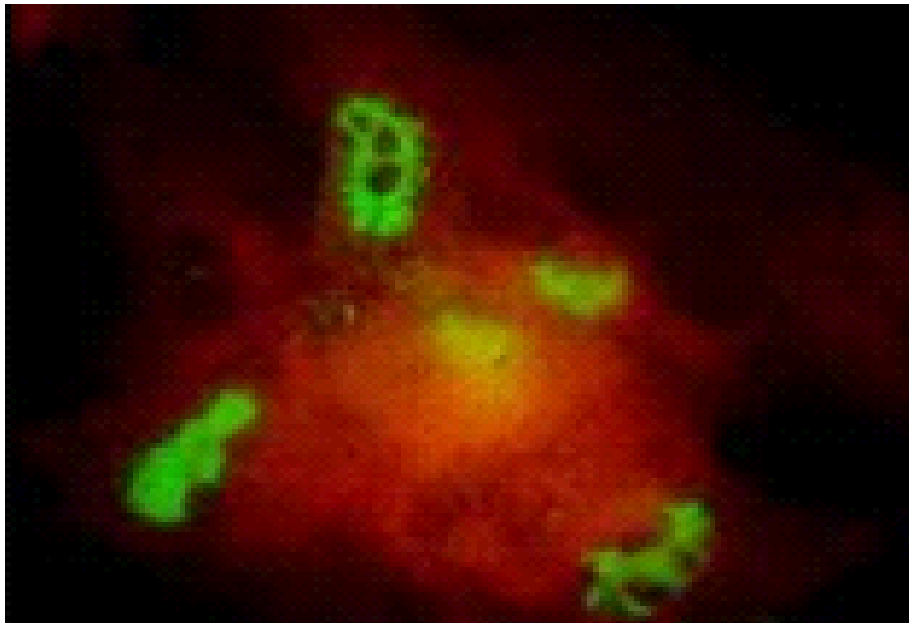


Figure 45 : Mise en évidence d'un VZV à partir d'un prélèvement cutané par immunofluorescence[91].

3.4. Cytodiagnostic de Tzanck

C'est un examen très rapide et peu coûteux. Il est assez spécifique des infections à herpès virus mais moyennement sensible (40 à 50 % de faux négatifs) [92]. Il permet de mettre en évidence une altération des kératinocytes, ainsi après une coloration des frottis au May-Grunwald-Giemsa, on peut observer en MO des cellules ballonisantes, contenant des inclusions, et plurinucléés avec aspect {mûriforme} témoignant de l'effet cytopathogène des Herpèsvirus. Cependant cet examen ne permet pas de distinguer le VZV des autres virus du groupe herpès ; de ce fait, un prélèvement virologique pour culture ou PCR virale est nécessaire pour diagnostic étiologique précis.

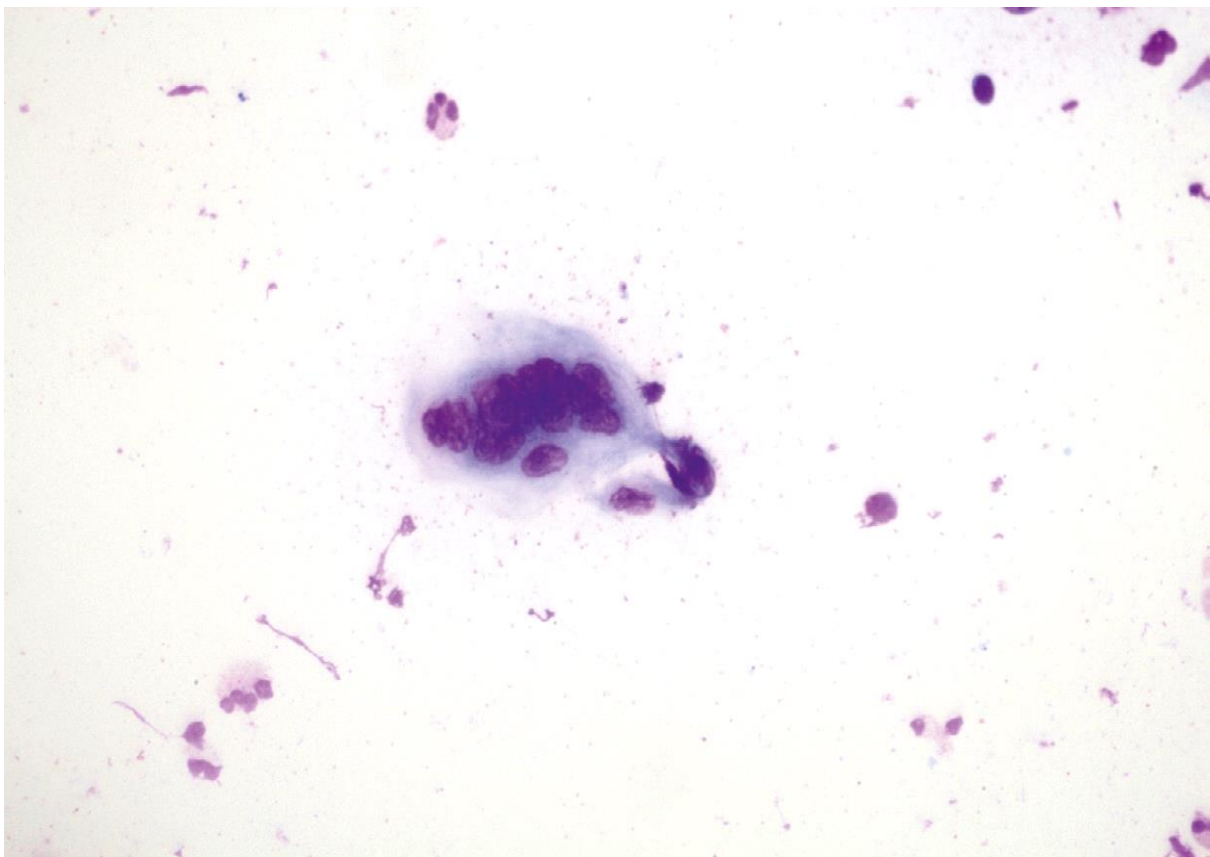


Figure 46 : Kératinocyte “mûriforme”, montrant de multiples noyaux anguleux accolés les uns aux autres (étalement sur lame coloré par MGG, x 400)[92].

3.5. Recherche du génome viral : PCR

La PCR représente la méthode la plus sensible et la plus spécifique pour détecter le VZV [93]. Les premières descriptions de la PCR datent de **1985** où l'on a mis en évidence le génome viral grâce à une technique de réaction de polymérisation en chaîne permettant d'obtenir d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique à partir d'un échantillon biologique.

3.5.1. Principe

A partir d'un prélèvement, l'ADN est extrait selon différentes méthodes. La PCR permet le recopiage d'une portion limitée du génome viral, grâce à des amorces et à l'action d'une ADN polymérase [94]. Les amorces sont conçues de telle sorte qu'elles s'hybrident au génome viral, l'une sur le brin sens, l'autre sur le brin anti-sens. L'ADN polymérase (Taq polymérase étant la plus utilisée) s'accroche aux deux amorces et synthétise de l'ADN complémentaire du génome viral qui lui sert de modèle ; la synthèse est possible grâce à l'apport dans le milieu réactionnel de dATP, dCTP, dGTP, dTTP. Chaque cycle de PCR comporte une étape de dénaturation de l'ADN, une étape d'hybridation des amorces, puis une étape de synthèse de l'ADN. Ces étapes sont réalisées dans un thermocycleur par trois changements successifs de température (95°C, 55°C, 72°C). Après l'amplification génique, les acides nucléiques amplifiés sont détectés, soit par électrophorèse en gel d'agarose, soit par hybridation moléculaire post-PCR.

Pour un diagnostic plus certain, plusieurs caractéristiques de la PCR doivent être impérativement vérifiées. D'une part, le fragment amplifié est choisi dans une région spécifique du VZV en particulier vis à vis des autres Herpesviridae et dans une région constante génétiquement pour détecter la totalité des souches de VZV. D'autre part, un soin extrême doit être apporté pour éviter les contaminations en particulier par les produits amplifiés. Enfin, la PCR impose d'étudier des liquides biologiques non hémorragiques et d'éliminer une contamination vasculaire dans l'étude des biopsies tissulaires.

La recherche d'ADN par PCR est possible à partir d'un frottis cutané, des prélèvements de vésicules, de croûtes et de biopsies cutanées mais aussi sur le LCR en cas de signes neurologiques et sur le liquide amniotique en cas de varicelle maternelle [95]. Cette technique est réservée aux patients présentant des complications notamment en cas d'atteinte ophtalmologique, neurologique ou fœtale et chez les patients immunodéprimés, pour rechercher une virémie ou pour confirmer le diagnostic sur l'analyse des tissus.

3.5.2. Avantages

- Technique plus sensible
- Nécessité d'une faible quantité de prélèvement
- Résultat dépend moins des conditions de transport et de conservation
- Diagnostic possible sous traitement antiviral
- Avec la PCR en temps réel, le résultat peut être rendu dans les deux heures qui suivent le prélèvement [95].

3.5.3. Inconvénients

- Risque de faux positifs : contamination
- Risque de faux négatifs : présence d'inhibiteurs dans certains prélèvements, ce qui nécessite un manipulateur expérimenté.

La recherche de l'ADN du VZV par biologie moléculaire est devenue indispensable dans les cas d'urgence ou dans les cas nécessitant une confirmation rapide du diagnostic [95].

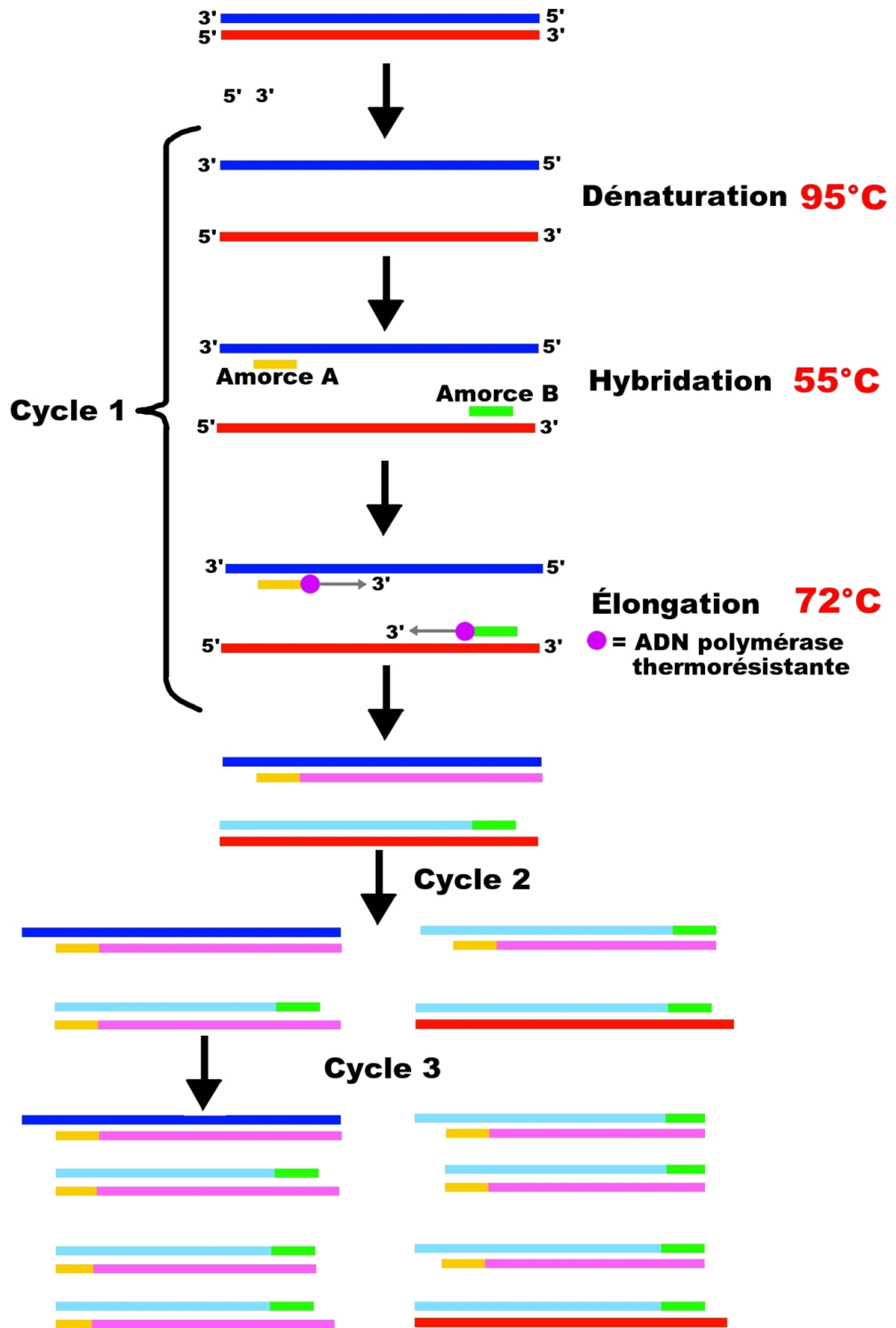


Figure 47 : Principe de la PCR[96].

4. Diagnostic virologique indirect : Sérologie

La sérologie utilise différentes méthodes immunologiques pour visualiser la présence d'Ac anti-VZV, la méthode de l'Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) est la plus utilisée en pratique courante [97]. Les techniques d'agglutination au latex et fixation du complément permettent également de poser le diagnostic mais présente peu d'intérêt en pratique thérapeutique. La sérologie VZV peut être demandée comme un simple contrôle d'immunité par les cliniciens, par exemple avant la mise en place de traitements pouvant interférer avec l'immunité cellulaire (greffes, immunosuppresseurs...) ou dans le cadre d'une grossesse avec notion de contage récent (à condition que ce dépistage soit fait dans les 9 jours après le contage, avant la séroconversion).

Le sérodiagnostic est surtout pertinent lors de la primo infection. Pour le Zona, il est moins intéressant car l'élévation du titre des Ac s'observent moins constamment. En revanche, il est utile pour les adultes sans antécédents connus de varicelle pour déterminer leur statut immunitaire et en l'absence d'Ac VZV pour instituer un traitement préventif afin d'éviter la varicelle grave de l'adulte. Il est également demandé en cas de présentation atypique du Zona ou en cas de présence de vésicules en faible quantité.

4.1. ELISA

C'est un test qualitatif et quantitatif pour la caractérisation des Ac anti-VZV dans le sérum, le plasma ou le LCR. L'ELISA d'Immunoglobulines M (IgM) permet la caractérisation d'une infection aigue alors que celui des Immunoglobulines G (IgG) est utilisé pour le diagnostic des infections récentes et passées, la détermination de l'immunité, ainsi que pour la détection des Ac formés dans l'espace intrathécal en cas de manifestations neurologiques. Lors du Zona, la présence d'IgM est inconstante, il convient alors de rechercher ces Ac en association avec une cinétique des IgG sur deux prélèvements espacés de deux semaines pour détecter une réactivation de l'immunité humorale à l'encontre du virus. Donc, le dosage des IgG est utile pour étudier l'immunité vis-à-vis du VZV surtout chez les femmes enceintes après exposition au virus [98].

En cas d'atteinte neurologique, la recherche des IgM et des IgG dans le LCR est utile en complément de la PCR [99]. Cette méthode vise à mettre en évidence une synthèse intrathécale d'Ig anti-VZV : après dosage des taux d'IgG anti-VZV dans un LCR et un sérum prélevé au même moment, le ratio des taux LCR / Sérum est calculé. Un ratio élevé serait en faveur d'une synthèse d'Ig anti-VZV dans le LCR et pourrait orienter vers une manifestation neurologique de l'infection par le VZV.

4.1.1. Principe

Cette technique comporte 4 étapes [100]:

-Fixation de l'antigène : L'antigène connu, spécifique à l'Ac recherché, est incubé sur une plaque de micro-titration. L'antigène va se fixer de manière électrostatique au fond des puits qui sont ensuite lavés pour enlever les antigènes non fixés.

-Fixation de l'Ac à doser : Incubation du sérum du malade contenant l'Ac. Les Ac spécifiques vont se fixer aux antigènes. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les anticorps non fixés.

-Fixation de l'Ac traceur : Incubation d'un Ac secondaire couplé à une peroxydase. C'est un anti IgG qui va donc reconnaître l'Ac primaire. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les Ac secondaires non fixés.

-Révélation : Incubation d'un substrat (para-nitrophényl phosphate) spécifique à l'enzyme qui, si la réaction est positive, va être transformé et induire une coloration jaune. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente et donc à la concentration d'Ac recherchés.

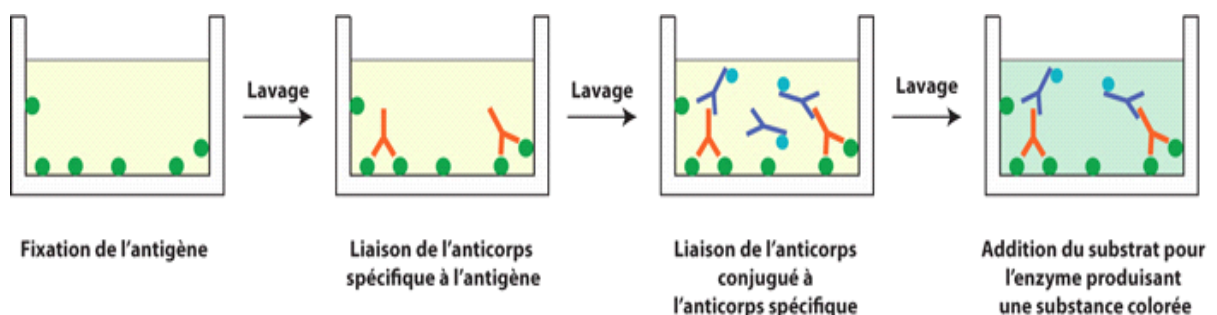


Figure 48 : Principe de l'ELISA[97].

4.1.2. Avantages

Rapidité (délai 5 heures), lecture automatique de densité optique.

4.1.3. Inconvénients

- Aucun diagnostic ne doit être rendu sur la base des seuls résultats de la technique ELISA. Les résultats des tests doivent être interprétés en conjonction avec une évaluation clinique et les résultats d'autres procédures diagnostiques.

-Un résultat positif chez un patient immunodéprimé n'indique pas nécessairement une infection antérieure par le VZV.

- Coût plus élevé que celui de l'immunofluorescence [101].

4.2. Technique d'agglutination au latex

4.2.1. Principe

Cette technique est utilisée pour la détection rapide de l'antigène viral ou de l'Ac anti-VZV [97]. Elle est basée sur l'agglutination des antigènes fixés sur des microparticules sphériques de latex en présence de l'Ac viral spécifique (Les Ag viraux sont liés par des liaisons covalentes ou sont adsorbés passivement aux particules). Les particules de latex peuvent avoir trois diamètres différents, généralement ce sont les particules de 0,81 µm de diamètre qui sont utilisées. Elles sont faites de polystyrène, polyacrylate, polyacrolein ou polyacrylamide. Les particules, qui portent à leurs surfaces des antigènes spécifiques avec ses épitopes, sont mélangées au sérum dilué sur une lame de microscope. Les Ac sont capables de lier deux épitopes et établiront donc des ponts entre les particules qui seront visibles à l'œil nu comme une agglutination dans 10-15min.

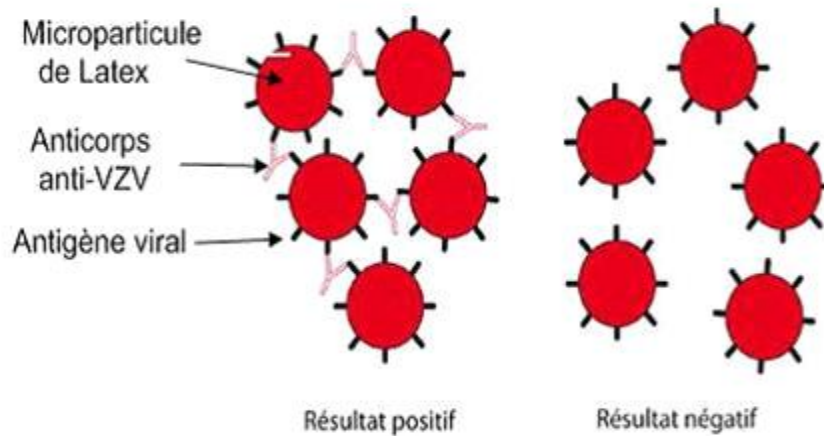


Figure 49 : Principe de la technique d'agglutination au latex[97].

4.2.2. Avantages et inconvénients

C'est une méthode qui donne un résultat rapide (< 30 min), utilisable en urgence, mais avec une spécificité et une sensibilité inférieures aux techniques immuno-enzymatiques, nécessitant la confirmation du résultat obtenu [101].

4.3. Réaction de fixation du complément

Cette technique est actuellement réalisée en plaque de micro-titrage en deux étapes : D'abord, le sérum dilué et l'antigène viral spécifique sont mélangés en présence du complément pré-titré de cobaye [97]. Si l'Ac du sérum et l'antigène viral réagissent et forment des complexes immunitaires d'antigène-Ac, le complément se liera aux complexes et sera épuisé ou « fixé ». En cas d'absence d'Ac spécifique, les complexes ne se formeront pas, et le complément demeurera libre dans le mélange de la réaction. Dans la seconde étape, des érythrocytes de moutons sensibilisés sont ajoutés au mélange de la réaction. Une lyse des érythrocytes se produit lorsqu'il reste suffisamment de complément (c'est-à-dire lorsque aucun complexe immunitaire n'a pas été formé dans l'étape précédente). En revanche, la « fixation » de complément par les complexes spécifiques d'antigène-anticorps-complément inhibe l'hémolyse et les érythrocytes restent intacts et donnent après centrifugation un petit bouton caractéristique sur la surface de la plaque de micro-titrage.

L'Ac déterminé par cette méthode tend à être plus largement réactif que l'Ac mesuré par d'autres méthodes. Une activation du complément se produit seulement avec des complexes d'antigène-IgG1, IgG2, IgG3 et IgM. Généralement le complément se lie plus efficacement aux IgM qu'aux l'IgG.

La Réaction de fixation du complément est moins sensible que d'autres techniques et ne permet pas de connaître le statut immunitaire d'un sujet mais capable de détecter une séroconversion sur deux prélèvements effectués à 3 ou 4 semaines d'intervalle.

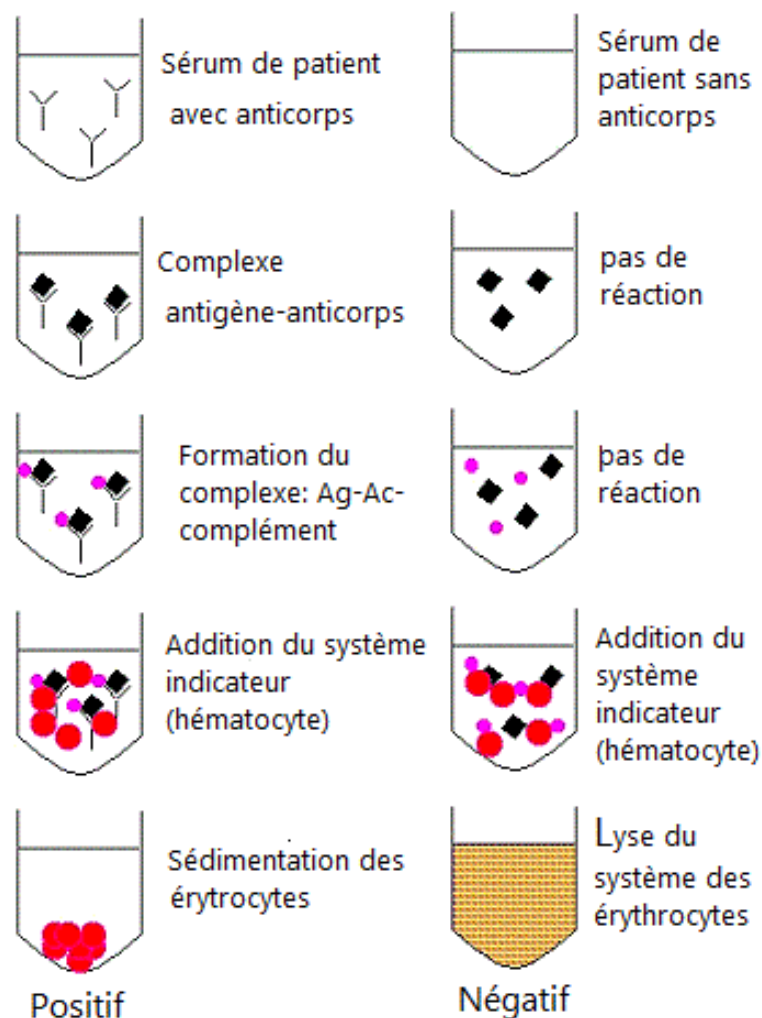


Figure 50 : Principe de la réaction de fixation du complément[97].

IX. Evolution-complications

L'évolution du Zona est en règle générale favorable avec guérison en 3 à 4 semaines. Néanmoins, des complications peuvent survenir le plus souvent chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés. Ces complications peuvent avoir une incidence sur la qualité de vie de certains patients et affecter leurs sommeils et leurs activités sociales.

Dans une série de 859 patients atteints du Zona, 100 (12%) ont eu des complications dans les 60 jours suivant la phase éruptive: 83% ont eu une complication, 12% deux et 5% trois ou plus. La prévalence à 60 jours des DPZ, des surinfections, des complications oculaires et des atteintes neurologiques était respectivement de 8%, 2% ,2% et 1% [102].

1. Complications neurologiques

1.1. Douleurs Post-Zostériennes : DPZ

Les DPZ sont des douleurs qui persistent dans un délai de plus de 6 semaines après l'éruption cutanée, mais parfois des mois ou des années après l'épisode aigu [103]. Elles représentent la principale complication du Zona, leur fréquence est difficile à évaluer mais on estime que 20% à 50 % des cas souffrent de DPZ six mois à un an après le rash.

1.1.1. Facteurs prédictifs d'une DPZ

Les facteurs prédictifs identifiés comme pouvant être responsables de la persistance de la douleur au-delà de 3 mois sont [104]:

- L'âge avancé (>70 ans)
- L'importance du rash cutané à J0 et son étendue
- L'intensité de la douleur aiguë et l'existence de prodromes précédant l'éruption
- L'atteinte ophtalmologique
- le stress psychologique et l'existence de comorbidités (diabète, maladie cardiovasculaire)

-L'impact du sexe sur la chronicisation des douleurs est mal élucidé, le sexe masculin pourrait être un facteur prédictif, alors que dans d'autres études le risque d'une DNP est plus important chez les femmes [105]alors qu'il n'a aucun impact dans certains études[106].

1.1.2. Sémiologie de la DPZ

La DPZ est une douleur neuropathique pure avec les caractéristiques sémiologiques classiques et communes à l'ensemble des douleurs neuropathiques. Elle siège au niveau d'un territoire neurologique systématisé métamérique (1 à 3 métamères le plus souvent) correspondant au territoire affecté par le Zona aigu. Les douleurs sont le plus souvent associées à un déficit sensitif plus ou moins important à type de paresthésies ou de dysesthésies.

Une DPZ est le plus souvent décrite sous différentes formes :

- Douleurs permanentes à type de brûlures
- Douleurs paroxystiques semblables à des chocs électriques ou à des coups de poignard
- Allodynie ; douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux, tel que l'effleurement de la peau ou les changements de température. C'est la composante douloureuse la plus pénible et plus de 90 % des patients souffrant d'DPZ en sont atteints [107].

1.2. Autres complications neurologiques

Les complications neurologiques compliquent 5 à 15 % des Zonas [108]. Elles sont multiples et variées, affectant autant le système nerveux périphérique que central.

1.2.1. Atteinte du système nerveux central (SNC)

Les complications du SNC surviennent plus volontiers chez l'immunodéprimé (où elles sont en général plus sévères), mais peuvent se rencontrer chez l'immunocompétent [109].

1.2.1.1. Myélite

La myélite est une manifestation assez peu fréquente du Zona, compliquant moins de 1 Zona sur 1 000. Ses signes cliniques habituels sont une paraparésie, un déficit sensitif et des troubles sphinctériens traduisant une myélite aiguë transverse. Habituellement, la myélite peut survenir 1 à 2 semaines après l'éruption cutanée de manière soudaine et rapide chez un patient immunocompétent. Chez un immunodéprimé, elle survient de façon progressive et insidieuse et son évolution est le plus souvent fatale en rapport avec une nécrose médullaire par prolifération du VZV dans le parenchyme [110].

Son diagnostic paraclinique repose sur les données de l'analyse du LCR, qui peut montrer une pléiocytose avec une protéinorachie normale (ou modérément augmentée) et une PCR VZV positive, ainsi que sur l'IRM médullaire qui montre un signal T2 hyper intense [111].

Son pronostic est variable, allant de la récupération totale au décès, en particulier chez l'immunodéprimé.

1.2.1.2. Méningite et méningo-encéphalite

L'infection aiguë au VZV peut se présenter sous la forme d'une méningite aseptique avec PCR VZV positive ou d'une méningo-encéphalite avec ou sans éruption cutanée [112].

Plusieurs cas de méningo-encéphalite à VZV compliqués de nécrose épendymaire et de nécrose vasculaire méningée ont été rapportés chez des sujets immunodéprimés. Le tableau est celui d'une hydrocéphalie avec syndrome méningé d'évolution fatale, avec dans le LCR des milliers de cellules/mm³, et un taux de protéines à plusieurs grammes/litre [113].

1.2.1.3. Vasculopathies

Les encéphalites à VZV touchent 0,1 à 0,2 % des patients présentant une infection à VZV [109]. Il s'agit de vasculopathies pouvant toucher les gros vaisseaux, survenant préférentiellement chez l'immunocompétent, ou les vaisseaux de petit calibre survenant exclusivement chez l'immunodéprimé.

L'artérite des gros vaisseaux (ou vasculopathie unifocale) se manifeste sous la forme d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique dont le déficit est controlatéral au Zona. Elle est le plus souvent secondaire à la réactivation du VZV dans le nerf trijumeau et à son déplacement vers le visage via les nerfs sensoriels ophtalmiques et vers l'artère carotide interne et ses branches intracrâniennes via des fibres afférentes [114].

Des signes d'atteinte encéphalitique peuvent être également rapportés [115] tels que fièvre, céphalées, troubles du comportement, myoclonies ou crises comitiales. L'artériographie montre des sténoses segmentaires, le plus souvent dans le territoire des artères sylvienne, cérébrale antérieure et carotide interne, voire de l'artère centrale de la rétine. Mais, le territoire cérébral postérieur n'est pas en reste et peut être atteint en cas de zona avec éruption cervicale ou rétro-auriculaire.

L'artérite des vaisseaux de petit calibre est la complication post-zostérienne la plus fréquente chez les immunodéprimés. Les manifestations neurologiques sont variables, d'installation subaiguë et accompagnées de signes d'encéphalite [115].

1.2.2. Atteinte du système nerveux périphérique

- Déficit moteur focal : Paralysie zostérienne du membre supérieur voire plus rarement paralysie diaphragmatique en cas d'atteinte des nerfs cervicaux [76], paralysie zostérienne du membre inférieur en cas d'atteinte des nerfs lombo-sacrés.

- Vessie neurologique et dysfonctionnement intestinal et érectile parfois en cas d'atteinte des nerfs lombo-sacrés [116].

-Paralysie des nerfs crâniens : Le Zona représente la seconde cause de paralysie faciale périphérique, avec une fréquence de l'ordre de 4,5 % à 8,9 % [117]. L'atteinte du nerf optique (Nerf III) en cas de Zona ophtalmique est responsable d'une ophtalmoplégie avec ou sans névrite optique associée [118].

2. Complications non-neurologiques

Tableau III : Complications non neurologiques du Zona[119].

	Cutanée	Ophtalmique	Systémique
Aigu	<ul style="list-style-type: none"> -Surinfection bactérienne - Zona hémorragique -Zona gangréné -Zona généralisé 	<ul style="list-style-type: none"> -Conjonctivite - Sclérite/épisclérite -Uvéite -Kératite -Iridocyclite (Risque de glaucome) 	<ul style="list-style-type: none"> -Pneumonie -œsophagite -Myocardite -Entérocolite -Pancréatite -Arthrite
Chronique	<ul style="list-style-type: none"> -Zona persistant -Mauvaise cicatrisation -Hypopigmentation/dépigmentation -Lésions cutanées granulomateuses -Pseudolymphome cutané -Manifestations psoriasiques (=Phénomène de Köbner) 	<ul style="list-style-type: none"> -Kératite -Choriorétinite -Névrite optique rétrobulbaire -Vascularite -Panophtalmie -Atrophie du nerf optique 	<ul style="list-style-type: none"> -Dysfonctionnement diaphragmatique, vésical ou intestinal (par atteinte des nerfs correspondants)

2.1. Complications cutanées

2.1.1. Surinfection bactérienne

Le risque de surinfection bactérienne, à staphylocoque doré et/ou streptocoque pyogène, est fréquent et plus marqué chez l'immunodéprimé. Il s'agit habituellement d'un simple impétigo voire d'une folliculite bactérienne mais des complications plus graves peuvent survenir telles qu'une dermohypodermite aiguë, une fasciite nécrosante, un myosite, un abcès musculaire ou cutané, une nécrose musculaire voire une dissémination bactériémique avec des localisations viscérales bactériennes (ostéo-arthrite, ostéomyélite, méningite, épiglottite, pneumopathie). Cet état septique peut aboutir dans les cas les plus sévères à un choc septique [120].



Figure 51 : Zona de la région sacrée et du membre inférieur surinfecté avec nécrose et ulcérations[121].

2.1.2. Zona hémorragique

Les formes hémorragiques du Zona sont l'une des présentations cliniques classiques de l'affection chez les patients immunodéprimés. Le terme d'hémorragique se rapporte à différents aspects séméiologiques ; Il désigne le plus souvent une présentation nécrotique de l'éruption qui est effectivement plus marquée en cas d'immunodépression. Parfois, ce terme est utilisé pour décrire des formes plutôt purpuriques survenant sur un terrain de thrombopénie. Il est également utilisé pour décrire des éruptions dont les vésicules ou les vésiculobulles ont un contenu sérohémorragique [122]. Cet aspect séméiologique est plus fréquent chez l'immunodéprimé mais également en cas de thrombopénie sous-jacente.



Figure 52 : Vésicules hémorragiques du Zona[58].

2.1.3. Zona généralisé ou disséminé

Chez le sujet immunocompétent, quelques vésicules peuvent être découvertes à distance du dermatome initialement atteint. Si plus d'une vingtaine de lésions sont présentes en dehors du dermatome, on parle alors de forme cutanée disséminée [123]. Moins de 2 % de ces infections disséminées à VZV surviennent sur un terrain immunocompétent, une immunosuppression sous-jacente est habituellement présente. Ces Zonas disséminés sont associés à une morbidité plus importante puisqu'ils se compliquent dans 5 à 14 % des cas de localisations viscérales (foie, poumon, SNC), plus volontiers chez l'immunodéprimé non VIH que chez le VIH+ [124].

L'intervalle de temps entre le Zona et la dissémination cutanée est d'environ 6 jours (avec des extrêmes de 2 à 12 j). L'aspect clinique est souvent modifié avec de larges lésions vésiculopustuleuses quelquefois ombiliquées, parfois coalescente en bulles hémorragiques voire associées à des ulcérations extensives nécrotiques [125].

2.1.4. Zona récurrent

Le diagnostic du Zona récurrent est défini par la survenue de nouvelles lésions du Zona 1 mois après la résolution complète de l'infection initiale, permettant ainsi de la différencier des formes chroniques ou persistantes du Zona [126]. La récurrence survient le plus souvent dans le même territoire mais parfois dans un autre dermatome et peut être multiple dans le temps chez les immunodéprimés.

2.1.5. Zona chronique

Les formes chroniques ou persistantes du Zona sont définies par l'apparition continue de nouvelles lésions durant plus de 1 mois après le début de l'éruption. Elles peuvent faire suite à un Zona localisé ou disséminé ou survenir sans lésions apparentes initiales d'infection à VZV. Ces lésions sont également susceptibles de se développer après plusieurs épisodes de récurrences typiques. Leur durée d'évolution est variable mais s'étale sur plusieurs mois (3 à 12 mois) avec le plus souvent des périodes de progression et de régression sans cicatrisation complète [127].

2.2. Complications ophtalmiques

Les complications oculaires sont plus courantes chez les sujets âgés que chez les enfants.

L'atteinte de la branche nasale du nerf ophtalmique est à l'origine des complications les plus sérieuses, en particulier une kératite pouvant conduire à la cécité. D'autres manifestations sont observées comme la conjonctivite, l'uvéite, la rétinite, la nécrose rétinienne, la neuropathie optique ischémique, l'ulcération palpébrale ainsi que le glaucome. La gravité de ces complications nécessite une prise en charge et un suivi ophtalmologique pour en limiter les conséquences.

D'autres complications oculaires peuvent surgir comme la sclérite, l'épisclérite, l'iritis, la névrite optique, les hémorragies rétinienne et différentes paralysies oculaires [128].

X. Traitement

Les objectifs du traitement du Zona sont divers : Arrêter la réplication virale, Réduire la contagiosité, accélérer la cicatrisation des lésions cutanées, contrôler la douleur associée à la névrite aiguë, réduire l'incidence des complications.

1. Traitement symptomatique

1.1. Soins locaux et mesures générales

- Douches biquotidiennes tièdes (éviter les bains favorisant la macération des lésions) à l'aide d'un savon (tensioactif anionique émulsionnant les particules grasses) ou d'un pain dermatologique (tensioactif moins agressif et moins alcalin) [130].

- Séchage des lésions sans frottement avec utilisation d'un sèche-cheveux si besoin pour bien assécher les vésicules.

- Désinfection des lésions à la Chlorhexidine en solution aqueuse à raison d'une fois par jour pour éviter son effet desséchant.

- Eviter le partage du linge de toilette et l'utilisation de gel, de crème, de pommade ou de talc.

- Pas d'indication de traitements locaux antiviraux, antibiotiques, anesthésiants ou antiprurigineux.

- Eviter de se gratter, d'arracher les croûtes ou de percer les vésicules afin de limiter la surinfection.

1.2. Antibiothérapie

Antibiothérapie anti staphylococcique et antistreptococcique par voie orale en cas de surinfection cutanée.

1.3. Corticoïdes locaux

Les corticoïdes locaux sont limités au traitement des complications ophtalmologiques : Kératites et uvéites antérieures.

1.4. Traitement de la fièvre

Le traitement symptomatique de la fièvre repose sur l'utilisation du paracétamol.

Les AINS sont à proscrire du fait de leur rôle potentiellement favorisant des surinfections bactériennes [131].

L'utilisation de l'aspirine est contre indiquée afin d'éviter le risque du syndrome de Reye.

1.5. Traitement du prurit

Un traitement par des anti-histaminiques H1 par voie générale peut être prescrit, en utilisant ceux qui ont une action sédatrice (hydroxyzine, dexchlorphéniramine) [130].

1.6. Traitement de la douleur

1.6.1. Traitement des douleurs de la phase aiguë

Les douleurs de la phase aiguë du Zona (<1mois après l'éruption) peuvent être prises en charge après une évaluation de la douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Les antalgiques de palier II sont le plus souvent suffisants (association paracétamol-codéine, paracétamol-tramadol, paracétamol-opioïde-caféine). Les antalgiques morphiniques forts ne sont proposés qu'en cas de douleurs résistantes (Morphine, Fentanyl). La corticothérapie est déconseillée pendant la phase aiguë du Zona) [130].

1.6.2. Traitement des DPZ

Une étude menée en 2011 par Edelsberg JS et al. a identifié 8 traitements efficaces dans la prise en charge des DPZ: l'Amitriptyline, la Gabapentine, la morphine, la Prégabaline, le Tramadol, la Nortriptyline, le Valproate Semisodique et la Capsaïcine[132].

1.6.2.1. Antidépresseurs

Parmi les antidépresseurs, les plus communément utilisées sont [133]:

-Antidépresseurs tricycliques :

Les antidépresseurs tricycliques ont démontré la meilleure efficacité contre le fond douloureux permanent, à condition d'être prescrits précocement pour être efficaces : Amitriptyline à raison de 75mg/j pendant 3 à 6 semaines. Les effets indésirables les plus souvent mentionnés sont les effets anticholinergiques: sécheresse buccale, troubles de l'accommodation et rétention urinaire et l'hypotension orthostatique. Ces effets sont dépendants de la dose d'où l'importance de débiter l'Amitriptyline avec précautions (10-25mg) pour atteindre selon l'âge 50 à 75 mg/jour.

-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS):

Les ISRS les plus utilisés dans le traitement des DPZ sont la Duloxétine et la Venlafaxine.

1.6.2.2. Antiépileptiques

Les deux antiépileptiques utilisés à ce jour pour la prise en charge des DPZ sont : La Gabapentine et la Prégabaline [134,135]. Ces deux molécules sont utilisées dans les douleurs à type de décharge électrique ou d'élanement. La Carbamazépine peut également être utilisée pour le contrôle des paroxysmes hyperalgiques et des algies trigéminées.

1.6.2.3. Analgésiques

La morphine et la méthadone à dose quotidienne moyenne de respectivement 90 mg et 15 mg sont plus efficaces pour soulager les DPZ mais le risque de dépendance à long terme et leurs effets indésirables limitent leur utilisation.

1.6.2.4. Corticothérapie

La mise sous corticothérapie générale n'est pas indiquée lors du traitement du Zona car elle ne modifie pas le délai de guérison totale ni la fréquence et l'intensité des algies post-zostériennes.

Cependant elle peut être utilisée dans certains cas particuliers ; après l'âge de 50ans, chez des patients sans immunosuppression, ni diabète, non hypertendus, vus avant le 3^{ème} jour de l'éruption. La dose prescrite est de 40à 60mg/j pendant une semaine, puis diminuée et arrêtée sur 3 semaines [130].

1.6.2.5. Capsaïcine

La Capsaïcine est le principe actif du piment de Cayenne. Elle est utilisée pour ses propriétés hyperémiantes et anti-prurit en usage externe sous forme de pommade ou compresse [136]. Son utilisation peut aussi provoquer un érythème de la peau mais qui diminue au cours du traitement et disparaît en 3 à 6 semaines dans la majorité des cas.

1.6.2.6. Aloé vera

L'Aloé vera appartient à la famille des Liliacées. Elle est composée de mucilages, anthraquinones, aloïne, acides aminés, vitamines C et E et de saponines. C'est une plante médicinale anti-inflammatoire et désinfectante, disponible sous forme de gel ou de pommade, utilisée pour soulager les douleurs zostériennes et post-zostériennes [137].

2. Traitements antiviraux

2.1. Indications thérapeutiques

Chez le sujet immunocompétent, le traitement antiviral doit être mis en route avant la 72^{ème} heure de la phase éruptive, dans les cas suivants [138]:

- En cas de Zona ophtalmique pour la prévention des complications oculaires,
- En cas de Zona des personnes de plus de 50 ans en prévention des algies post-zostériennes,
- En cas de Zona non ophtalmique et chez les sujets de moins de 50 ans, s'il existe des facteurs prédictifs d'évolution vers les algies post-zostériennes,
- Lors du Zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions.

Chez le sujet immunodéprimé, tout Zona justifie un traitement antiviral.

2.2. Molécules

2.2.1. Analogues nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques sont représentés par l'Acyclovir, le Valacyclovir, le Penciclovir le Famciclovir et le Cidofovir.

2.2.1.1. Acyclovir (ACV)

2.2.1.1.1. Structure

L'ACV est un analogue synthétique de la 2'-désoxyguanosine, substitué en position 9 par remplacement d'un atome d'hydrogène par une chaîne à fonction alcool (9-2-

hydroxyéthoxyméthylguanine) [66]. Ainsi, cette molécule est composée d'une base purique : la guanine à laquelle est substituée une chaîne hydrocarbonée contenant une fonction éther intracaténaire et une fonction alcool primaire terminale.

Il est commercialisé au Maroc sous le nom de **Zovirax®**, d'**Aciclosine®**, de **Cicloviral®**, ou de **Cusiviral®**.

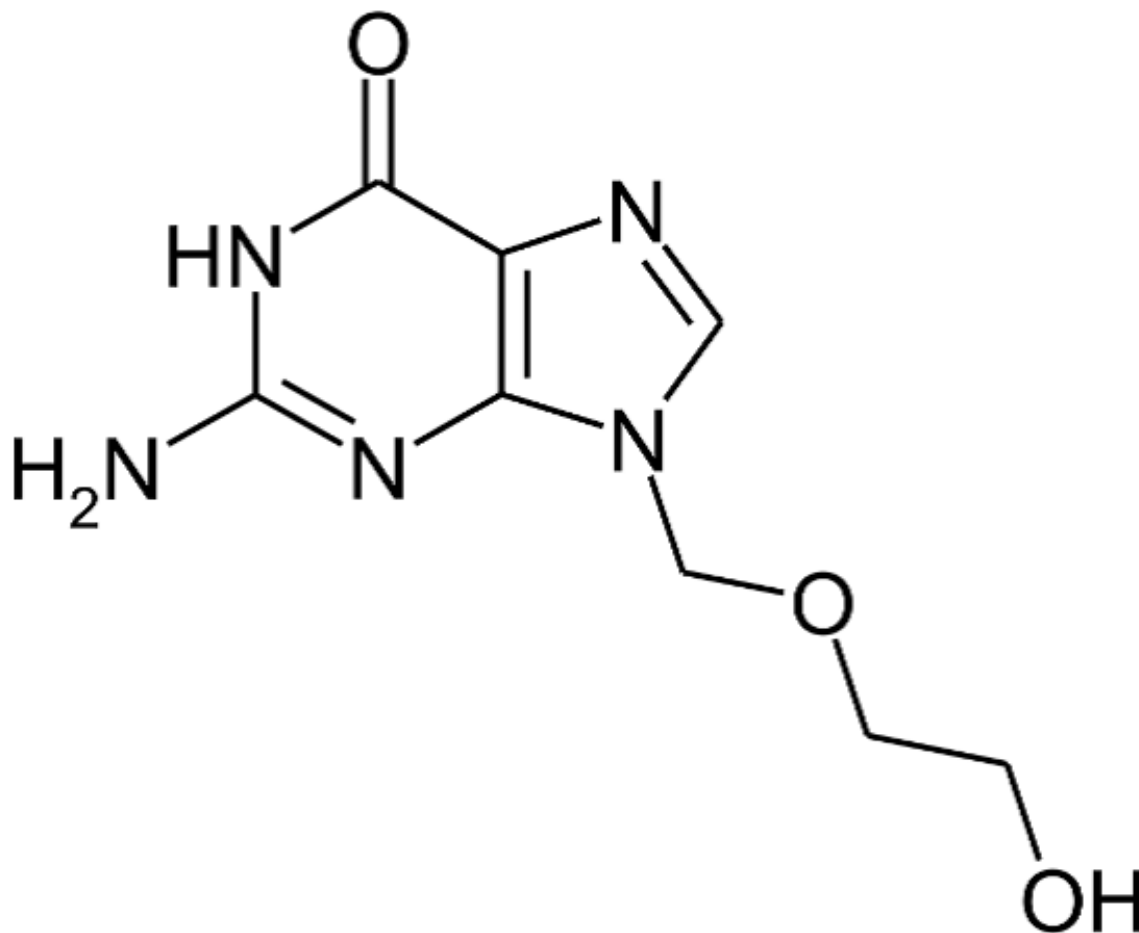


Figure 54 : Structure chimique de l'ACV(C₈H₁₁N₅O₃)[66].

2.2.1.2. Mécanisme d'action

Sous l'influence de différentes kinases, la molécule d'ACV subit une tri-phosphorylation intracellulaire, l'amenant à l'ACV triphosphate. Ce qui lui permet d'être active sur le virus et d'inhiber de façon compétitive et spécifique la synthèse de l'ADN viral [139].

La 1^{ère} phosphorylation transforme l'ACV en forme monophosphate. Cette action est dépendante de TK virale et spécifique du VZV et des HSV 1, 2. Les seconde et troisième phosphorylations se font à l'aide de kinases cellulaires aboutissant à la molécule finale l'ACV triphosphate. Cette dernière possède une analogie structurale avec les nucléosides naturels physiologiques : 2'-désoxyguanosine triphosphate et joue un rôle de faux substrat de l'ADN polymérase virale.

L'ACV va donc être incorporé lors de l'élongation de l'ADN viral, de plus l'absence du radical 3'OH qui est nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléoside va interrompre l'élongation pour stopper la réplication virale par blocage de la synthèse d'ADN.

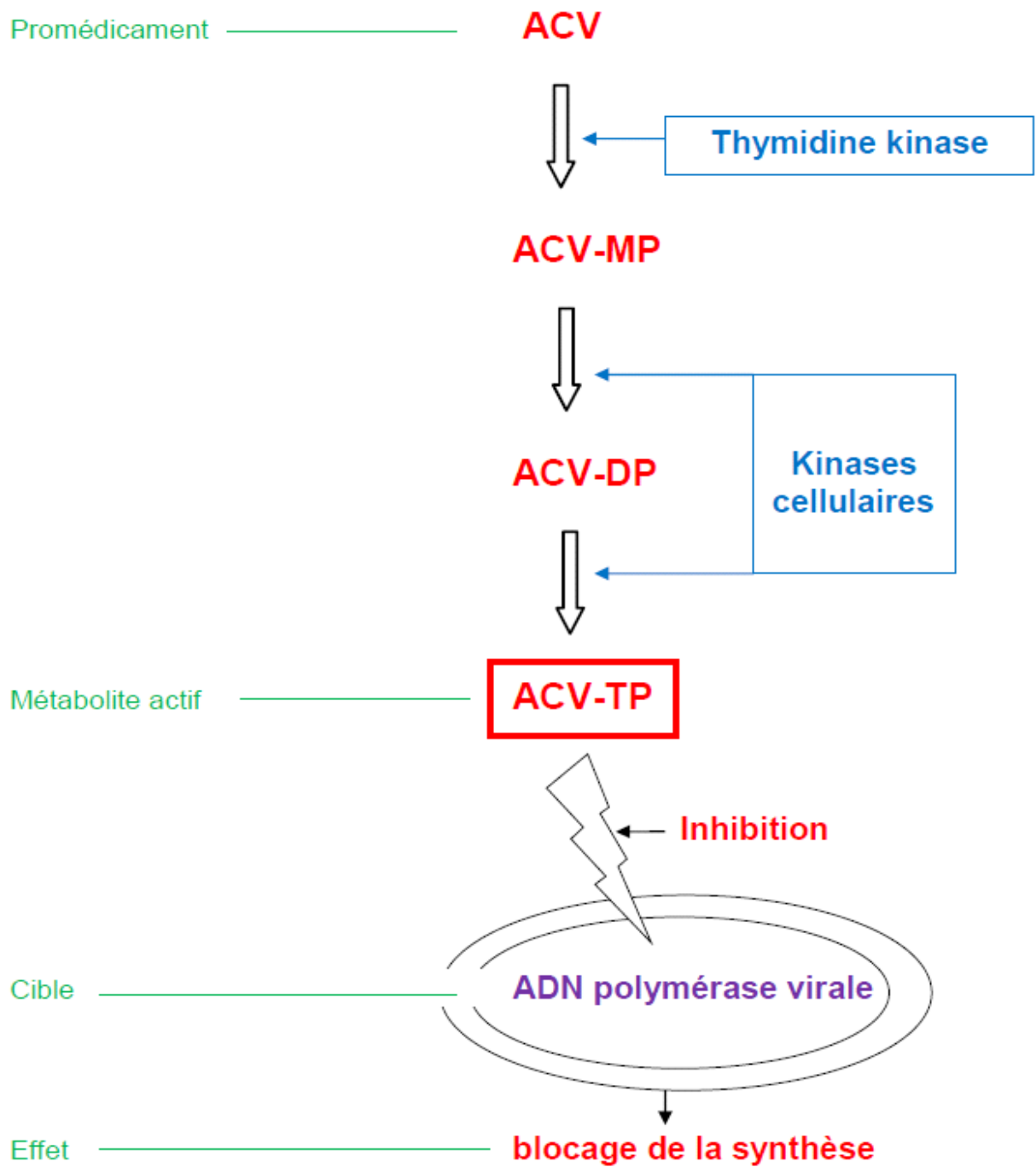


Figure 55 : Mode d'action de l'ACV[140].

2.2.1.2.1. Spécificité de l'action antivirale

La spécificité de l'action antivirale de l'ACV découle de son mécanisme particulier d'activation. Ainsi, cette molécule n'interfère que peu avec le métabolisme des cellules saines. En effet, deux phénomènes vont faire de l'ACV un produit très peu toxique par voie générale, intraveineuse ou orale [141].

Tout d'abord, la première phosphorylation en ACV-MP est assurée uniquement par une enzyme virale, la TK spécifique au VZV et à celui de l'herpès simplex 1 et 2. Il en résulte donc la spécificité de l'action virale de l'ACV qui est actif seulement dans les cellules infectées par ces virus. Cette spécificité d'action vient donc du fait qu'il est phosphorylé par la TK du virus de l'herpès et non par la TK de la cellule de l'hôte.

Une fois la dernière phosphorylation effectuée, la forme triphosphorylée active va interagir de façon sélective avec une autre enzyme virale : l'ADN polymérase de l'*HSV* et du VZV ; sans interagir avec aucune autres des ADN polymérases cellulaires.

La synthèse d'ADN viral va alors être bloquée de deux manières :

- D'une part, l'ADN polymérase virale va être inhibé de façon compétitive par l'ACV-TP,

- D'autre part, la forme triphosphorylée va s'incorporée dans la chaîne d'ADN viral en formation, bloquant alors la croissance de cet ADN viral. En effet, l'ACV est un arrêt de chaîne, une butée car dans sa composition il manque un radical 3'OH nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléotide triphosphate qui permet la constitution de l'ADN [4].

2.2.1.2.2. Voie d'administration

L'administration de l'ACV se fait soit par voie :

Locale: Crème pommade ophtalmique

Intraveineuse (IV): Poudre lyophilisée pour préparation injectable

Orale: comprimé de 200 mg ou comprimé de 800 mg.

2.2.1.2.3. Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques permettent le choix de la voie d'administration et l'adaptation des posologies. La pharmacocinétique représente le devenir d'un médicament dans l'organisme, en passant par les 4 étapes primordiales : Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination [142].

L'ACV est caractérisé par une mauvaise résorption par VO expliquant ainsi une faible biodisponibilité *per os* allant de 10 à 20% (diminuée de plus par la prise concomitante d'aliments). Afin de pallier à cette faible absorption sous forme orale, on utilise actuellement une pro-drogue : le valaciclovir (VCV).

Toujours lors de la prise orale, la concentration plasmatique atteint un pic en 1 à 2 heures. Par conséquent, si de fortes doses sont nécessaires, la voie IV sera préférée. De plus, l'ACV bénéficie d'une haute distribution plasmatique puisque seulement 30 % est fixé aux protéines du plasma sanguin, ce qui rend généralement improbable des interactions par déplacement de sites de liaison protéique. La diffusion rapide dans les tissus tels que le cerveau, les reins, les poumons et les muscles est expliqué par la demi-vie plasmatique qui est de 3 heures chez les sujets possédant une fonction rénale normale. Le passage a lieu également dans le placenta et le lait maternel. La majeure partie de l'ACV arrivant dans le plasma est éliminée sous forme inchangée par les reins via le système rénal tant par filtration glomérulaire que par excrétion tubulaire. L'élimination urinaire se fait sous forme inchangée à 85%. Il est donc nécessaire de bien vérifier la fonction rénale avant l'administration par voie IV car il peut y avoir une cristallisation de l'ACV dans les néphrons de patients traités à hautes doses [142].

L'ACV est aussi administré localement sous forme de pommade pour le traitement d'infections herpétiques cutanées ou des muqueuses, comme le Zona ophtalmique l'herpès génital ou labial. Dans ce cas, cette molécule pénètre la barrière cutanée et à l'état d'équilibre, les concentrations d'ACV intradermiques sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice tissulaire. Par conséquent, l'ACV n'est pas détectable dans le sang après application sur la peau.

2.2.1.2.4. Contre-indications

L'ACV est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité et chez les enfants de moins de 6 ans. Il n'est pas recommandé de prendre le traitement lors de l'allaitement, le rapport bénéfice/ risque est à évaluer avec le médecin prescripteur [143].

Lors de l'administration en IV, il est recommandé d'adapter les posologies chez l'insuffisant rénal et d'injecter par pompe ou perfusion en 1 heure minimum à cause du risque d'incidents rénaux avec hyperurémie et hypercréatininémie, surtout en cas d'IV trop rapide.

2.2.1.2.5. Effets indésirables

L'ACV est une molécule bien tolérée avec peu d'effets indésirables du fait qu'elle n'est active que sur les cellules infectées par le virus VZV. Cependant, malgré la rareté de ceux-ci, l'administration de ce médicament nécessite tout de même certaines précautions d'emploi.

Avant d'administrer le traitement, il est primordial de vérifier l'état d'hydratation du patient et de s'assurer qu'il bénéficie d'un apport hydrique suffisant. L'élimination de la molécule se fait par voie urinaire, la posologie devra être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, en règle générale chez le patient insuffisant rénal et le sujet âgé [139].

Les effets indésirables retrouvés sont :

- Les troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées.
- Les troubles neuropsychiques à type de céphalées et de sensations ébrieuses. Chez les patients insuffisants rénaux ayant reçu de fortes doses d'ACV, il a été observé des troubles neurologiques comme des confusions, des agitations, des tremblements, des convulsions, des hallucinations allant jusqu'au coma.
- Les troubles rénaux avec augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine qui sont retrouvés lors de surdosage, de déshydratation ou d'association avec des médicaments néphrotoxiques.
- Les troubles hépatiques avec augmentation de la bilirubine et enzymes hépatiques sériques.

-Les manifestations cutanées de types éruptions, urticaires, prurit, œdème de Quincke et choc anaphylactique. Exceptionnellement lors d'administration par voie intraveineuse, une lésion cutanée inflammatoire au site d'injection peut survenir allant jusqu'à la nécrose en cas d'extravasation ou de dilution insuffisante de la solution.

-La crème peut induire des picotements et une sécheresse cutanée.

2.2.1.2.6. Interactions médicamenteuses

L'association de l'ACV à doses élevées avec des traitements néphrotoxiques notamment immunosuppresseurs, doit être prise en compte et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale [142].

2.2.1.2.7. Résistance virale

La résistance virale du VZV face à la molécule d'ACV reste exceptionnelle. Cette résistance virale peut néanmoins se trouver dans de très rares cas de patients séropositifs au VIH, ceux souffrant d'une immunodépression sévère. L'émergence de souches résistantes à l'ACV semble être favorisée par un traitement intermittent ou d'entretien à l'antiviral à des posologies en dessous des posologies optimales : c'est-à-dire deux comprimés de 500 mg cinq fois par jour.

L'étude génétique a permis de mettre en évidence plusieurs types de mutations au sein du gène de la TK conférant la résistance à l'ACV. Les résultats publiés par différentes équipes ont montré qu'une seule mutation, différente pour chaque souche, est capable de conférer la résistance de la souche à l'ACV [144].

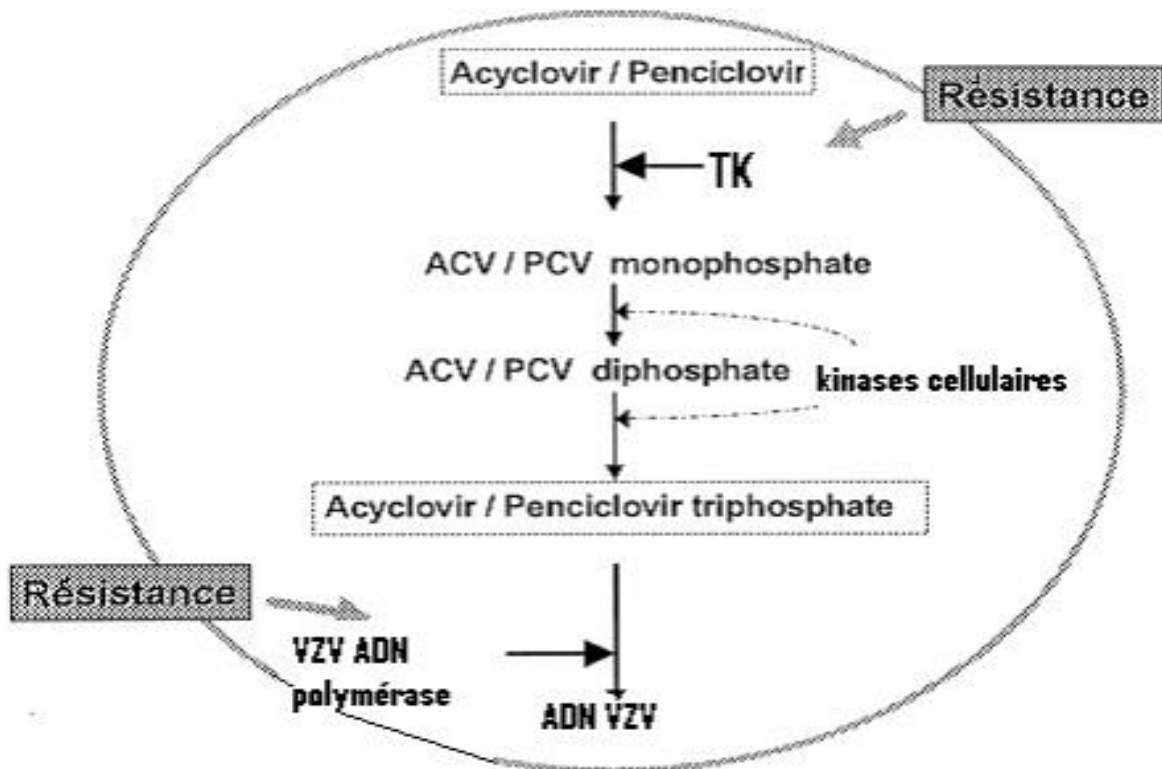


Figure 56 : Résistance des antiviraux[144].

2.2.1.3. Valaciclovir (VCV)

Le VCV est une prodrogue de l'ACV.

2.2.1.3.1. Structure

C'est un ester formé de l'ACV et de la L-valine. L'estérification offre un potentiel semblable mais a des propriétés pharmacocinétiques plus favorables dont la fréquence d'administration ainsi que l'augmentation de la biodisponibilité [145].

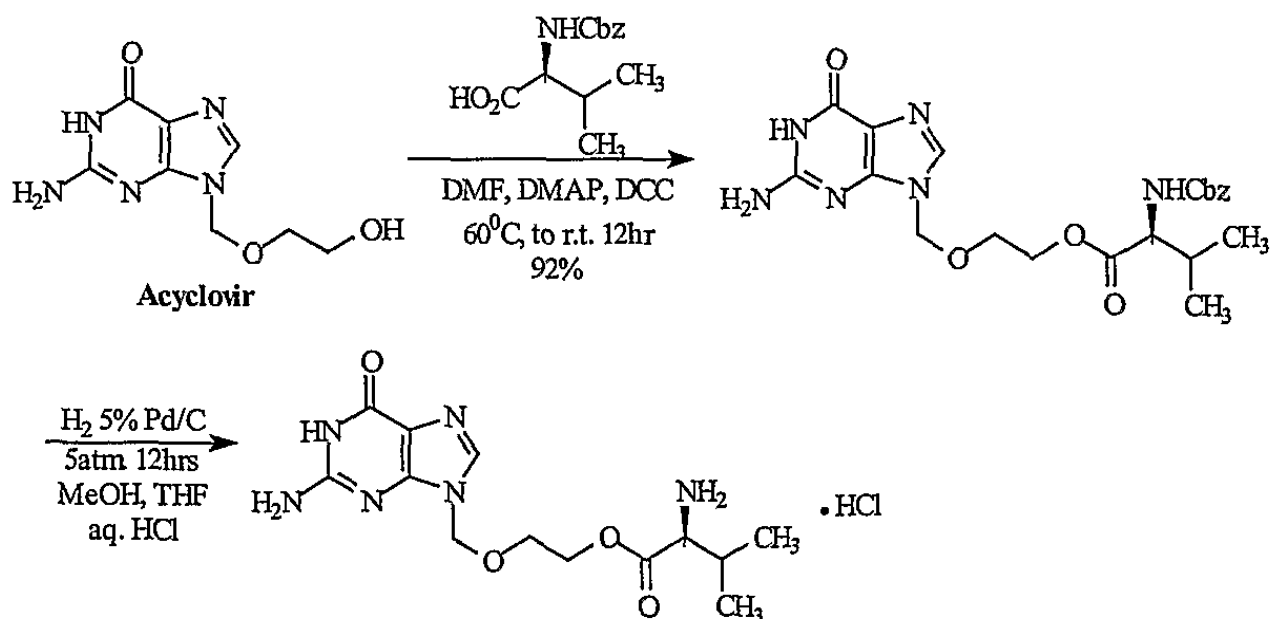


Figure 57 : Réaction d'estérification avec formation du VCV[145].

2.2.1.3.2. Mécanisme d'action

Le VCV par l'action d'estérases au niveau intestinal et hépatique va être hydrolysé en ACV et L-Valine avant de suivre le même métabolisme que l'ACV [142].

2.2.1.3.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité du VCV est de 3.3 à 5.5 fois supérieur à celle de l'ACV, de l'ordre de 54% et n'est pas diminuée par l'alimentation. Elle s'apparente donc à la biodisponibilité de l'ACV par voie IV. Après administration orale, le VCV est rapidement absorbé au niveau intestinal et métabolisé presque intégralement en ACV et en L-valine par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique. Cette conversion est médiée par une enzyme retrouvée dans le foie humain : l'hydrolase valaciclovir.

En conséquence, la biodisponibilité de l'ACV à partir du VCV va être de l'ordre de 54% et n'est pas diminuée par la prise de nourriture.

L'élimination du VCV a lieu principalement sous forme d'ACV et son métabolite, alors qu'une infime partie d'environ 1% sera éliminée sous forme inchangée.

En opposition à l'ACV, le VCV n'existe que sous la forme comprimée dosé à 500mg de chlorhydrate de VCV destinée à l'administration orale. Ce médicament permet une meilleure observance du traitement et un plus grand confort [142].

2.2.1.3.4. Contre-indications

Les mêmes que pour l'ACV.

2.2.1.3.5. Effets indésirables

Comme pour l'ACV, Chez les patients à risque de déshydratation et les personnes âgées, il est recommandé de surveiller les apports hydriques. De même, chez les insuffisants rénaux et sujets âgés, la dose sera diminuée en raison de l'élimination du produit par voie rénale pouvant provoquer des effets indésirables.

Les effets indésirables rapportés sont en étroite relation avec ceux de l'ACV :

- Des troubles digestifs à type de nausées, de vomissements, de diarrhées et de douleurs abdominales
- Des manifestations cutanées à type de rashes cutanés, de prurit, de photosensibilité, d'urticaire et plus rarement de réactions anaphylactiques.

2.2.1.3.6. Interactions médicamenteuses

L'absorption digestive du VCV n'est pas modifiée par les topiques gastro-intestinaux. Cependant l'association du VCV à doses élevée avec des traitements néphrotoxiques notamment immunosuppresseurs, doit être prise en compte et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale.

2.2.1.4. Famciclovir (FCV) et Penciclovir

C'est la prodrogue du Penciclovir qui est un analogue structural de l'ACV. Il est administrable par VO et rapidement transformé *in vivo* en Penciclovir.

2.2.1.4.1. Structure

Sa structure est un dérivé désoxygéné en position 6 de la guanine avec une chaîne ramifiée pentacarbonée sur l'azote en 9. Deux groupements alcools terminaux protégés par une forme acétylée se situent sur cette chaîne ramifiée [146].

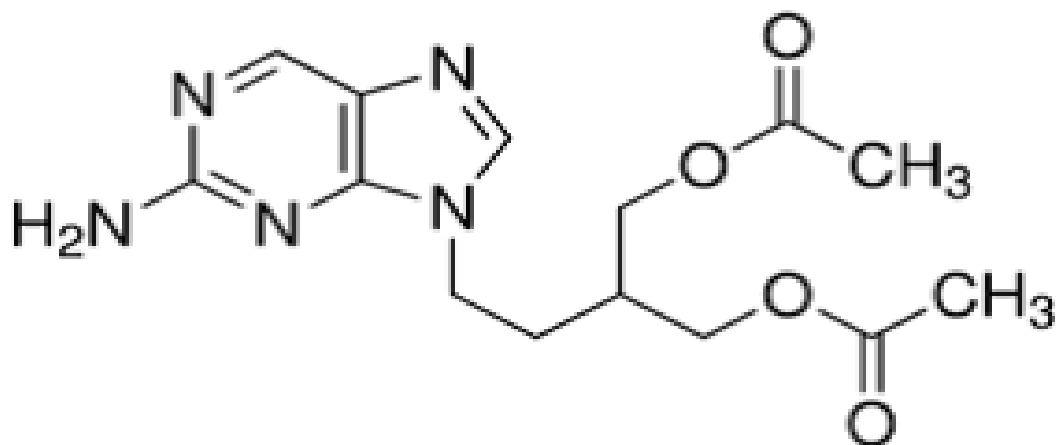


Figure 58 : Structure chimique du FCV[146].

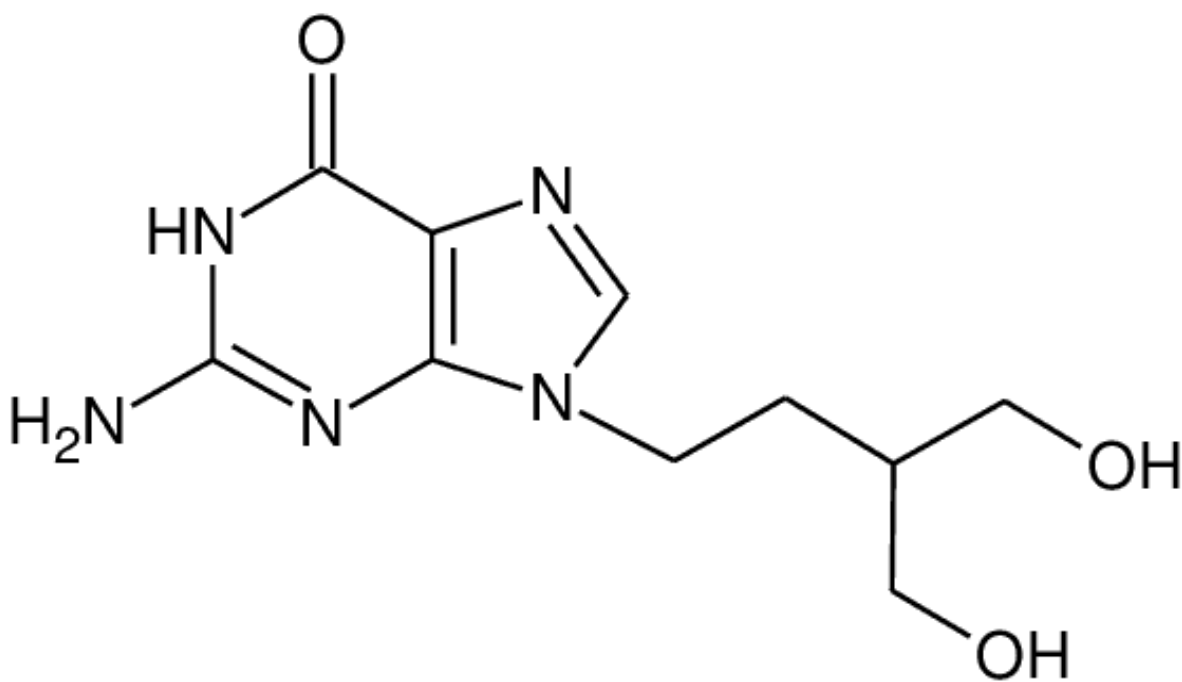


Figure 59 : Structure chimique du Penciclovir[147].

2.2.1.4.2. Mécanisme d'action

Le FCV va subir après administration orale une double métabolisation successivement lors de son passage par la paroi intestinale puis au niveau hépatique. Ainsi, une hydrolyse des fonctions esters et une oxydation aboutissent à la formation d'un métabolite biologiquement actif : le Penciclovir [142].

Le mode d'action du FCV est assimilé à celui de l'ACV. En effet, après transformation dans les cellules infectées par le virus, une enzyme virale la thymidine kinase phosphoryle le Penciclovir en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en Penciclovir triphosphate par les kinases cellulaires. Le métabolite triphosphaté ainsi formé va alors persister dans les cellules infectées pendant plus de 12 heures et inhiber l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Ce dérivé triphosphaté inhibe de façon compétitive l'ADN polymérase en remplaçant le désoxyguanosine-triphosphate dans la chaîne de l'ADN viral et par conséquent bloque la réplication virale.

2.2.1.4.3. Pharmacocinétique

Une fois administré par VO, le FCV est absorbé rapidement et de façon importante puis transformé en Penciclovir dont la biodisponibilité est d'environ 77%.

La concentration plasmatique maximale est atteinte 45 minutes après l'administration. La molécule ne présente pas d'accumulation après des prises répétées. La prise alimentaire n'apporte aucune modification. La demi-vie de la forme active du FCV est estimée entre 9 et 14 heures, ce qui est nettement supérieur à celle de l'ACV et du valaciclovir. Le Penciclovir est faiblement lié aux protéines plasmatiques : moins de 20%.

Le FCV est principalement éliminé sous forme de Penciclovir et de son précurseur, le 6-déoxypenciclovir, dans les urines par sécrétion tubulaire. Aucune trace sous forme inchangée n'a été détectée dans les urines, en raison de son important métabolisme de premier passage [62,142].

2.2.1.4.4. Contre-indications

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients [142].

2.2.1.4.5. Effets indésirables

Les effets indésirables sont représentés par les céphalées et les nausées d'intensité légère à modérée, des affections hématologiques et du système lymphatique, des vomissements, des vertiges, des douleurs abdominales, des diarrhées, des anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que des rashes et prurits.

2.2.1.4.6. Interactions médicamenteuses

Le risque de survenue d'une interaction médicamenteuse avec le FCV et le Penciclovir est faible.

2.2.1.4.7. Résistance virale

Comme pour l'ACV, la résistance au FCV est associée à des mutations, notamment du gène de la thymidine kinase ou du gène de l'ADN polymérase. La plupart des isolats cliniques des virus HSV et VZV résistants à l'ACV le sont également au FCV [142].

Lors d'un Zona, le VCV et le FCV, ont prouvé une meilleure efficacité dans la guérison des lésions cutanées en réduisant la durée et l'intensité des douleurs post zostériennes. Néanmoins, l'ACV reste la molécule de référence car elle seule est administrable chez l'enfant lors d'infection à VZV.

L'activité de ces substances est sous la dépendance d'une enzyme, la TK avec parfois apparition de résistance, impliquant la recherche de nouvelles molécules actives sur ces souches mutantes [142].

2.2.1.5. Cidofovir (CDV)

Le CDV constitue une alternative en cas de résistance à l'ACV et au Foscarnet.

2.2.1.5.1. Structure

Le CDV est un analogue nucléosidique phosphaté de la cytosine appartenant à la famille des dérivés phosphonylméthoxyalkyl des purines et des pyrimidines. Il comporte un groupement phosphate empêchant le clivage par les estérases cellulaires [148].

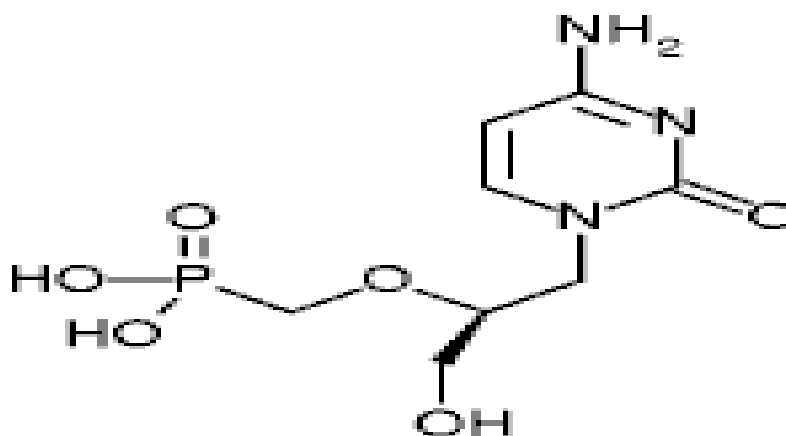


Figure 60 : Structure chimique du CDV[148].

2.2.1.5.2. Mécanisme d'action

Le CDV est phosphorylé par les kinases cellulaires et ne requiert pas d'activation par le produit d'un gène viral. Il subit deux phosphorylations successives, lui permettant ensuite de s'insérer dans l'ADN viral et d'en stopper l'élongation [142].

2.2.1.5.3. Pharmacocinétique

Les effets antiviraux prolongés du CDV sont dus à la demi-vie de ses métabolites ; le diphosphate de CDV subsiste à l'intérieur des cellules avec une demi-vie de 17-65 heures et un dérivé phosphate-choline du CDV a une demi-vie de 87 heures et se fixe faiblement aux protéines plasmatiques (<10%) [142].

Le CDV est éliminé principalement par voie rénale sous forme inchangée, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 80 à 100µ de la dose intraveineuse est retrouvée dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures.

2.2.1.5.4. Présentation

Solution injectable de 75mg/ml.

2.2.1.5.5. Effets indésirables

- Néphrotoxicité dose-dépendante, parfois irréversible, imposant l'arrêt du traitement dans 10 à 24 % des cas : protéinurie, élévation de la créatinémie

- Oculotoxicité pouvant aboutir à une diminution persistante de l'acuité visuelle, avec baisse de la pression intraoculaire et/ou iritis (inflammation, photophobie et douleurs oculaires)

- Autres : neutropénie, asthénie, fièvre, éruptions cutanées, nausées et vomissements, alopecie [142].

2.2.1.5.6. Interactions médicamenteuses

- 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 CDV, car il diminue de son élimination) [142].

2.2.2. Analogues du phosphate : Foscarnet

Le Foscarnet est utilisé en dernier recours lors de résistances à l'ACV, du fait du grand nombre d'effets secondaires qu'il possède.

2.2.2.1. Structure

Le Foscarnet ou acide phosphonoformique trisodique est un analogue des pyrophosphates actif sur le VZV [149].

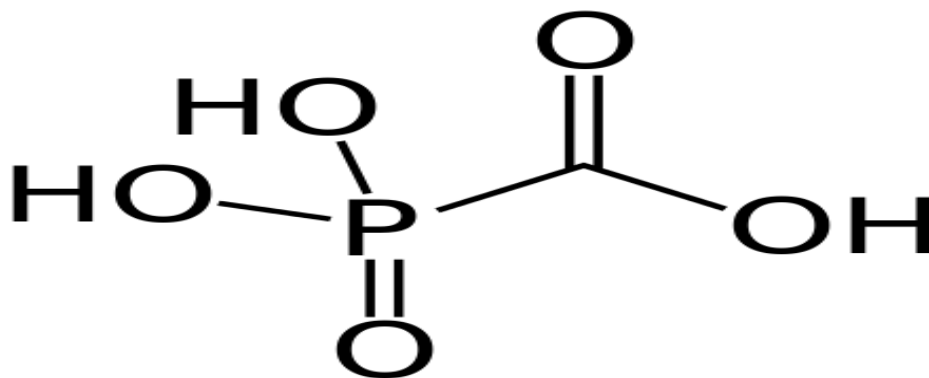


Figure 61 : Structure chimique du Foscarnet(CH₃O₅P)[149].

2.2.2.2. Mécanisme d'action

Le Foscarnet exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique. Il n'y a donc pas d'activation de l'antiviral par l'intermédiaire des kinases. En effet, cette molécule se fixe sur le site de liaison des pyrophosphates de l'ADN polymérase virale, ce qui va empêcher le clivage des nucléotides triphosphates bloquant ainsi la réplication de l'ADN [142].

2.2.2.3. Pharmacocinétique

Le Foscarnet n'est pas métabolisée dans l'organisme et diffuse dans les tissus avec une demi-vie de distribution de l'ordre de 2 à 4 heures chez le patient possédant une fonction rénale normale. Son élimination est principalement rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, la demi-vie plasmatique est en moyenne de 80 heures [142].

2.2.2.4. Présentation

La biodisponibilité orale du Foscarnet est nulle, il existe uniquement sous la forme injectable sodique hexahydratée. Cette molécule est donc réservée à l'usage hospitalier. Son administration a lieu lors d'un traitement d'attaque des infections mucocutanées au VZV résistantes à l'ACV [142].

2.2.2.5. Contre-indications

Le Foscarnet est contre indiqué lors d'une hypersensibilité à la molécule active ou aux excipients et déconseillé au cours de la grossesse et de l'allaitement [142].

2.2.2.6. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables retrouvés sont des troubles de la fonction rénale, des perturbations électrolytiques par chélation (hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie), la paresthésie des extrémités due à la vitesse de perfusion du produit, des ulcérations génitales, des troubles gastro-intestinales et neurologiques [142].

2.2.2.7. Résistance virale

En raison de l'action directe sur l'ADN polymérase virale, le Foscarnet reste actif sur les souches résistantes à la thymidine kinase. Néanmoins, des résistances existent à cet antiviral et sont issues de mutations de l'ADN polymérase [144].

2.2.2.8. Interactions médicamenteuses

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 la pentamidine accentue le risque d'hypocalcémie sous Foscarnet. Il faut donc surveiller impérativement la calcémie.

Malgré la diversité des molécules antivirales potentiellement actives sur le virus, les réels médicaments utilisés sont encore limités et la seule molécule réellement disponible reste celle de référence : l'ACV et sa prodrogue le VCV [142].

2.3. Schéma thérapeutique

Tableau IV : Indications des traitements antiviraux contre le Zona[138].

Zona**	Sujets immunocompétents	Zona ophtalmique	Valaciclovir - 1000 mg, 3/j – 7 jours
			Aciclovir PO - 800 mg, 5/j – 7 à 10 jours
		Prévention des algies post-zostériennes chez les sujets de plus de 50 ans	Famciclovir - 500 mg, 3/j – 7 jours
			Valaciclovir - 1000 mg, 3/j – 7 jours
	Sujets immunodéprimés*	Adulte	Aciclovir IV - 10 mg/kg/8h – 7 à 10 jours
		Enfant	500 mg/m ² /8h – 7 à 10 jours

* Posologies à adapter en cas de complications neurologiques centrales

** Traitement devant être débuté dans les 48 à 72 heures post-éruption

Cas particuliers

- Chez les sujets de moins de 50 ans, uniquement s'il existe des facteurs de prédiction de DPZ, on peut prescrire per os :

- Soit Valaciclovir 1g x 3/jour pendant 7 jours

- Soit Famciclovir 500 mg x 3/jours pendant 7jours

- Chez les enfants sains, le traitement est basé sur l'ACV à la dose 800mg x 5/j pendant 7jours, soit:

- Comprimé : chez l'enfant de plus de 6 ans,

- Suspension buvable : chez l'enfant de plus de 2 ans, la graduation 5 ml correspondant à une dose de 200 mg d'ACV [150].

- Une précaution d'emploi est relevée chez le sujet insuffisant rénal, avec une adaptation selon la clairance, devant le risque d'insuffisance rénale par cristallurie.

Tableau V : Posologie du VCV selon la clairance de la créatinine, selon les recommandations du VIDAL 2017[151].

Clairance de la créatinine (en ml/min)	Posologie de VCV
≥50	1000 mg x 3 par jour
30 à 49	1000 mg x 2 par jour
10 à 29	1000 mg par jour
< 10	500 mg par jour

- En cas de Zona auriculaire le traitement antiviral est conseillé, pour amoindrir le risque de persistance d'une paralysie faciale.

- En cas de Zona ophtalmique, le patient doit être pris en charge par spécialiste qui jugera de la nécessité ou non d'un traitement complémentaire au traitement antiviral: ACV en pommade ophtalmique, corticothérapie locale et/ou générale selon le type d'atteinte oculaire.

3. Traitements associés

3.1. Aromathérapie

Elle consiste à recueillir les principes actifs des plantes par un processus complexe de distillation à la vapeur d'eau pour en récupérer la forme liquide et concentrée que l'on appelle « huile essentielle » [152].

Le premier réflexe consiste à appliquer 2 gouttes de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) directement sur la zone douloureuse 4 à 6 fois par jour [153].

La formule la plus complète est un mélange pur à appliquer localement sur le trajet nerveux atteint, 6 à 8 fois par jour durant 48 heures jusqu'à amélioration, puis 6 fois par jour jusqu'à guérison totale. Son application se fait simplement en évitant de froter, masser ou de trop toucher la région sensible. La formule réalisée le plus régulièrement en pharmacie ou directement à domicile par les patients est comme suit:

- HE niaouli (*Melaleuca quinquenervia*): 4 gouttes
- HE ravintsara (*Cinnamomum camphora cineoliferum*): 2 gouttes
- HE menthe poivrée (*Mentha piperita*): 2 gouttes
- HE lavande aspic (*Lavandula latifolia spica*): 2 gouttes
- HV millepertuis (*Hypericum perforatum*): 10 gouttes

Ces huiles essentielles sont extrêmement antivirales et possèdent une action remarquable sur le Zona.

L'aromathérapie s'applique directement sur la peau mais s'administre aussi par VO. Le pharmacien prépare alors des gélules (prises au rythme de 2 gélules 3 fois par jour durant 2 à 3 semaines) selon la formule suivante :

- HE ravintsara (*Cinnamomum camphora cineoliferum*): 30mg
- HE eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata*): 10mg
- HE clou de girofle (*Syzygium aromaticum*): 10mg
- HE niaouli (*Melaleuca quinquenervia*): 10mg
- HE menthe poivrée (*Mentha piperita*): 10mg

D'autres huiles peuvent être utilisées pour leurs propriétés antivirales comme le Tea tree (arbre à thé ou *Melaleuca alternifolia*), la marjolaine (*Origanum majorana*) ou la camomille (*Chamaemelum nobile*).

Il existe de nombreuses contre-indications à l'aromathérapie comme la grossesse, l'allaitement, le jeune âge [153].

3.2. Phytothérapie

Elle appartient à la catégorie des médecines douces et permet une thérapie naturelle grâce à l'usage précis et rigoureux des plantes médicinales.

Des compresses imbibées, de teinture mère diluée à 20% de Calendula ou d'une décoction de géranium, auraient des vertus apaisantes, antiseptiques et anti-inflammatoires soulageant ainsi irritations, démangeaisons et douleurs.

Certaines plantes médicinales sont destinées à soulager les douleurs du Zona telles que [137]:

-Le poivre de Cayenne ou *Capsicum frutescens* L. appelé aussi le piment de Cayenne appartient à la famille des Solanacées. Cette plante, dont le principe actif : la Capsaïcine est extraite du fruit, est utilisée pour ses propriétés hyperémiantes et anti-prurit en usage externe sous forme de pommade ou compresse. Sur prescription médicale, le pharmacien peut ainsi préparer une pommade à base de piment en poudre ou sous forme d'huile essentielle. Il existe des formes types emplâtres directement à disposition du patient tel que l'emplâtre américain Saint Bernard®.

-L'Aloé vera appartient à la famille des Liliacées. Cette plante médicinale anti-inflammatoire et désinfectante est utilisée pour soulager les douleurs lors de plaies ou brûlures due au Zona. Celle-ci est composée de mucilages, anthraquinones, aloïne, acides aminés, vitamines C et E et de saponines. Disponible sous forme de gel, pommade, lotion, crème solaire ou bain de bouche, cette plante est très utilisée en cosmétique notamment comme hydratant. Se cultivant facilement en appartement, l'Aloé est vivace et permet de soigner les maux du quotidien [137].

3.3. Oligothérapie

C'est une thérapeutique utilisée en complément afin de booster et d'accélérer le processus de guérison. L'oligothérapie se définit essentiellement par l'administration de catalyseurs nécessaires, en petites quantités, au métabolisme du corps humain. Ces catalyseurs sont pour la plupart des ions métalliques qui ont pour objectif de corriger un dysfonctionnement métabolique par le rétablissement de l'équilibre physiologique du patient. Ils sont administrés par voie sublinguale et gardés en bouche sous la langue quelques minutes afin de passer dans le sang.

Le traitement de fond se fait alors par l'administration d'une dose du complexe cuivre-or argent le matin durant 2 mois, avec en complément 3 ampoules de cuivre par jour durant une dizaine de jours [137].

XI. Prophylaxie

1. Mesures d'éviction

Il faut éviter le contact des patients porteurs du Zona avec les sujets âgés ou les sujets immunodéprimés.

2. Vaccination

De manière générale, un vaccin est administré à un sujet en bonne santé afin de stimuler son système immunitaire par le contact avec une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux ; permettant alors d'éviter une éventuelle contamination à l'avenir. Lors d'un second contact avec le même agent infectieux, l'organisme présente une réponse très rapide et déterminante pour la protection du patient.

2.1. Vaccin Zostavax®

2.1.1. Historique

Le Zostavax® a été initialement développé aux États-Unis par le laboratoire Merck & Co ; il y est disponible depuis **2006**[129].

En **2006**, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a délivré une première autorisation de mise sur le marché (AMM) au Zostavax®, sous forme congelée, *via* le laboratoire Sanofi Pasteur - MSD, dans la prévention du Zona et des DPZ chez les adultes de 60 ans et plus.

Depuis, plusieurs rectificatifs ont été apportés.

En **2007** la forme réfrigérée apparaît sur le marché européen et une nouvelle évaluation de l'EMA modifie la tranche d'âge concernée par le vaccin, à 50 ans et plus.

En **2008**, l'AMM est modifiée avec une autorisation de vaccination des sujets ayant déjà un antécédent de Zona.

Enfin, en **2012**, l'administration du vaccin est autorisée en cas de corticothérapie à faible dose. En France, il faudra attendre **2013** pour que le Conseil Supérieur d'Hygiène

Publique de France (CSHPPF) recommande la vaccination contre le Zona chez les adultes de 65 à 74 ans révolus.

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) d'octobre **2014** publie alors ses conclusions et donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, selon les modalités de l'AMM (posologie) et du Haut Conseil de la Santé Publique (population concernée).

2.1.2. Composition

Le vaccin Zostavax® est un vaccin vivant atténué développé par Merck. Il est produit sur les cellules diploïdes humaines (MRC5), à partir de la souche OKA/Merck [154]. La souche VV2Oka/Merck contenu dans ce vaccin est la même que celle du vaccin contre la varicelle mais à une dose 14 fois plus élevée.

2.1.3. Mécanisme d'action

La vaccination par le Zostavax® permet de stimuler l'immunité à médiation cellulaire afin de la maintenir au-dessus d'un certain seuil, permettant de conserver le virus à l'état latent [154].

2.1.4. Présentation

Le vaccin se présente sous la forme d'un flacon en verre contenant la poudre et d'une seringue pré remplie en verre contenant le solvant. Sa conservation se fait au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C[155].

Avant l'injection le solvant doit être mélangé à la poudre contenue dans le flacon, dans la seringue pré-remplie. Après la reconstitution, L'injection doit être réalisée immédiatement.

2.1.5. Indications

Le vaccin est indiqué pour la prévention du Zona et des DPZ. Il est recommandé chez les adultes âgés de 65 à 74ans révolus avec un schéma vaccinal à une seule dose [155].

2.1.6. Posologie et mode d'administration

La vaccination consiste en une seule injection de 0,65 mL de cette souche soit par voie sous-cutanée (SC) ou par voie intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïdienne.

Chez les patients ayant une thrombocytopénie sévère ou un trouble de la coagulation, le vaccin doit être administré par voie SC [155].

2.1.7. Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients.
- Immunodéficience primaire ou acquise due à des maladies comme : les leucémies aiguës et chroniques, les lymphomes, les autres affections de la moelle osseuse ou du système lymphatique, l'immunodéficience due au VIH.
- Traitement immunosuppresseur (y compris les fortes doses de corticostéroïdes) ; cependant, ZOSTAVAX n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie locale ou en inhalation ou des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou chez des patients recevant des corticostéroïdes en traitement substitutif.
- Tuberculose active non traitée.
- Grossesse. De plus, la grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination.
- Allaitement [155].

2.1.8. Effets indésirables

- Réaction au site d'injection: érythème, douleur/sensibilité au toucher, à la pression, prurit, gonflement, induration, hématome, rarement urticaire au site d'injection.
- Affections musculo squelettiques et systémiques : Arthralgies, myalgies, douleurs des extrémités.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Eruption cutanée

-Affections du système nerveux : Céphalées

-Affections hématologiques et du système lymphatique : Lymadénopathie (cervicale, axillaire)

-Troubles généraux : Fièvre

- Très rarement : Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques, rétinite nécrosante (patients sous traitement immunosuppresseur), Varicelle, Zona [155].

2.1.9. Interactions

Le vaccin peut être administré en même temps que le vaccin grippal inactivé en 2 injections distinctes réalisées en des sites différents. Mais son utilisation concomitante avec un vaccin pneumococcique polysidique comportant 23 valences conduit à la diminution de son immunogénicité[155].

2.1.9.1. Efficacité

Tableau VI : Efficacité du vaccin Zostavax® sur l'incidence du Zona et la réduction de la douleur en fonction de l'âge[156].

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du Zona	Réduction en % de la douleur	Réduction en % de l'incidence des DPZ
Tous les patients	51.3	61.1	66.5
60-69ans	63.9	65.5	66.7
70ans et plus	37.6	55.4	66.8

L'étude de prévention du Zona (Shingles Prevention Study : SPS) a montré que l'efficacité du vaccin sur la réduction de la sévérité des douleurs associées au Zona était de 61,1 %. Cette diminution était plus importante dans le groupe d'âge le plus jeune (60-69 ans), avec une efficacité de Zostavax® de 66 % sur la sévérité des douleurs contre 55 % chez les sujets âgés de 70 ans et plus [156].

2.2. Vaccin Shingrix®

C'est un vaccin vivant recombinant développé par GSK.

2.2.1. Composition

Ce vaccin regroupe deux constituants, une glycoprotéine E recombinante du VZV et un système adjuvant AS01B. La glycoprotéine E, protéine la plus abondante du VZV, est importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule en cellule, et est la cible des réponses humorale et cellulaire. Le système adjuvant qui comprend plusieurs composants lipidiques améliore la réponse immunitaire de l'antigène et induit une forte réponse cellulaire et humorale[154].

2.2.2. Mécanisme d'action

En combinant l'antigène spécifique du VZV (la glycoprotéine E = gE) avec un système adjuvant (AS01B), Shingrix permet d'induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale spécifique à l'antigène chez des sujets ayant déjà une immunité contre le VZV.

Des données non cliniques ont montré que l'AS01B induisait une activation locale et transitoire du système immunitaire inné via des voies moléculaires spécifiques. Cela facilite le recrutement et l'activation de cellules présentatrices de l'antigène gE dans le ganglion lymphatique drainant, donnant lieu à la production de lymphocytes T CD4+ et d'anticorps spécifiques de la gE [154].

2.2.3. Présentation

Le vaccin se présente sous la forme d'un flacon en verre contenant la poudre blanche et d'un flacon en verre contenant la suspension[157].

2.2.4. Indications

Le vaccin est indiqué pour la prévention du Zona et des DPZ. Il est recommandé chez les adultes âgés de 65 à 74ans révolus avec un schéma vaccinal à une seule dose [154].

2.2.5. Posologie et mode d'administration

Le schéma de primo vaccination comprend deux doses de 0,5 ml chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard. La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie.

L'administration doit être faite par voie IM uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde [154].

2.2.6. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Grossesse.
- Allaitement [154].

2.2.7. Effets indésirables

Les mêmes que ceux de Zostavax® mais avec une fréquence moindre [154].

2.2.8. Interactions

L'administration concomitante de Shingrix avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.

2.2.9. Efficacité

Des études ont montré une efficacité de ce vaccin sur la survenue du Zona chez les sujets vaccinés supérieure à 95 %, cette efficacité étant maintenue quel que soit l'âge du sujet vacciné[154].

2.3. Vaccination contre la varicelle et le risque de Zona

L'étude de l'évolution de l'incidence annuelle du Zona entre **1993** et **2006** présentée par les centres pour le contrôle et la prévention des maladies montre une augmentation relativement constante des cas de Zona sur toute cette période : 1,75 cas pour 1000 personnes-années en **1993**, 2,75 cas pour 1000 personnes-années tous âges confondus en **2006**. Sur

l'ensemble de cette période, la pente de croissance du taux d'incidence des cas de Zona est restée inchangée, avec une absence de différence entre la période située avant et après **1995**, date d'introduction de la vaccination varicelle ; les auteurs ont donc conclu que la vaccination varicelle n'a aucun impact sur l'évolution de l'incidence du Zona [158].

3. Chimio prophylaxie antivirale

Une chimio prophylaxie, par l'ACV, peut être donnée au nouveau-né dont la mère a eu une varicelle dans les 5 jours précédant ou les deux jours suivant la naissance à la dose de 20 mg /kg toutes les huit heures pendant 8 à 10 jours. Elle est aussi indiquée chez le greffé de moelle à la phase d'immunodépression maximale [159].



Conclusion



Le Zona est une affection relativement bénigne et d'évolution le plus souvent favorable sans séquelles. Toutefois, il confronte les patients âgés à des douleurs parfois intenses et à des complications tardives dont la plus éprouvante est la douleur post-zostérienne.

Cette pathologie présente un impact sur l'indépendance fonctionnelle et sur la qualité de vie des patients du fait des complications et des séquelles qu'elle peut induire.

Son diagnostic est clinique, mais la recherche du génome viral par biologie moléculaire est une alternative intéressante dans la démarche diagnostique du Zona. Elle permet de compléter une culture cellulaire souvent longue et moins sensible, et constitue un apport intéressant aux cliniciens dans les cas atypiques.

Malgré toutes les avancées scientifiques, l'éradication du virus reste pour le moment impossible.

Les limites des traitements existants contre le Zona font de la prévention de l'infection par le VZV une importance primordiale. La vaccination a fait donc la preuve d'une efficacité significative à réduire les conséquences du Zona et de ses complications, notamment chez les personnes âgées.



Résumés



Résumé

Titre: Attitudes diagnostiques et thérapeutiques du Zona

Auteur: MAATOUK Firdaous

Rapporteur: Pr SEKHSOKH Yassine

Mots-clés: Acyclovir, névralgies, PCR, Varicelle, Zona.

Le Zona est une dermatose virale, due à la réactivation du *Varicella Zoster Virus* restait latent dans les ganglions sensitifs dorsaux après la primo-infection varicelleuse.

Sa symptomatologie est essentiellement cutanée avec une éruption vésiculeuse caractéristique associée à des signes généraux tels que la fièvre et la douleur zostérienne. Son évolution est en règle générale favorable et de bon pronostic chez les sujets sains. Toutefois, les patients âgés et immunodéprimés peuvent présenter des complications de type neurologiques, oculaires ou cutanées.

Le diagnostic est clinique et repose sur les arguments anamnestiques et cliniques : antécédents de la varicelle, caractère des lésions et topographie unilatérale. Néanmoins, le recours aux examens paracliniques, notamment la PCR, s'avère important dans les formes atypiques ou graves d'emblée chez les immunodéprimés et les nourrissons.

Le traitement est essentiellement symptomatique mais les antiviraux, spécifiquement l'acyclovir, gardent leur place dans le traitement du Zona des patients âgés, des immunodéprimés, des formes graves du Zona et du Zona ophtalmique ; afin de prévenir les névralgies post-Zostériennes et les autres complications.

La vaccination est recommandée pour les personnes âgées de plus de 60 ans et possède un effet considérable sur la réduction de l'incidence du Zona et la survenue de névralgies post-zostériennes.

Abstract

Title: Diagnostic and therapeutic attitudes of the shingles virus

Author: MAATOUK Firdaous

Reporter: SEKHSOKH Yassine

Keywords: Acyclovir, neuralgia, PCR, Varicella, Shingles

Shingles is a viral dermatosis due to the reactivation of Varicella Zoster Virus remained latent in the dorsal sensitive ganglions after chickenpox primary infection.

Its symptoms are primarily cutaneous with vesicular rash associated with general signs such as fever and zosteric pain. Its evolution is generally favourable and prognostic in healthy subjects. However, elderly and immunodepressed patients may experience neurological, ocular or dermal complications.

The diagnosis is clinical and is based on the anamnestic and clinical arguments: chickenpox history, character of the lesions, and unilateral topography. However, the use of paraclinical examinations, including PCR, is significant in atypical severe forms from the outset in immunodepressed and infants.

Treatment is mainly symptomatic, but antivirals, specifically acyclovir, retain their place in the treatment of elderly patients, immunodepressed patients, severe forms of the shingles and the ophthalmic shingles, in order to prevent post-zosterial neuralgia and other complications.

Vaccination is recommended for people over 60 years of age and has a significant effect on reducing the incidence of shingles and the occurrence of post-zosterial neuralgia.

ملخص

العنوان: تشخيص و علاج القوباء المنطقية.

الاسم: معتوق فردوس.

المقرر: الأستاذ سخسوخ ياسين.

مفتاح الكلمات: الأسيكلوفير، الألم العصبي، تفاعل البلمرة المتسلسل، الحماق، القوباء المنطقية.

مرض القوباء المنطقية هو مرض جلدي فيروسي ينتج عن إعادة تنشيط فيروس الملف النطاقي والذي يبقى في حالة كمون في منطقة العقد الظهرية و ذلك بعد العدوى الأولية.

تعتبر الأعراض الجلدية بالأساس عن طريق طفح حويصلي خاص مرتبط بأعراض عامة كارتفاع درجة الحرارة و الألم النطاقي , و يكون تطوره بصفة عامة قابلا للتنبؤ به لدى الأشخاص الأصحاء. غير أن كبار السن والأشخاص اللذين يعانون من نقص في المناعة يمكن أن تظهر لديهم بعض التعقيدات ذات طبيعة عصبية، عينية أو جلدية.

يكون التشخيص سريريا ويعتمد على المظاهر الاستجابية و السريرية :سوابق لمرض الحماق، طبيعة الآثار، و سماتها الأحادية. غير أن اللجوء إلى الاختبارات الشبه السريرية كتفاعل البلمرة، تكون مهمة في صورها الشاذة أو الجدية على الفور لدى الأشخاص اللذين يعانون من نقص المناعة أو لدى الرضع.

ويكون العلاج عن طريق علاج الأعراض، غير أن مضادات الفيروسات، و بصفة خاصة الأسيكلوفير، يحتفظ بمكانته في علاج القوباء المنطقية بالنسبة لكبار السن، و الأشخاص الناقصي المناعة، و ذلك من أجل تجنب الآلام العصبية ما بعد النطاقي أو مضاعفات أخرى.

كما ينصح بالتطعيم للأشخاص اللذين يتجاوز سنهم 60 سنة لكونه ينتج تأثيرا لا يستهان به في خفض معدل الاصابة بالقوباء المنطقية وحدوث الألم العصبي ما بعد النطاقي .



Bibliographie et Webographie



- [1]. **Laurent R.** Varicelle – Zona. EMC - Médecine. 2005;2(3):276-83.
- [2]. **Marinho E.** Herpès, varicelle, zona. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2008;135(5):429-31.
- [3]. **Bouazzaoui N.** Maladies infectieuses du nouveau-né du nourrisson et de l'enfant. In: Editions nouvelles. Rabat; 1989. p. 932.
- [4]. **Hurax J-M, Nicolas J-C, Henri A, Peigue-Lafeuille H.** Traité de virologie médicale. Estem. 2003. 699 p.
- [5]. **Lasren WJ, Collectif De Boeck.** Embryologie humaine de Larsen. 4ème édition. 2017. 560 p.
- [6]. **Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P.** Mélanogenèse. EMC - Dermatologie-Cosmétologie. 2005;2(4):204-16.
- [7]. Peau (généralités). Vulgaris Médical. www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/peau-generalites
- [8]. **C. Prost-squarcioni, S. Fraitag, M. Heller, N. Boehm.** Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. In: Annales de dermatologie et de vénérologie. 2008.
- [9]. La peau : Anatomie-histologie du revêtement cutané. Skyrock. 2008. <https://sanmo.skyrock.com/>
- [10]. **Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á.** Anatomy and Function of the Skin. In: Nanoscience in Dermatology. Elsevier; 2016. p. 1-14.
- [11]. **Dréno B.** Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2009;136:247-51.
- [12]. Les annexes cutanées de la peau : appareil pilo-sébacé et sudoripare. Cosmeticofficine. <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>

- [13]. **Sadzot-Delvaux C, Valentin ED, Bontems S.** Le virus de la varicelle et du zona : un alphaherpesvirus pas vraiment comme les autres... 2006;10:219-32.
- [14]. **Bessis D.** Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques. In: Dermatologie Et Medecine. Springer Editions; 2007. p. 400.
- [15]. **Foulon T.** Herpesviridae: Classification et structure en 1991. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 1992;15(1):13-29.
- [16]. **Al-Anazi KA, Wk A-A, Am A-J.** The beneficial effects of varicella zoster virus. Journal of Hematology and Clinical Research. 2019;3(1):016-49.
- [17]. **Davison AJ, Scott JE.** The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. J Gen Virol. 1986;67:1759-816.
- [18]. **Mo C, Schneeberger EE, Arvin AM.** Glycoprotein E of varicella-zoster virus enhances cell-cell contact in polarized epithelial cells. J.virol. 2000;74:11377-87.
- [19]. **Muylkens B, Meurens F, Schynts F, Thiry E.** Les facteurs de virulence des alphaherpèsvirus. Virologie. 2003;7(6):401-15.
- [20]. **Sasidharan R.** Infections Causing Human Cancer. Yale J Biol Med. 2008;81(1):52-3.
- [21]. **Schmidt A, Wolff MH, Schunemann S, éditeurs.** Varicella-Zoster Virus: Molecular Biology, Pathogenesis and Clinical Aspects. S. Karger AG; 1999. 207 p. (Contributions to Microbiology; vol. 3).
- [22]. **Piette J, Rentier B, Sadzot-Delvaux C, Defechereux-Thibaut de Maisières P, Baudoux-Tebache L.** La régulation des cycles infectieux du virus de la varicelle et du zona. m/s. 1998;14(5):556-65.
- [23]. **Defechereux P, Debrus S, Baudoux L, Rentier B, Piette J.** Varicella-zoster virus open reading frame 4 encodes an immediate-early protein with posttranscriptional regulatory properties. J Virol. 1997;71(9):7073-9.

- [24]. **Bontems S, Baudoux L, DiValentin E, Rentier B, Sadzot-Delvaux C, Piette J.** Phosphorylation of Varicella-Zoster Virus IE63 Protein by Casein Kinases Influences Its Cellular Localization and Gene Regulation Activity. *J Biol Chem.* 2002;277:21050-60.
- [25]. **Habran L, Bontems S, Di Valentin E, Sadzot-Delvaux C, Piette J.** Varicella-zoster virus IE63 protein phosphorylation by roscovitine-sensitive cyclin-dependent kinases modulates its cellular localization and activity. *J Biol Chem.* 2005;280(32):29135-43.
- [26]. **Fillet AM.** Histoire naturelle de l'infection à VZV: physiopathologie, mécanismes d'action et critères virologiques d'évaluation des antiviraux. *Médecine Mal Infect.* 1998;28:767-74.
- [27]. **Kimberlin DW, Whitley RJ.** Varicella–Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1338-43.
- [28]. **E. SENNEVILLE.** Infections à VZV :Formes de l' adulte sain et de l'immunodéprimé. *Méd Mal Infect.* 28^e éd. 1998;791-9.
- [29]. **Lin Y-H, Huang L-M, Chang I-S, Tsai F-Y, Lu C-Y, Shao P-L, et al.** Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine.* 2009;28:1217-20.
- [30]. **Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA.** The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748-53.
- [31]. **Morens DM, Bregman DJ, West CM, Greene MH, Mazur MH, Dolin R, et al.** An outbreak of varicella-zoster virus infection among cancer patients. *Ann Intern Med.* 1980;93:414-9.
- [32]. **R M Locksley, N Flournoy, K M Sullivan, J D Meyers.** Infection With Varicella-Zoster Virus After Marrow Transplantation. *J Infect Dis.* 1985;152(6):1172-81.

- [33]. **Preiksaitis JK, Rosno S, Grumet C, Merigan TC.** Infections due to herpesviruses in cardiac transplant recipients: role of the donor heart and immunosuppressive therapy. *J Infect Dis.* 1983;147(6):974-81.
- [34]. **Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE.** Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21(2):370-5.
- [35]. **Alliegro MB, Dorrucchi M, Pezzotti P, Rezza G, Sinicco A, Barbanera M, et al.** Herpes Zoster and Progression to AIDS in a Cohort of Individuals Who Seroconverted to Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases.* 1996;23(5):990-5.
- [36]. **Arndt V, Vine MF, Weigle K.** Environmental chemical exposures and risk of herpes zoster. *Environ Health Perspect.* 1999;107(10):835-41.
- [37]. **Kahl LE.** Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol.* 1994;21(1):84-6.
- [38]. **Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Ampudia-Blasco FJ, Díez-Domingo J.** Risk and impact of herpes zoster on patients with diabetes: A population-based study, 2009-2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(11):2606-11.
- [39]. **Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y.** Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection.* 2011;39(6):537-44.
- [40]. **Schmader K, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ.** Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *Journal of the American Geriatrics Society.* 1990;38:1188-94.
- [41]. **Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ.** Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ.* 2004;328:439.
- [42]. **Joon Lee T, Hayes S, Cummings DM, Cao Q, Carpenter K, Heim L, et al.** Herpes zoster knowledge, prevalence, and vaccination rate by race. *J Am Board Fam Med.* 2013;26(1):45-51.

- [43]. **Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF, Hamilton JD.** Racial differences in the occurrence of herpes zoster. *The Journal of Infectious Diseases.* 1995;171:701-4.
- [44]. **Meysman P, Ogunjimi B, Naulaerts S, Beutels P, Van Tendeloo V, Laukens K.** Varicella-Zoster Virus-Derived Major Histocompatibility Complex Class I-Restricted Peptide Affinity Is a Determining Factor in the HLA Risk Profile for the Development of Postherpetic Neuralgia. *J Virol.* 2014;89(2):962-9.
- [45]. **Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ.** Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet.* 2002;360(9334):678-82.
- [46]. **Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R.** The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis.* 1995;172(3):706-12.
- [47]. **Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R.** The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1995;155(15):1605-9.
- [48]. **Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O.** Herpes zoster: incidence study among « sentinel » general practitioners. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128(4):497-501.
- [49]. Sentinelles. Bilans annuels en france. <http://websenti.u>
- [50]. **Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, et al.** Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis.* 2001;33(1):62-9.
- [51]. **Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW.** Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:170.

- [52]. **Levin MJ.** Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(4):494-500.
- [53]. **Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gildea D, et al.** Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15016.
- [54]. **Donahue JG, Kieke BA, Gargiullo PM, Jumaan AO, Berger NR, McCauley JS, et al.** Herpes Zoster and Exposure to the Varicella Zoster Virus in an Era of Varicella Vaccination. *Am J Public Health.* 2010;100(6):1116-22.
- [55]. **Arvin AM.** Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):361-81.
- [56]. **Ku C-C, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM.** Varicella-Zoster Virus Transfer to Skin by T Cells and Modulation of Viral Replication by Epidermal Cell Interferon- α . *The Journal of Experimental Medicine.* 2004;200(7):917-25.
- [57]. **Requena L, Requena C.** Histopathology of the More Common Viral Skin Infections. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2010;101(3):201-16.
- [58]. **J.-M. Bonnetblanc.** Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : varicelle et zona. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2012;139(11):A22-8.
- [59]. **A.Mammette.** Physiologie de l'infection au VZV. In: *Virologie médicale.* PRESSES UNIVERSITAIRES DE LYON. 2002. p. 798. (Azay).
- [60]. **Rentier B, Sadzot-Delvaux C.** Le virus de la varicelle et du zona dans le système nerveux : retraite silencieuse ou guérilla permanente ? *Revue Virologie.* 2000;4(3):207-2016.
- [61]. **Gildea DH, Dueland AN, Devlin ME, Mahalingam R, Cohrs R.** Varicella-zoster virus reactivation without rash. *J Infect Dis.* 1992;166:S30-34.

- [62]. **Nicolas J-C, Marechal V.** Les herpèsvirus humains : Clinique, biologie, diagnostic. Paris; Amsterdam, Lausanne: Elsevier Masson; 1999. 550 p. (Collection option Bio.).
- [63]. **Cypowyj S, Vivier É.** Les cellules innées lymphoïdes : des nouveaux acteurs de l'immunité. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2016;200(3):561-74.
- [64]. **Pereleman, R.** Pédiatrie pratique: Maladies infectieuses. 2ème édition. Maloine; 1996. 800 p.
- [65]. **Huang JL, Sun PC, Hung IJ.** Herpes zoster in infancy after intrauterine exposure to varicella zoster virus: report of two cases. J Formos Med Assoc. 1994;93(1):75-7.
- [66]. **Alain S, Blanchon T, Chassany O, Chidiac C, Collectif.** Le Zona de Z à A. Med-Line Editions. 2008. 139 p. (COLLECTION MED).
- [67]. **SAURAT JM, GROSSHANO E, LANGIER P, LACHAPELLE JM.** Dermatologie vénérologie. 4^o édition. Masson; 2004. 117 p.
- [68]. Lang P-O. Zona. Zona - Planete sante. 2012. [www.Lang P-O.net/Maladies/Zona](http://www.Lang-P-O.net/Maladies/Zona).
- [69]. **Tatah F, Lakli S.** À propos d'une localisation atypique d'un zona.... Revue Neurologique. 2015;171:A144.
- [70]. **Wurzel CL, Kahan J, Heitler M, Rubin LG.** Prognosis of herpes zoster in healthy children. Am J Dis Child. 1986;140(5):477-8.
- [71]. **Weinberg JM.** Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. J Am Acad Dermatol. 2007;57(6):S130-135.
- [72]. **Chen P-H, Hsueh H-F, Hong C-Z.** Herpes zoster-associated voiding dysfunction: a retrospective study and literature review. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(11):1624-8.
- [73]. **Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Minamide M, et al.** Urinary retention due to herpes virus infections. Neurorol Urodyn. 1998;17(6):613-9.

- [74]. Dermatology Information System. Dermis.
<https://www.dermis.net/dermisroot/fr/list/z/search.htm>
- [75]. **Thomas JE, Howard FM.** Segmental zoster paresis. *Neurology*. 1972;22(5):459-66.
- [76]. **Stowasser M, Cameron J, Oliver WA.** Diaphragmatic paralysis following cervical herpes zoster. *Med J Aust*. 1990;153(9):555-6.
- [77]. **LABETOULLE M.** Herpès et zona oculaire de la clinique au traitement. MED'COM. 2010. 223 p. (Collection guide pratique d'ophtalmologie.).
- [78]. **Liesegang TJ.** Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(10):983-98.
- [79]. Paralyse faciale périphérique. <http://umvf.omsk-osma.ru/orl/enseignement/Les%20> "
- [80]. **Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al.** Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *Journal of Clinical Virology*. 2003;26(3):277-89.
- [81]. **Sauerbrei A, Wutzler P.** The congenital varicella syndrome. *J Perinatol*. 2000;20(8):548-54.
- [82]. **Atmani S, Elouardi M, Bouharrou A, Hida M.** Zona chez un nourrisson. *Archives de Pédiatrie*. 2007;14(9):1092-3.
- [83]. **Brazin SA, Simkovich JW, Johnson WT.** Herpes zoster during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1979;53(2):175-81.
- [84]. **Higa K, Dan K, Manabe H.** Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 1987;69(2):214-22.
- [85]. **Stratman E.** Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(5):771-4.

- [86]. **Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E, Hennessey NP, Montagna R, Halbert S, et al.** Herpes zoster: a possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(6):1023-8.
- [87]. **Colebunders R, Mann JM, Francis H, Bila K, Izaley L, Ilwaya M, et al.** Herpes zoster in African patients: a clinical predictor of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1988;157(2):314-8.
- [88]. **Tyndall MW, Nasio J, Agoki E, Malisa W, Ronald AR, O N-AJ, et al.** Herpes zoster as the initial presentation of human immunodeficiency virus type 1 infection in Kenya. 1995;21:1035-7.
- [89]. **Seigneurin J-M, Morand P.** *Virologie moléculaire médicale.* Tec & Doc Lavoisier; 1996. 486 p.
- [90]. **Wilson DA, Yen-Lieberman B, Schindler S, Asamoto K, Schold JD, Procop GW.** 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(12):4120-2.
- [91]. **Schmidt NJ, Gallo D, Devlin V, Woodie JD, Emmons RW.** Direct immunofluorescence staining for detection of herpes simplex and varicella-zoster virus antigens in vesicular lesions and certain tissue specimens. *J Clin Microbiol.* 1980;12(5):651-5.
- [92]. **Brunet A, Oro S, Ortonne N.** *Images en Dermatologie.* 2015;8(4):4.
- [93]. **Lilie HM, Wassilew SW, Wolff MH.** Early diagnosis of herpes zoster by polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(1):53-7.
- [94]. Cours de virologie générale. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/methodediag.html>

- [95]. **Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wutzler P.** Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol.* 1999;14(1):31-6.
- [96]. Amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction). microbiologiemedicale.fr. <https://microbiologiemedicale.fr/biologie-moleculaire-amplification-genique-pcr/>
- [97]. **N. Desai, C. Rodrigues.** Serology of herpes viruses. 2013;5(1):35-7.
- [98]. **Gold WL, Boulton JE, Goldman C, Gershon A, Steinberg SP, Chua R, et al.** Management of varicella exposures in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(11):954-5.
- [99]. **M. Koskiniemi, H. Piiparinen, T. Rantalaiho, P. Eränkö, M. Färkkilä, K. Rähä, et al.** Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol.* 2002;25(3):293-301.
- [100]. Le test ELISA. <https://www.bioutils.ch/protocoles/>
- [101]. **Grangeot-Keros L.** Intérêt et limites de la sérologie dans les infections virales. *Revue Française des Laboratoires.* 2004;2004(366):45-50.
- [102]. **Galil K, Choo PW, Donahue JG, Platt R.** The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1997;157(11):1209-13.
- [103]. **Johnson RW, Dworkin RH.** Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ.* 2003;326(7392):748-50.
- [104]. **Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al.** Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain.* 2012;153(2):342-9.

- [105]. **Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, et al.** Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine*. 2010;28(50):7933-8.
- [106]. **Thomas SL, Hall AJ.** What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(1):26-33.
- [107]. **Nurmikko T, Bowsher D.** Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(2):135-41.
- [108]. **Mondelli M, Scarpini C, Malandrini A, Romano C.** Painful neuropathy after diffuse herpes zoster. *Muscle Nerve*. 1997;20(2):229-31.
- [109]. **Gilden DH, Kleinschmidt-D BK, Laguardia JJ, Cohrs RJ.** Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella–Zoster Virus. *The New England Journal of Medicine*. 2000;(342):635-45.
- [110]. **Outteryck O, Deramecourt V, Bombois S, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F.** Myélite à VZV : hypothèses physiopathologiques. *Revue Neurologique*. 2007;163(1):89-92.
- [111]. **Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, et al.** Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*. 1994;44(10):1818-23.
- [112]. **Chesky M, Scalco R, Failace L, Read S, Jobim LF.** Polymerase chain reaction for the laboratory diagnosis of aseptic meningitis and encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3B):836-42.
- [113]. **Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH.** The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol*. 1996;27(9):927-38.
- [114]. **Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, Weiss H, Wolinsky JS.** Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol*. 1983;14(5):543-53.

- [115]. **Echevarría JM, Casas I, Martínez-Martín P.** Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. *Intervirolgy*. 1997;40(2-3):72-84.
- [116]. **Erol B, Avci A, Eken C, Ozgok Y.** Urinary Retention, Erectile Dysfunction and Meningitis due to Sacral Herpes Zoster: A Case Report and Review of the Literature. *UI*. 2009;82(2):238-41.
- [117]. **Devriese PP, Moesker WH.** The Natural History of Facial Paralysis in Herpes Zoster. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1988;13(4):289-98.
- [118]. **Carroll WM, Mastaglia FL.** Optic neuropathy and ophthalmoplegia in herpes zoster oticus. *Neurology*. 1979;29(5):726-9.
- [119]. **Gross G. Zoster.** The manifestation forms in the skin, complications and therapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;122(5):132-9.
- [120]. **Doctor A, Harper MB, Fleisher GR.** Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence, and recent association with varicella. *Pediatrics*. 1995;96(3):428-33.
- [121]. Reconnaitre les complications du Zona.
<https://français.medscape.com/features/diaporama/>
- [122]. **Chopra KF, Evans T, Severson J, Tyring SK.** Acute varicella zoster with postherpetic hyperhidrosis as the initial presentation of HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):119-21.
- [123]. **Cohen PR, Beltrani VP, Grossman ME.** Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1988;84(6):1076-80.
- [124]. **Merselis JG, Kaye D, Hook EW.** DISSEMINATED HERPES ZOSTER. A REPORT OF 17 CASES. *Arch Intern Med*. 1964;113:679-86.

- [125]. **Cohen PR, Grossman ME.** Clinical features of human immunodeficiency virus-associated disseminated herpes zoster virus infection--a review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14(4):273-6.
- [126]. **Seidlein L von, Gillette SG, Bryson Y, Frederick T, Mascola L, Church J, et al.** Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of Pediatrics.* 1996;128(1):52-7.
- [127]. **Nikkels AF, Snoeck R, Rentier B, Pierard GE.** Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: clinical, histological, molecular and therapeutic aspects. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24(5):346-53.
- [128]. **Hannouche D.** Ensemble des questions zona ophtalmique: Épidémiologie, complications, traitements, analyse de la littérature. *Med Mal Infect.* 1998;28:757-66.
- [129]. **B.FOURNIER.** Évaluation des connaissances des Médecins Généralistes du Nord Pas-de-Calais sur le vaccin contre le Zona: Zostavax. UNIVERSITE DE LILLE FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG; 2018.
- [130]. **Cambazard E.** Traitements symptomatiques locaux et généraux de la varicelle et du zona (en dehors des antalgiques et des antiviraux). *MEd Mal Infect.* 1998;28:810-6.
- [131]. **Grose C.** Varicella zoster virus: out of Africa and into the research laboratory. *Herpes.* 2006;13(2):32-6.
- [132]. **Edelsberg JS, Lord C, Oster G.** Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother.* 2011;45(12):1483-90.
- [133]. **Saarto T, Wiffen PJ.** Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005454.

- [134]. **Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ.** Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009;(3):CD007076.
- [135]. **Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC.** Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD007938.
- [136]. **Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ.** Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ.* 2004;328(7446):991.
- [137]. Plantes médicinales (Zona - Herpès zoster) <https://www.creapharma.ch/zona.htm>
- [138]. **C.Chidiac, J.Beytout, F.Carpentier, J.P Chevreur, A.M Fillet, E.Grimprel, et al.** 11ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge des infections à VZV. *Méd Mal Infect.* 1998;28:1-8.
- [139]. Acyclovir. <https://www.creapharma.ch/acyclovir.htm>
- [140]. Mode d'action de l'acyclovir.
["http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_HSV/co/acv_action_jpg.html"](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_HSV/co/acv_action_jpg.html)2
- [141]. **Pilly E.** Maladies infectieuses et tropicales. 25ème édition. Alinéa Plus; 2016. 648 p.
- [142]. **Collectif.** Le dictionnaire Vidal. 88ème édition. 2012. 3000 p.
- [143]. **K. Schmader, R. Dworkin.** Natural history and treatment of Herpes Zoster. *JPain.* 2008;9(1):S3-9.
- [144]. **Fillet A.M.** Résistance à l'acyclovir des herpès simplex virus et du virus de la varicelle et du Zona. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2002;17(8):256-62.
- [145]. Valacyclovir.<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398741>

- [146]. Molecular structure of famciclovir and penciclovir. ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Molecular-structure-of-a-famciclovir-and-b-penciclovir_fig
- [147]. Structure of Penciclovir. ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-Penciclovir_fig
- [148]. PubChem. Structure of Cidofovir. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60613>
- [149]. PubChem. Foscarnet. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>
- [150]. **Teran CG, Villarroel P, Teran-Escalera CN.** Herpes zoster in healthy children. International Journal of Infectious Diseases. nov 2008;12(6):159-60.
- [151]. **Collectif.** Dictionnaire Vidal 2017. 93ème édition. Vidal Eds; 2017. 4500 p.
- [152]. L'aromathérapie : Définition. https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=aromatherapie_page
- [153]. **D.Festy.** Ma bible des huiles essentielles : Guide complet d'aromathérapie. Leduc.S Editions. 2017. 549 p.
- [154]. **Bertholom C.** Zona : données récentes sur la vaccination. Option/Bio. 2019;29(603-604):24-5.
- [155]. ZOSTAVAX. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/>
- [156]. **Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.** A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005;352(22):2271-84.
- [157]. Shingrix. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/>

- [158]. **Leung J, Harpaz R, Molinari N-A, Jumaan A, Zhou F.** Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):332-40.
- [159]. **Lethel V, Mancini J.** Le zona de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2002;15(3):131-6.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 194

سنة: 2020

تشخيص وعلاج القوباء المنطقية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة فردوس معتوق

المزودة في 29 يونيو 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الأسيكلوفير - الألم العصبي - تفاعل البلمرة المتسلسل - الحماق - القوباء المنطقية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة مريم الشادلي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة