

ANNEE: 2009

THESE N°: 147

LES VERUES CHEZ L'enfant

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Zakaria KESSABI

Né le 12 Février 1978 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Aspects cliniques, épidémiologiques - Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. Z. JABOURIK

Professeur Agrégé de Pédiatrie

RAPPORTEUR

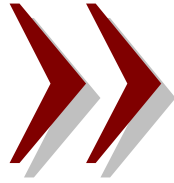
Mme. B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mme. N. CHERRADI

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



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

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à . . . 



A ma très chère mère

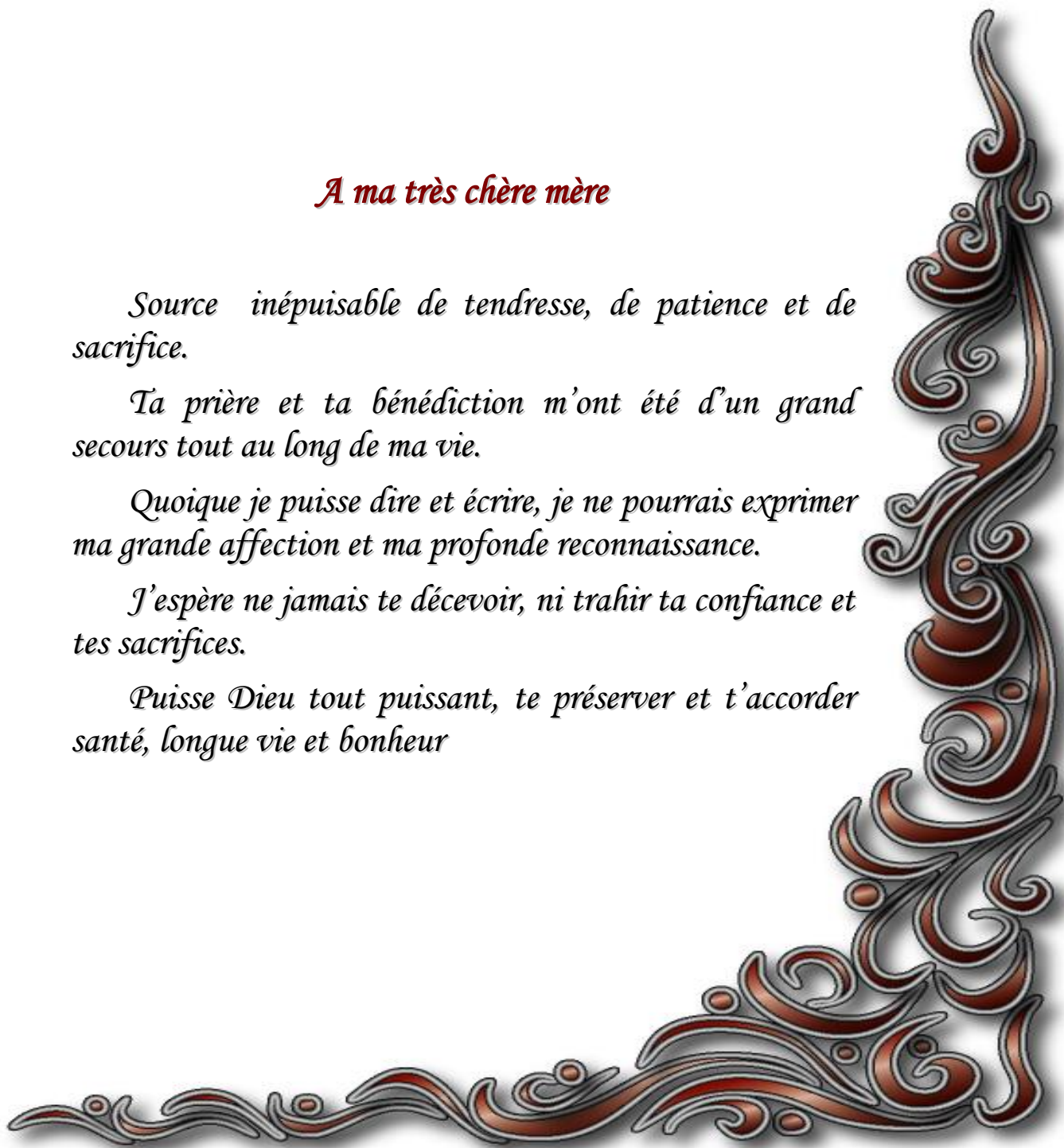
Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur



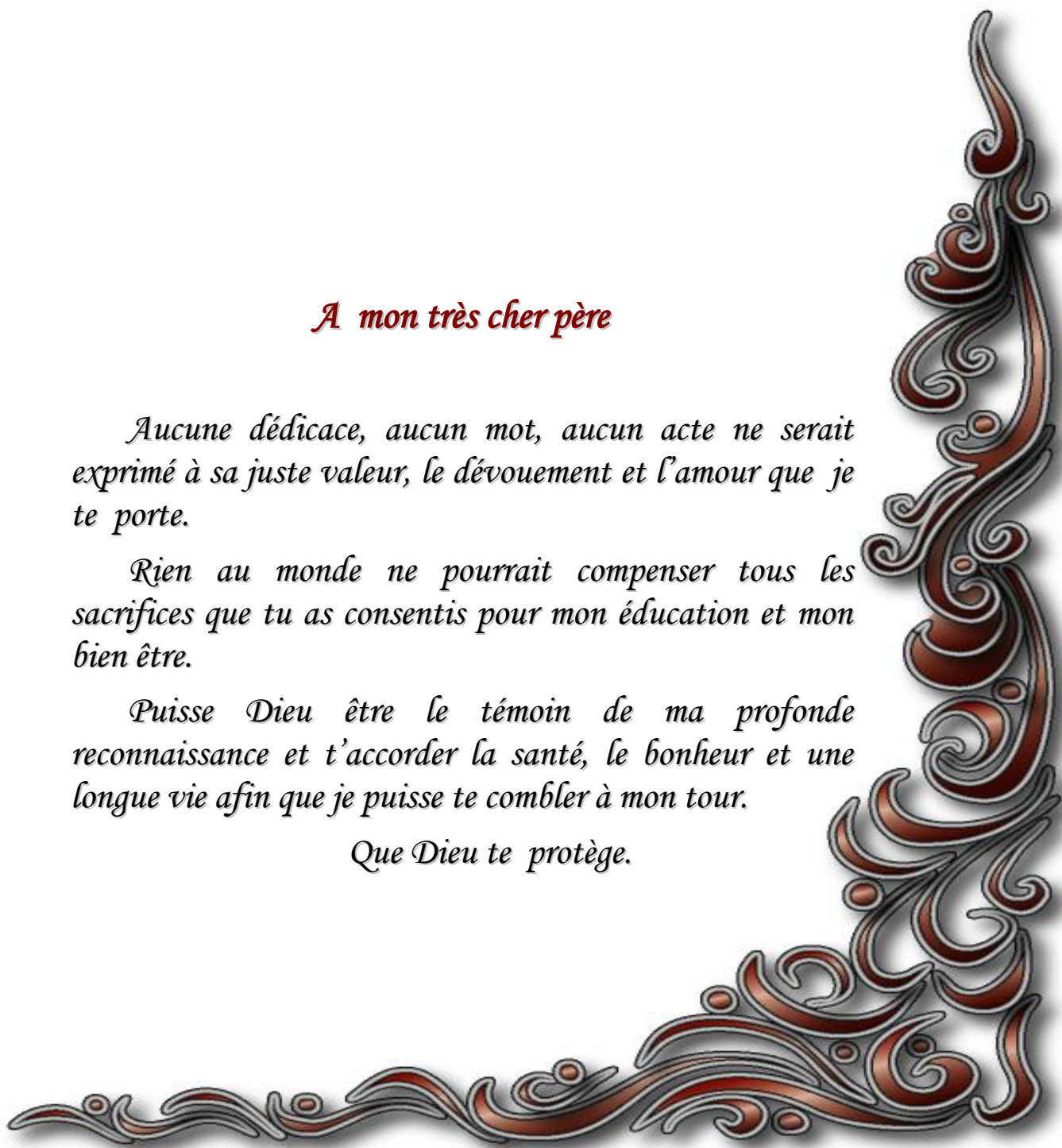
A mon très cher père

Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte ne serait exprimé à sa juste valeur, le dévouement et l'amour que je te porte.

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

Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance et t'accorder la santé, le bonheur et une longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

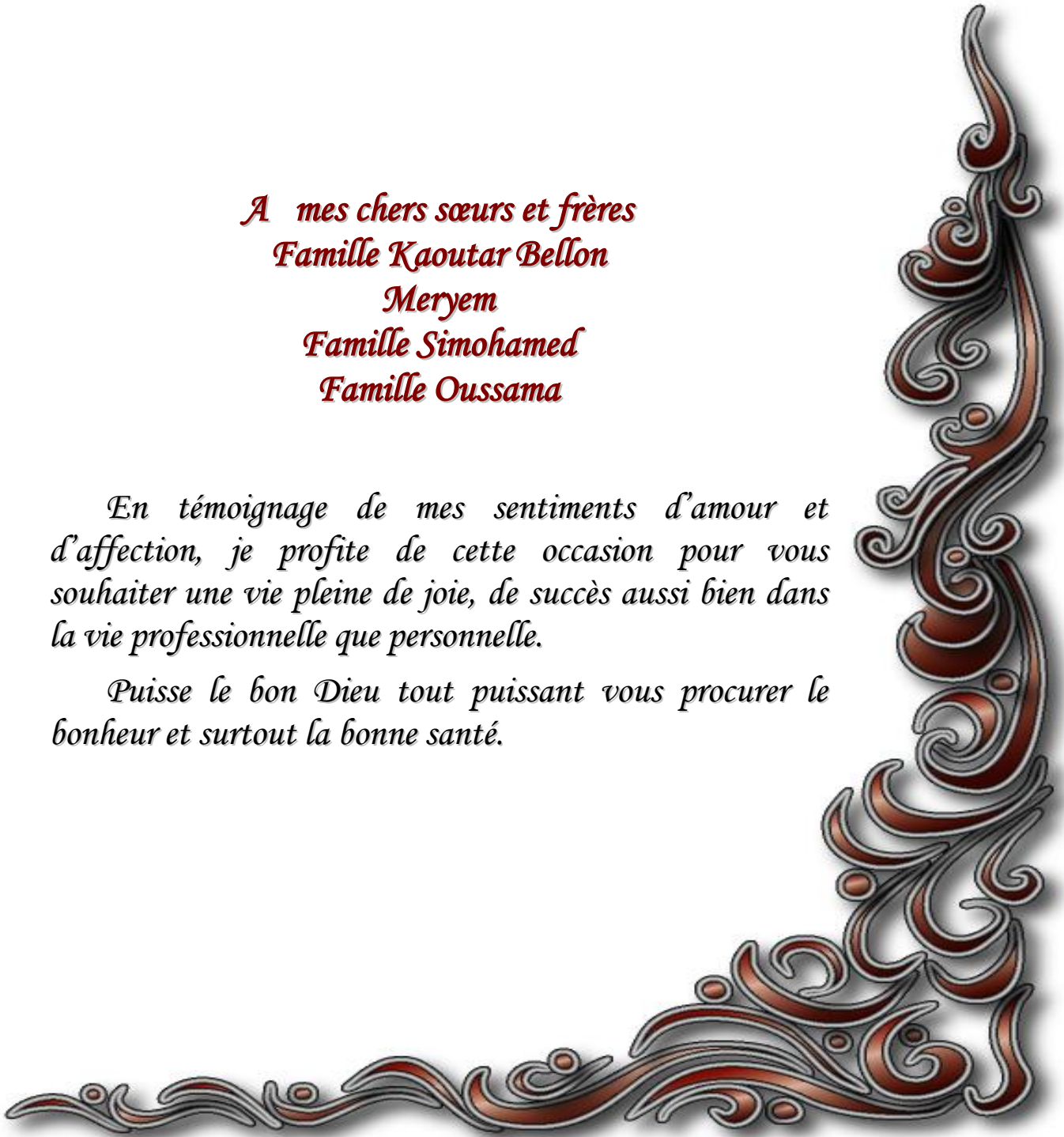
Que Dieu te protège.



*A mes chers sœurs et frères
Famille Kaoutar Bellon
Meryem
Famille Simohamed
Famille Oussama*

En témoignage de mes sentiments d'amour et d'affection, je profite de cette occasion pour vous souhaiter une vie pleine de joie, de succès aussi bien dans la vie professionnelle que personnelle.

Puisse le bon Dieu tout puissant vous procurer le bonheur et surtout la bonne santé.



*A la mémoire de mes grands
parents*

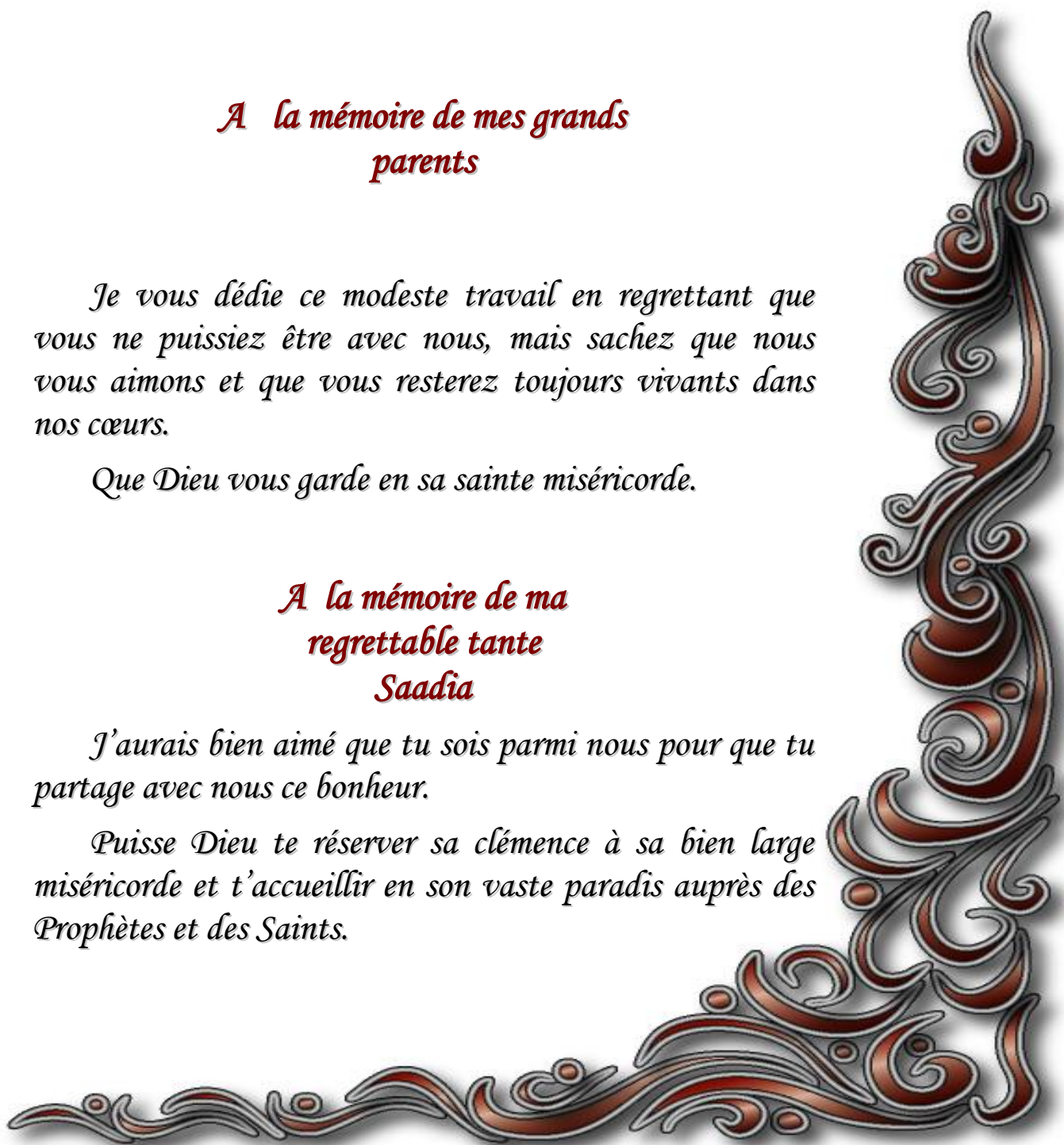
Je vous dédie ce modeste travail en regrettant que vous ne puissiez être avec nous, mais sachez que nous vous aimons et que vous resterez toujours vivants dans nos cœurs.

Que Dieu vous garde en sa sainte miséricorde.

*A la mémoire de ma
regrettable tante
Saadia*

J'aurais bien aimé que tu sois parmi nous pour que tu partages avec nous ce bonheur.

Puisse Dieu te réserver sa clémence à sa bien large miséricorde et t'accueillir en son vaste paradis auprès des Prophètes et des Saints.



***A mon cher oncle Mohamed-
Réda et ma chère tante Fatiha***

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

***A mes chers oncles, Abed-jilil,
Saïd et mes chères tantes,
Fatima, Houria.***

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon estime et mon affection la plus sincère.



*A mes cousins, Réda, Youssef,
charafa et fatma-Zohra*

A mes bons amis, Simo, Anas, Aziz et Nassim.

Avec toute mon affection

Que Dieu tout puissant veille sur vous pour toujours.

A mes amis et camarades

*Que je ne puisse nommer, de peur d'en oublier, mais je
sais qu'ils sauront se reconnaître, toute ma sympathie.*

*A tous ceux qui ont contribué
à l'élaboration de ce travail.*





Remerciements






*A notre Maître,
Président de thèse
Monsieur le professeur Bentahila
Abdelali Chef de service de pédiatrie IV « HER »*

Nous vous remercions cher Maître de la bienveillance que vous nous avez réservée en nous inspirant ce travail. Vous n'avez jamais hésité à nous réserver une large part de votre temps pour nous diriger et nous conseiller dans l'élaboration de ce travail.

Notre reconnaissance n'a d'égal que notre admiration pour vos qualités intellectuelles et humaines.

Nous vous prions, cher Maître, de recevoir nos remerciements renouvelés ainsi que les assurances de notre très haute considération et grande estime.





*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame le professeur Jaborik, fatima
Professeur agrégé au service de pédiatrie IV « HÉR »*

*Nous vous remercions chaleureusement d'avoir pris sur votre temps
en acceptant de siéger parmi notre jury.*

*Vos qualités humaines, votre compétence et votre courtoisie ont
suscité en nous une grande admiration.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde gratitude et
notre grande considération.*





*A notre Maître et juge de thèse
Madame le professeur Chkirate Bouchra
Professeur au service de pédiatrie IV « HÉR »*

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.

Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession.

Qu'il nous soit permis, chère Maître, de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde admiration.





*À notre Maître et juge de thèse
Madame le professeur Cherradi Nadia
Professeur agrégé au service d'anatomie pathologique « HÉR »*

Votre présence parmi ce jury constitue pour nous un grand honneur.

Nous avons toujours apprécié votre compétence, votre modestie et la rigueur de votre enseignement.

Vous nous avez toujours accueillis avec amabilité.


Veillez croire, chère Maître, en notre profonde estime et notre haute considération.



Sommaire



Introduction	1
Histologie de la peau	3
A- Rappel embryologique	4
B- Séquences de la différenciation des divers éléments de la peau	5
1- Épiderme	5
2- Mélanocytes	5
3- Derme.....	6
4- Annexes.....	6
C- Aspects histologiques de la peau normale	7
1- Architecture générale de l'épiderme.....	7
a- Kératinocytes du stratum basal.....	7
b- Kératinocytes du stratum spinosum	7
c- Kératinocytes du stratum granulosum	8
d- Kératinocytes du stratum lucidum.....	8
e- Kératinocytes du stratum corneum : cornéocytes.....	8
f- Membrane basale	8
g- Cellules de Langerhans	9
h- Mélanocytes.....	10
i- Cellules de Merkel	10
k- Cellules claires du mamelon.....	11
2- Annexes épithéliales de la peau	16
a- Follicules pilosébacés	16
b- Appareils sudoraux.....	16
c- Ongles	18

3- Derme.....	21
a- Collagène	21
b- Fibres élastiques	21
c- Substance fondamentale amorphe	22
d- Cellules dermiques	22
e- Vaisseaux du derme	22
f- Nerfs cutanés	23
4-Hypoderme.....	26
a- Lobules graisseux	26
b- Septums interlobulaires	26
Etiopathogénie	28
 Agent pathogène.....	29
1- Classification.....	29
2- Structure du virion	29
3- Tropisme viral.....	30
4- Multiplication virale	31
5- Transmission.....	33
6- Immunité cellulaire	33
Méthodes diagnostiques	37
A- Cyto-histologie.....	38
B- Mise en évidence du virion	39
C- Sérologie virale.....	40
D- Hybridation moléculaire	40

E- Techniques d'hybridation in situ	42
F- FISH (fluorescent in situ hybridization).....	43
G- Polymerase chain reaction	43
H- Hybridation en phase liquide (hybride capture)	45
La clinique	47
A- Facteurs de risque.....	48
B- Formes cliniques.....	48
1- Verrues vulgaires	48
2- Verrues plantaires	49
a- Myrmécies	49
b- Verrues plantaires en mosaïques	49
3- Verrues filiformes (verruques digitée, papillome verruqueux)	50
4- Verrues planes	50
5- Épidermodysplasie verruciforme (maladie de Lutz-Lewandowsky)	50
6- Kératoacanthomes	51
7- Carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et maladie de Bowen cutanée.	51
8- Verrues ano-génitales.....	52
a- Les condylomes acuminés (CA).....	52
b- Les condylomes papuleux	52
c- Les condylomes plans.....	52
d- Les condylomes géants dits de Buschke-Loewenstein	52
9- Localisation ano-génitale et sévices sexuels	53
10- Papillomes, verrues vulgaires et condylomes de la muqueuse buccale ...	54
11- Hyperplasie focale épithéliale (maladie de Heck).....	54
12- Papillomatose laryngée	55

Diagnostic différentiel	65
A- Molluscum contagiosum	66
B- Callosités cors et durillons	67
1- Œil de perdrix	67
2- Durillons	67
3- Callosités	67
C- Granulome à corps étranger	67
D- Kératodermie circonscrite	68
E- Cicatrice fibreuse	68
F- Pityriasis versicolor	69
G- La maladie de Bowen.....	69
H- Lichen plan	69
I- Naevus epidermique	70
J- Autres.....	70
Traitement des verrues	76
A- Traitements locaux	77
1- Podophylline	77
2- Podophyllotoxine	77
3- 5'Fluoro-uracile	78
4- Acide trichloroacétique.....	78
B- Traitements médicochirurgicaux.....	79
1- La cryothérapie	79
2- L'électrocoagulation	79
3- la vaporisation au laser CO2	79

4- L'exérèse chirurgicale.....	79
C- Traitement immunomodulateurs	80
1- Application locale d'interféron.....	80
2- Traitement systémique par interféron.....	81
3- Imiquimod (Aldara®).....	81
D- La vaccination	82
E- Les indications	82
1- Les verrues vulgaires	82
2- Myrmecie	82
3- Verrues plantaires en mosaïque.....	83
4- Verrues filiformes	83
5- Verrues planes.....	83
6- Épidermodysplasie verruciforme (maladie de Lutz-Lewandowsky)	83
7- Papillomatose laryngée	83
8- Verrues anogenitales.....	83
F- Remarque	85
Matériel et méthodes	86
A-Malades et méthodes	87
B-Discussion	88
Conclusion	92
Résumés	96
Références	100

Introduction



Les verrues sont des tumeurs cutanées bénignes dues à une infection à papillomavirus (HPV). Ces HPV sont responsables des verrues vulgaires, des verrues plantaires, des verrues planes, des condylomes vénériens et des lésions de l'épidermodysplasie verruciforme. Ces lésions sont transmissibles soit par contact direct, soit dans des zones humides et chaudes comme dans les piscines.

L'infection à HPV survient très tôt dans l'enfance et le plus souvent de façon transitoire en raison d'une réponse immunitaire efficace. Lorsque la mère est porteuse de HPV génitaux la transmission mère-enfant est possible soit in utero à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. Mais elle est également possible plus tard au cours de l'enfance.

Il s'agit de virus nus à ADN circulaire qui infectent exclusivement les épithéliums cutanés et muqueux. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus humains et sont responsables d'un certain nombre de cancers. Il existe actuellement plus de 100 génotypes totalement identifiés.

Le cycle viral complet de réplication est étroitement dépendant de la prolifération et de la différenciation de la cellule épithéliale infectée. S'il ne se réplique pas, le virus peut persister sous forme épisomale avec une possibilité de réactivation du cycle viral, par exemple à l'occasion d'une immunosuppression.

Les HPV sont très résistants aux conditions environnementales (température, azote liquide, agents chlorés comme l'eau des piscines) et la contamination peut se faire par contact par l'intermédiaire d'eau, de linge, de gants ou de matériel souillés. L'auto-inoculation et l'hétéro-inoculation sont également possibles. Enfin, la transmission des HPV par l'allaitement, le sang ou la salive n'est pas prouvée.

Histologie de la peau



A- Rappel embryologique

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. À la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets, le neur ectoblaste superficiel, le mésoblaste intermédiaire et l'entoblaste ou feuillet profond.

Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales, celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments aussi nombreux que les somites qui, eux, se forment aux dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paraganglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine, les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celles du derme du reste du corps.

À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme. Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment dès la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites. (1)

B- Séquences de la différenciation des divers éléments de la peau

1- Épiderme

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques, au début du deuxième mois, il se bistratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le périderme. Celui-ci exfolie, puis est remplacé dès le quatrième mois par un épithélium malpighien kératinisant, à la fin du cinquième mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise. Le diagnostic anténatal des troubles de la kératinisation par biopsie de peau fœtale est donc possible dans les délais légaux.

Sur le plan ultrastructural et immunohistochimique, les desmosomes et les tight junctions apparaissent dès le premier mois, les tonofilaments au deuxième mois, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux et les fibres d'ancrage au troisième mois, à ce stade de l'embryogenèse, les antigènes de la membrane basale (laminine, antigène de la pemphigoïde, collagène type IV) sont déjà exprimés, tout comme les principaux antigènes du cell coat des kératinocytes. Le diagnostic anténatal des épidermolyses bulleuses par la microscopie électronique et l'immunomarquage est donc aussi possible à un stade précoce.

(1)

2- Mélanocytes

Ils sont présents dans l'épiderme dès le deuxième mois, mais n'y deviennent identifiables qu'à partir du troisième mois lors de l'apparition des premiers prémélanosomes DOPA+, les mélanosomes apparaissent au quatrième mois et les premières images de pigmentation kératinocytaire au sixième mois

de la vie fœtale. Les cellules de Merkel apparaissent au quatrième mois, les cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale. (1)

3- Derme

Il acquiert sa différenciation en tissu conjonctif, contenant des fibres élastiques et collagènes au cours des troisième et quatrième mois, il se forme à partir de la plaque cutanée des somites du mésoblaste. (1)

4- Annexes

Les poils apparaissent au cours du troisième mois et se forment à partir des bourgeons épithéliaux primaires qui donnent naissance aux glandes sébacées (quatrième mois) et apocrines (sixième mois). Les premiers poils sont lanugineux et les tiges pilaires n'auront leur morphologie définitive qu'après le defluvium postnatal du lanugo fœtal. Les ongles suivent à peu près la même évolution que les poils et leurs malformations sont souvent concomitantes et associées à d'autres anomalies congénitales ectoblastiques (exemple des dysplasies ectodermiques anidrotiques avec hypotrichose ou atrichie, hypo- ou anodontie et hyponychie). Les glandes sudorales eccrines apparaissent au quatrième mois à partir de bourgeons épidermiques différents des bourgeons pilosébacés et apocrines, d'abord dans les régions palmoplantaires, plus tardivement ailleurs. (1)

C- Aspects histologiques de la peau normale

1- Architecture générale de l'épiderme

On peut séparer l'épiderme en couches successives qui se différencient par leur aspect morphologique : le stratum basal (ou couche basale), qui repose sur la membrane basale à la jonction dermoépidermique, le stratum spinosum (ancien corps muqueux de Malpighi), le stratum granulosum (ou couche granuleuse), le stratum lucidum, et enfin, tout à fait en surface, le stratum corneum(ou couche cornée). (2)

a- Kératinocytes du stratum basal

Les kératinocytes de la couche profonde de l'épiderme ont une forme cubique ou cylindrocubique et sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale, ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6 μm . Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures et ont une disposition en« palissade », du fait de leur alignement régulier. (2)

b- Kératinocytes du stratum spinosum

Les cellules sont plus volumineuses (10 à 15 μm) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que celui des couches basales, le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles. Au sein du cytoplasme, on peut observer, même en microscopie optique, le réseau des tonofibrilles qui se fixent à proximité de la membrane, dans les zones où l'on trouve les desmosomes, ces tonofibrilles sont constituées de tonofilaments visibles en microscopie électronique. (2)

c- Kératinocytes du stratum granulosum

Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25 μm . Cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes : ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1 à 2 μm de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme. (2)

d- Kératinocytes du stratum lucidum

Cette couche n'est pas toujours bien visible sur les coupes, mais elle apparaît nettement dans les zones palmoplantaires (une à quelques couches cellulaires). Il s'agit d'une zone de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes. Les cellules y sont brillantes, très claires et aplaties. Cette couche est éosinophile et homogène, contrairement au stratum corneum qui est plus aéré. (2)

e- Kératinocytes du stratum corneum : cornéocytes

Cette couche comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35 μm et sa forme est grossièrement hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détachent du stratum corneum et desquament. (2)

f- Membrane basale

En microscopie optique, la membrane basale est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est particulièrement bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2 μm , ce qui représente environ 20 fois l'épaisseur de la membrane basale réelle. En effet, la

coloration au PAS révèle, en plus de la membrane elle-même, la zone fibreuse sous-jacente. On y trouve aussi des fibres de réticuline, qui peuvent être mises en évidence par des techniques d'argentation : elles apparaissent comme une rangée discontinue de virgules situées sous le pôle basal des kératinocytes basaux. Ces fibres semblent être formées de collagène de types I et III, nouvellement synthétisé. Cette membrane a une fonction très importante dans l'intégrité de l'épiderme. Quand elle est lésée, on voit apparaître des phénomènes de souffrance des cellules basales, ainsi qu'une incontinence pigmentaire. (3)

g- Cellules de Langerhans

Il s'agit de cellules dendritiques présentes dans l'épiderme, mais aussi dans le derme. Seuls la microscopie électronique et les immunomarquages permettent de les identifier. En microscopie électronique, les granules de Birbeck permettent de les reconnaître avec certitude : il s'agit de bâtonnets terminés par une vésicule, réalisant une image en « raquette ». Ces cellules ont une origine médullaire et sont libres et mobiles.

En pratique courante, l'immunomarquage de la protéine S100 permet de les révéler très facilement, bien que ce marquage ne soit pas spécifique, le CD1a permet une identification plus précise et surtout la distinction avec les mélanocytes. Leur densité varie de 100 à 1 000/mm² suivant les zones de l'organisme, la densité maximale est observée dans les muqueuses orales et génitales. Elles représentent environ 2 à 4% de la totalité des cellules de l'épiderme. Leur fonction principale est la présentation antigénique aux lymphocytes. (4)

h- Mélanocytes

Les mélanocytes sont aussi des cellules dendritiques de l'épiderme qui n'appartiennent pas au contingent épithélial : ils dérivent de la crête neurale. Ils sont facilement identifiables en microscopie optique par leur cytoplasme très clair et leur petit noyau dense, assez fortement coloré par l'hématoxyline (cellules claires de Masson). Ils sont disposés dans la couche basale, entre deux kératinocytes basaux. Ceci n'est pas toujours vérifié car, suivant la fixation et les techniques de coloration, les mélanocytes apparaissent plus ou moins clairs et sont parfois difficiles à reconnaître. La coloration de Fontana permet de les identifier aisément : ils sont fortement chargés en mélanine et ont des dendrites bien visibles, la mélanine est en effet argentaffine.

i- Cellules de Merkel

Elles sont présentes le plus souvent dans la couche basale et sont impossibles à distinguer des mélanocytes, puisqu'elles apparaissent aussi avec un cytoplasme clair en coloration conventionnelle. Elles sont irrégulièrement distribuées dans l'épiderme et la muqueuse orale, et sont parfois groupées dans les zones sus-jacentes au disque pileux ou « Haarscheibe ». On peut les reconnaître en microscopie électronique par la présence de granules ronds très denses aux électrons. Elles ont des filaments cytoplasmiques et quelques desmosomes qui les unissent aux kératinocytes voisins. Elles entretiennent des rapports étroits avec des terminaisons nerveuses intraépidermiques et constituent ainsi de probables mécanorécepteurs. (5)

k- Cellules claires du mamelon

En 1970, Toker a observé la présence de grandes cellules claires dans près de 10% des mamelons, sans qu'aucun lien ne puisse être établi avec une maladie cancéreuse associée. Ces cellules forment parfois des ébauches de structures canalaire au sein de l'épiderme mais ne sont pas en continuité avec les canaux galactophores ou les structures sudorales. Leur nature précise est inconnue. La découverte de ces cellules ne doit pas faire poser par excès le diagnostic de maladie de Paget. (6)

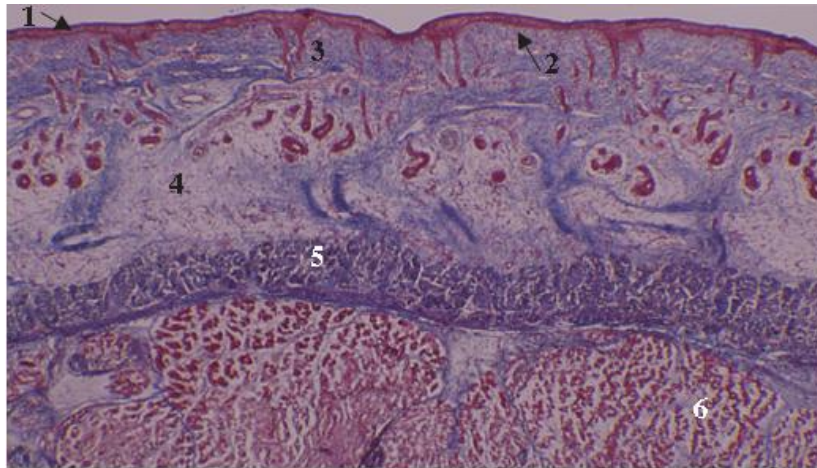


Fig. 1. Les 4 régions de la peau
 1 = épiderme
 2 = jonction dermo-épidermique
 3 = derme
 4 = hypoderme
 5 = aponévrose
 6 = tissu musculaire
 Peau fœtale (plante) à 22SG - trichrome

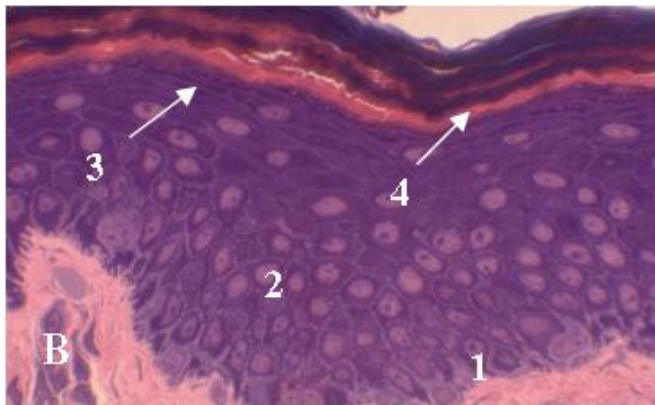


Fig. 3. Les 4 couches de l'épiderme
 1 = couche basale
 2 = couche spinieuse
 3 = couche granuleuse
 4 = couche cornée
 Peau épaisse - coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine

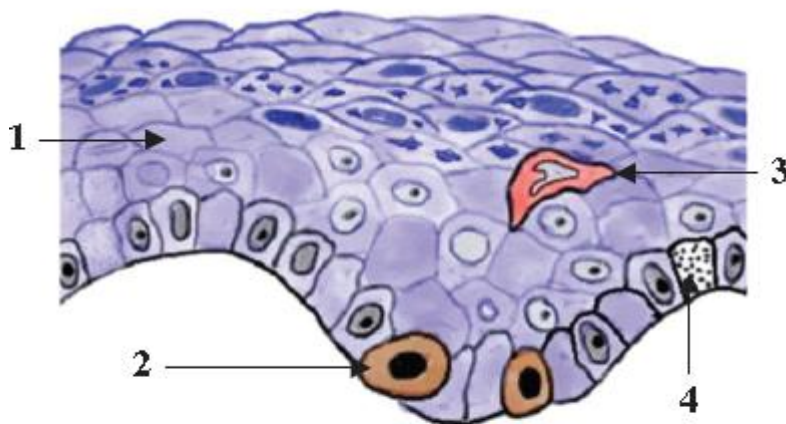
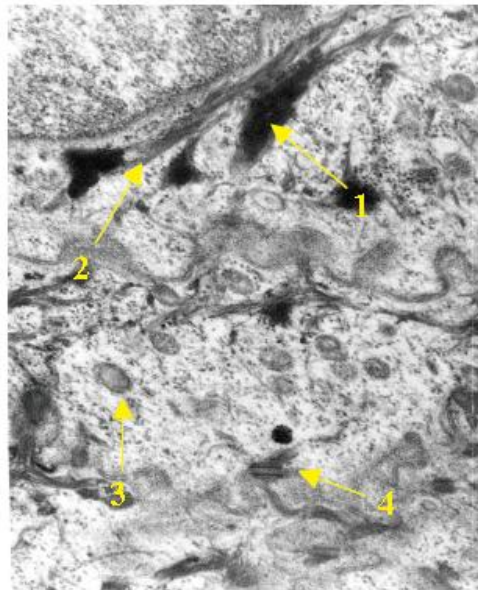
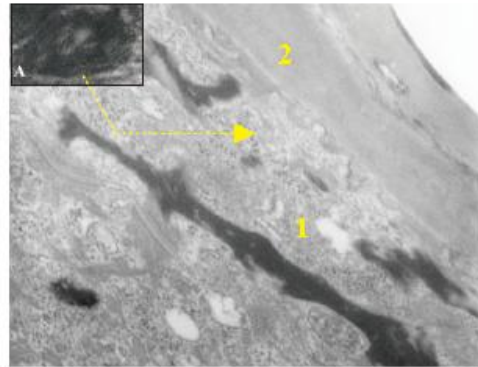
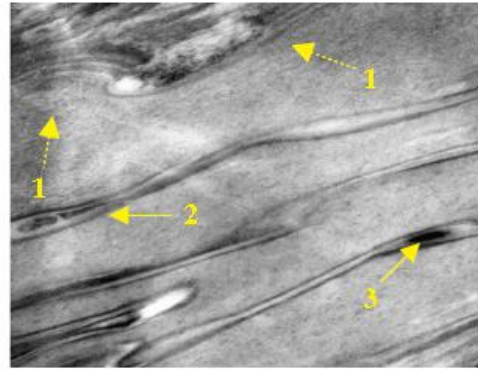
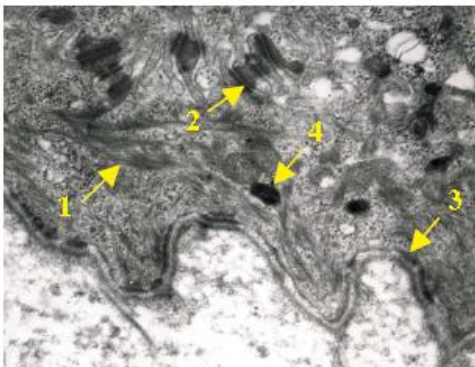
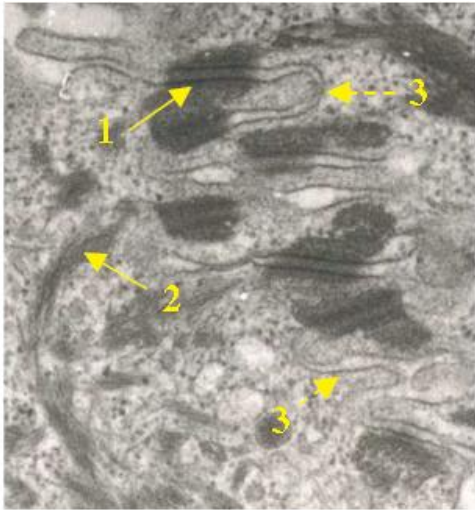


Fig. 2. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme
 1 = kératinocytes
 2 = mélanocytes
 3 = cellules immunocompétentes
 4 = cellules de Merkel



7	10
6	9
	8

Fig. 6. Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = tonofilaments
- 2 = desmosomes
- 3 = hémidesmosomes
- 4 = mélanosomes IV

Fig. 7. Les kératinocytes de la couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = desmosomes
- 2 = tonofilaments
- 3 = interdigitations de la membrane cytoplasmique

Fig. 8. Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = grains de kératohyaline
- 2 = tonofilaments
- 3 = kératinosomes
- 4 = desmosomes

Fig. 9. Interface couche granuleuse/couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = couche granuleuse
- 2 = couche comée
- 3 = fusion des kératinosomes avec la membrane cellulaire

Fig. 10. Cornéocytes de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = filaments de kératine
- 2 = enveloppe comée
- 3 = coméodesmosomes

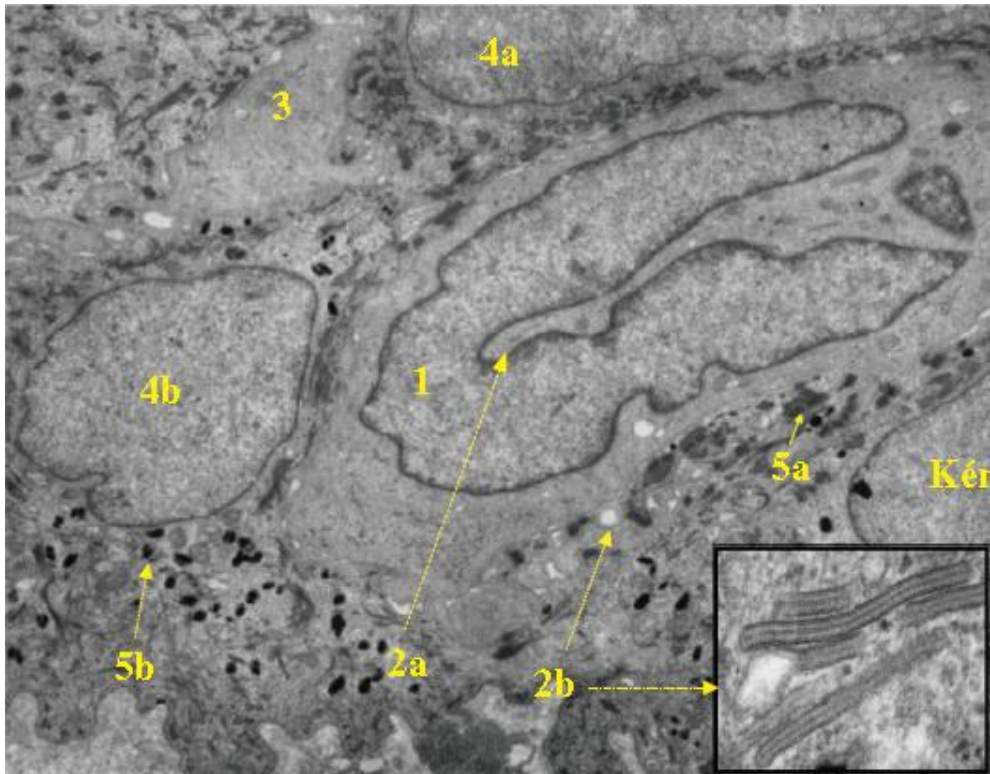


Fig. 23. Cellule de Langerhans en microscopie électronique
 1 = noyau encoché de la cellule de Langerhans
 2a, 2b et encart = granules de Birbeck
 3 = prolongement de la cellule de Langerhans
 4a et 4b = noyaux des kératinocytes avoisinants
 5a et 5b = mélanosomes IV dans les kératinocytes

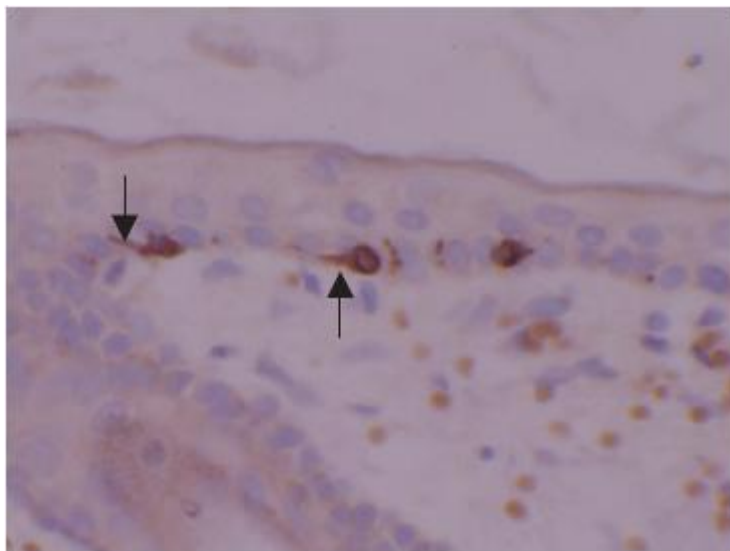


Fig. 18. Immunomarquage en peroxydase des mélanocytes par l'ACHB M45
 Mise en évidence des dendrites (→)
 Peau fœtale

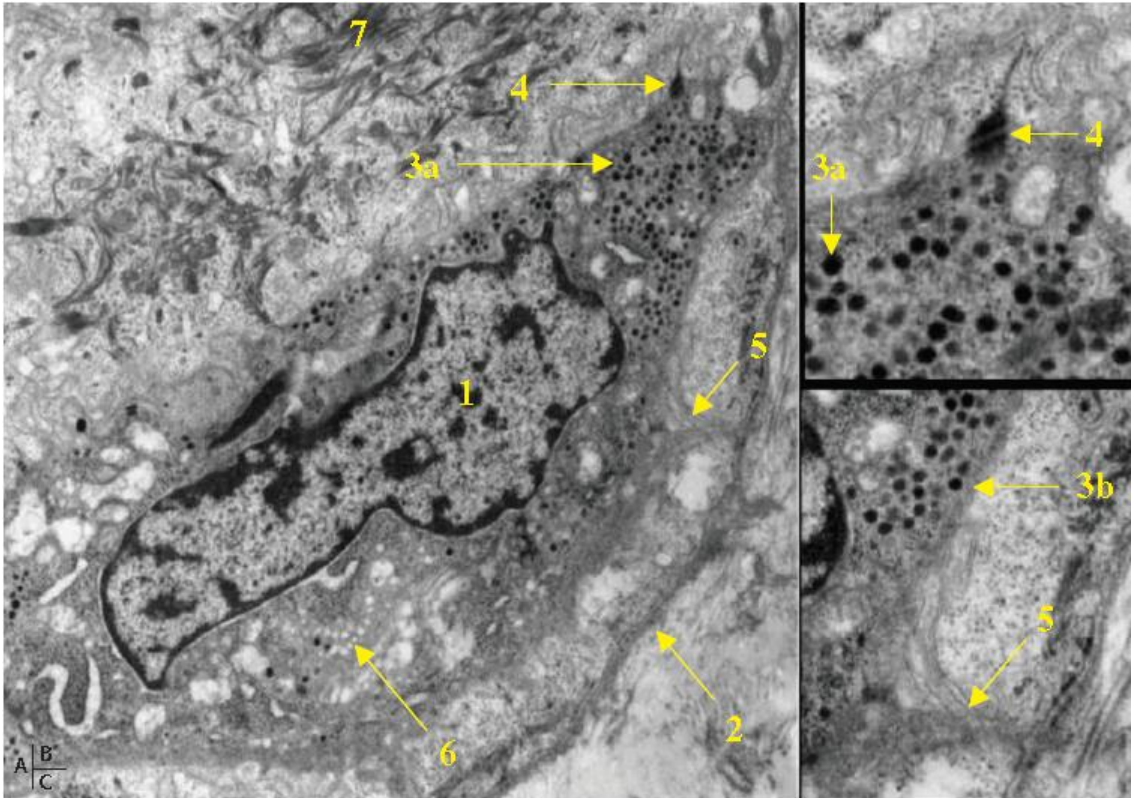


Fig. 24. Cellules de Merkel en microscopie électronique
 1 = noyau de la cellule de Merkel, 2 = jonction dermo-épidermique, 3a et 3b = granules à cœur dense, 4 = desmosome, 5 = microvillité, 6 = vésicules claires, 7 = tonofilaments

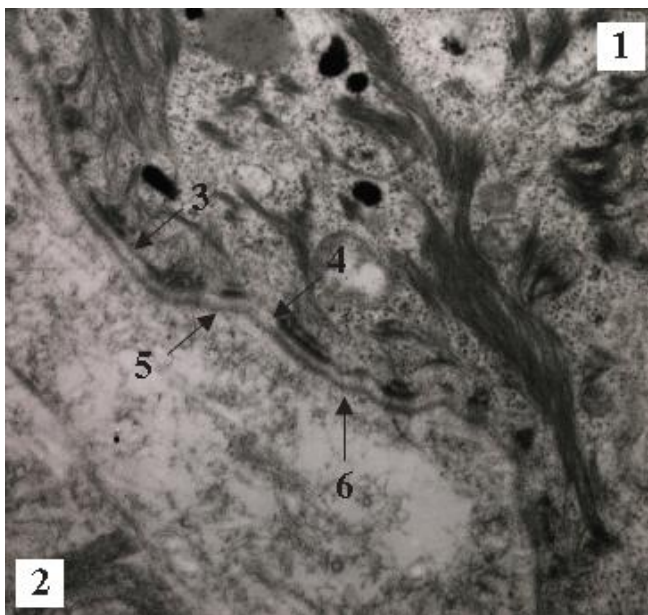


Fig. 25. La jonction dermo-épidermique
 A. Microscopie électronique à faible grossissement
 1 = épiderme, 2 = derme, 3 = membrane cytoplasmique, 4 = lamina lucida, 5 = lamina densa, 6 = zone des fibrilles d'ancrage

2- Annexes épithéliales de la peau

On en distingue trois types : les follicules pilosébacés auxquels sont annexés les muscles lisses pilomoteurs, les glandes sudorales eccrines et apocrines, et enfin les ongles.

a- Follicules pilosébacés

Il existe différents types de poils :

- Les poils terminaux longs et solides sont pigmentés et parfois pourvus d'une médulla : ce sont les poils de la barbe, les cheveux et les poils génitaux et axillaires.
- Il existe aussi des poils intermédiaires. Sur le tronc et les membres.

Le follicule est implanté dans la graisse ou à la jonction dermohypodermique. La partie visible du follicule est en fait la tige pileuse. Plus en profondeur, celle-ci est entourée de ses gaines auxquelles est annexée la glande sébacée. À sa partie profonde, le follicule comporte une partie renflée, le bulbe, qui est surmonté d'un léger rétrécissement appelé collet inférieur.

Le muscle pilomoteur s'insère immédiatement au-dessus, sur le versant postérieur du follicule et sur un renflement épithélial appelé bulge. (7)

b- Appareils sudoraux

On distingue les glandes sudorales eccrines, présentes sur tout le revêtement cutané, et les glandes sudorales apocrines, que l'on trouve uniquement dans certains territoires et dont la sécrétion est sous contrôle hormonal.

• **Glandes sudorales eccrines :**

Leur densité est de 100 à 200 glandes/cm² et est maximale sur les paumes et les plantes (300/cm²). Leur partie sécrétrice, ou glomérule sudoripare se trouve profondément située dans la partie haute de l'hypoderme ou à la jonction dermohypodermique comme le follicule pileux. Le glomérule sudoral est un acinus pelotonné : la partie sécrétrice proprement dite est une glande tubuleuse à extrémité borgne, constituée de deux types cellulaires. Les cellules périphériques sont claires, riches en glycogène et implantées sur une membrane basale épaisse, doublée à l'extérieur de quelques cellules myoépithéliales. On trouve ensuite des cellules sombres orientées vers la lumière de la glande et riches en mucopolysaccharides acides. La sueur s'élimine par de petits canalicules intercellulaires vers la lumière. (8)

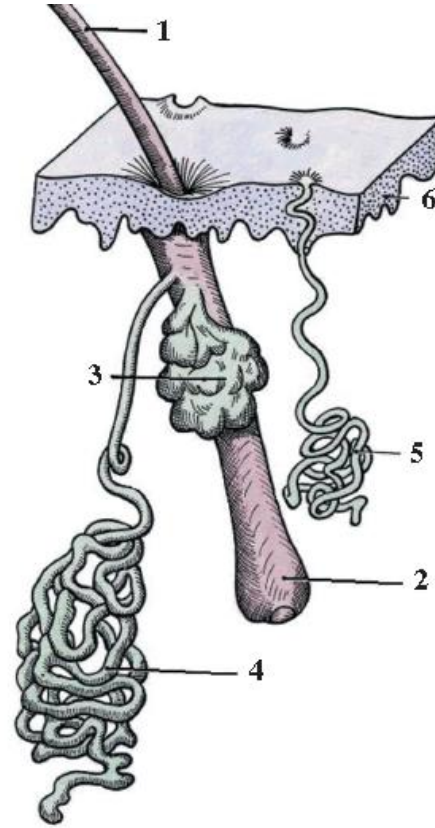
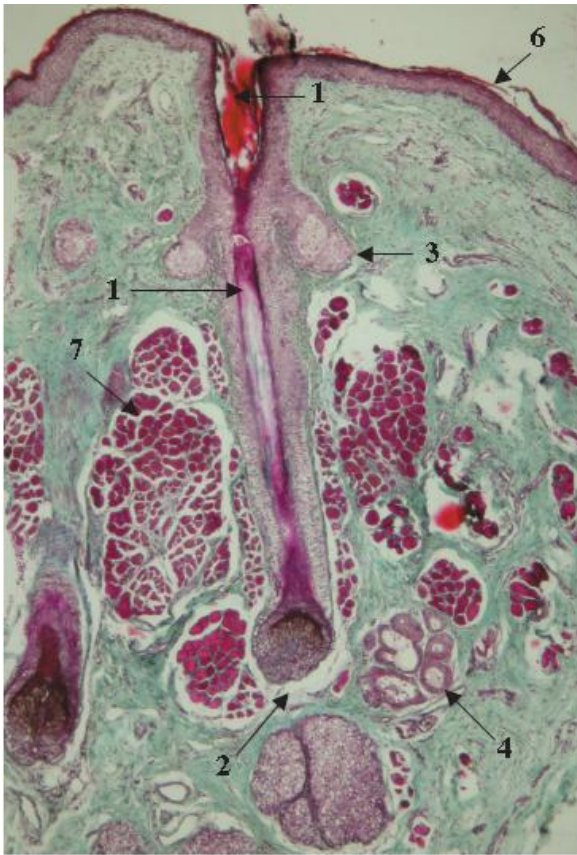
• **Glandes apocrines :**

Elles sont situées dans les zones périnéales et génitales, dans les creux axillaires, sur les aréoles mammaires et autour de l'ombilic. On en trouve parfois sur la face ou le tronc, mais de façon isolée. Les glandes cérumineuses et les glandes de Moll sont des formes particulières de glandes apocrines. Elles ont une partie sécrétrice profonde, le glomérule, constitué de grandes cavités à lumière très bien visible (beaucoup plus importante que celle des glomérules eccrines) et bordées par une seule couche de grandes cellules cylindriques. Leur sécrétion se fait par décapitation de la partie centrale du cytoplasme. (8)

c- Ongles

La tablette unguéale est composée de trois zones :

- la table externe (ou couche dorsale), faite de cellules polyédriques très aplaties issues du fond de la matrice (partie proximale). La kératinisation se fait sans formation de grains de kératohyaline. Cette partie est colorée par le bleu de toluidine et le PAS.
- la table interne, qui est la couche intermédiaire, constituée de cellules cornées moins denses et plus volumineuses. Elle naît de la partie distale de la matrice et n'est pas colorée par le PAS et le bleu de toluidine.
- la kératine hyponychiale, qui est la partie ventrale. La corne en est de type épidermique et elle naît de l'épithélium du lit unguéal. Elle est aussi colorée par le bleu de toluidine et le PAS. La matrice proximale fournit le tiers supérieur ou dorsal de la tablette, alors que les deux tiers inférieurs de celle-ci naissent de la partie distale de la matrice. Le repli sus-unguéal ne se distingue de la peau normale que par l'absence de poils et de papilles dermiques. Sa partie postéro inférieure correspond à la matrice (partie proximale). (9)



44A | 44B

Fig. 44. Les annexes épidermiques

A = Follicule pilo-sébacé et glandes apocrines, au niveau d'une paupière

B = Schéma

1 = tige du poil, 2 = follicule pileux, 3 = glande sébacée, 4 = glandes sudoripares apocrines, 5 = glandes sudoripares eccrines (indépendant du follicule pilo-sébacé), 6 = épiderme, 7 = muscle strié

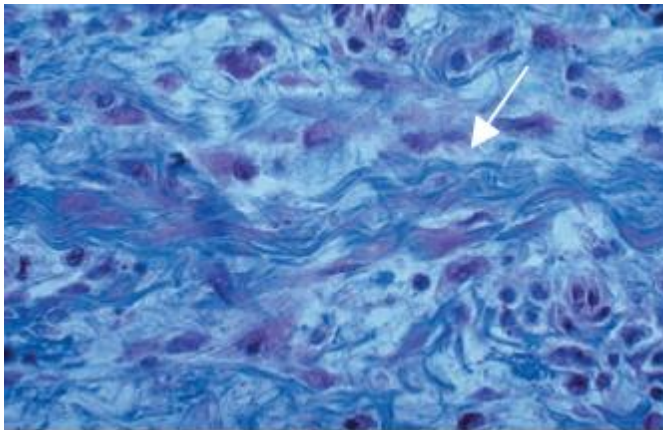
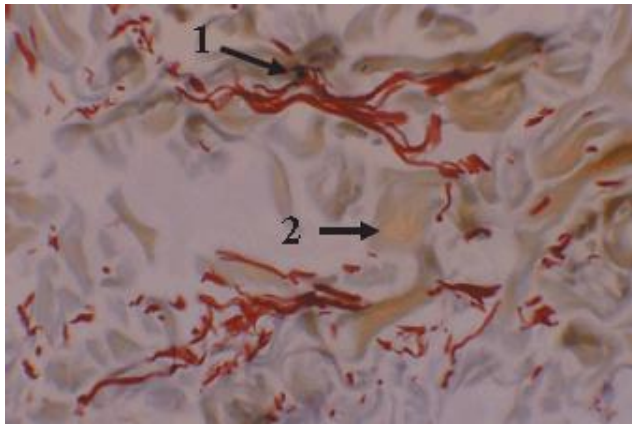
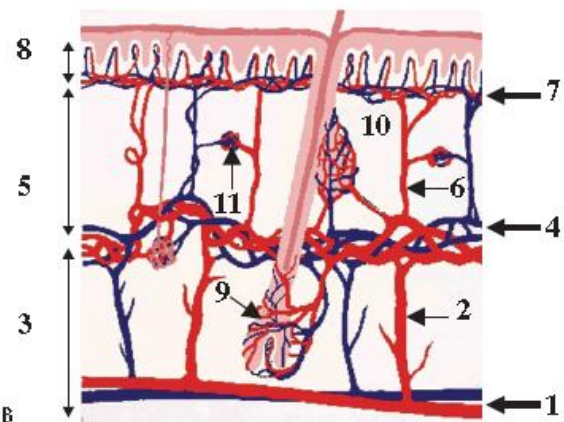
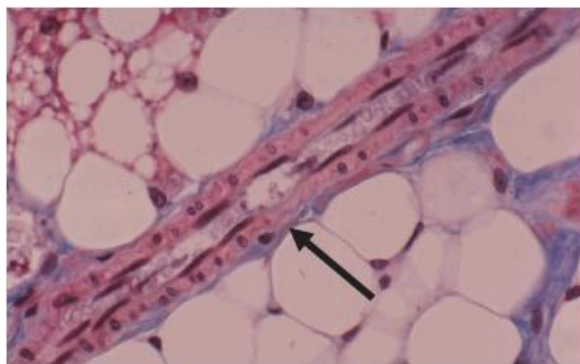


Fig. 32. "Fibres de collagène" en microscopie optique

Trousseau "de fibres de collagène" (→) ondulant du derme réticulaire
Coupe semi-fine - bleu de soluidine



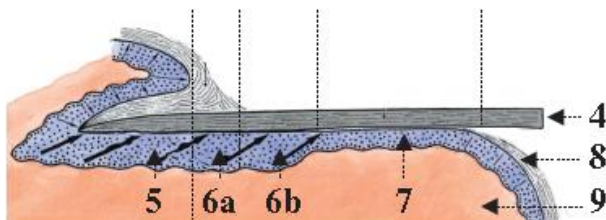
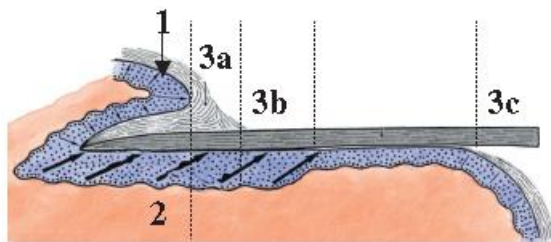
B = fort grossissement
 1 = fibres élastiques matures bifurquées
 2 = "fibres de collagène"



29A | 29B

Fig. 29. Vascularisation du derme et de l'hypoderme
 A = artère de moyen calibre (→) dans un septum interbulbulaire de l'hypoderme
 B = schéma
 1 = plexus anastomotique sous-cutané
 2 = artère septale traversant l'hypoderme (= 3)
 4 = plexus à la jonction hypoderme/derme réticulaire (= 5)

6 = artère traversant le derme réticulaire
 7 = plexus à la jonction derme réticulaire/derme papillaire (= 8)
 9 = collatérales pour le bulbe pileux
 10 = collatérales pour la glande sébacée
 11 = glomus anastomotique



1 = bourrelet unguéal, 2 = racine, 3 = limbe, 3a = cuticule ou éponychium, 3b = lunule, 3c = bord libre, 4 = plateau unguéal, 5 + 6 = matrice unguéale, 5 ⇄ racine, 6a ⇄ cuticule, 6b ⇄ lunule, 7 = lit unguéal, 8 = hyponychium, 9 = derme

3- Derme

Le derme est un tissu conjonctif fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ».

a- Collagène

Les fibres de collagène représentent près de 98% de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE, mais jaune orangé en HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée. Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable, de 2 à 15 μm . Dans la partie superficielle du derme ou derme papillaire, les fibres de collagène sont fines. Dans le derme réticulaire, les fibres de collagène sont groupées en faisceaux épais, qui apparaissent plus ou moins compacts selon les techniques de fixation. Le collagène semble un peu ondulé, et on y trouve quelques fibrocytes très allongés et aux limites cytoplasmiques mal définies en microscopie optique.

Les fibres de réticuline peuvent être visualisées par argentation. Il s'agit d'une variété particulière de collagène qui l'armature des membranes basales.

b- Fibres élastiques

Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines. On en distingue plusieurs types : les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme, où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres élastiques deviennent fines. Elles forment un plexus de fibres de taille intermédiaire, les fibres d'élaunine, sous la jonction dermoépidermique. De ce plexus naissent de très petites fibres verticales

arborisées, qui vont occuper les papilles dermiques : ce sont les fibres oxytalanes.

c- Substance fondamentale amorphe

Elle est constituée de mucopolysaccharides (MPS) acides, en particulier d'acide hyaluronique (MPS non sulfatés). Cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu Alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu. La substance fondamentale est plus abondante dans le derme papillaire et dans la papille pileuse ; elle est aussi plus abondante dans les processus de cicatrisation.

d- Cellules dermiques

On y trouve surtout des fibroblastes. Ce sont eux qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à la substance fondamentale. On trouve aussi des macrophages ; les dendrocytes dermiques et Les mastocytes.

e- Vaisseaux du derme

• Artères :

Elles sont formées de trois couches :

- l'intima, composée de cellules endothéliales et d'une limitante élastique interne ondulée facilement reconnaissable en coloration à l'orcéine.
- la média, faite d'une ou plusieurs couches musculaires
- l'adventice, qui en constitue la partie la plus externe, faite de tissu conjonctif. Plus on monte dans le derme, moins la couche musculaire est

épaisse : dans le derme superficiel, les artérioles n'ont qu'une couche discontinue de cellules musculaires lisses.

• **Capillaires :**

On les trouve dans tout le derme, mais ils sont particulièrement bien visibles dans les papilles dermiques. Ils ont une membrane basale visible en coloration au PAS, une couche de cellules endothéliales, et en périphérie, une couche de péricytes.

• **Veines :**

Les parois veineuses sont en général plus minces que celles des artères qui les accompagnent, mais elles ont une lumière plus aplatie et sont souvent coupées longitudinalement.

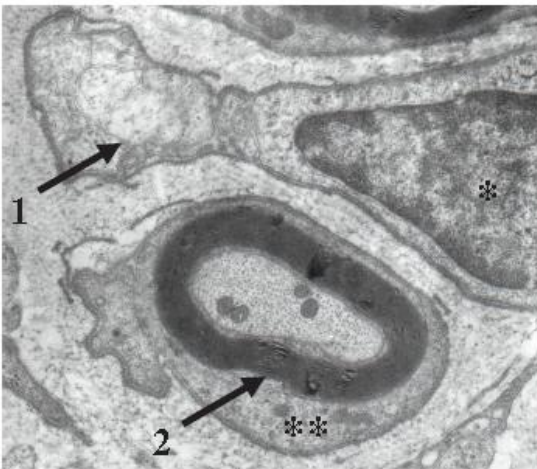
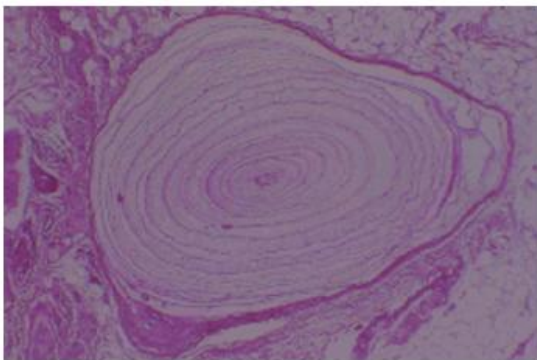
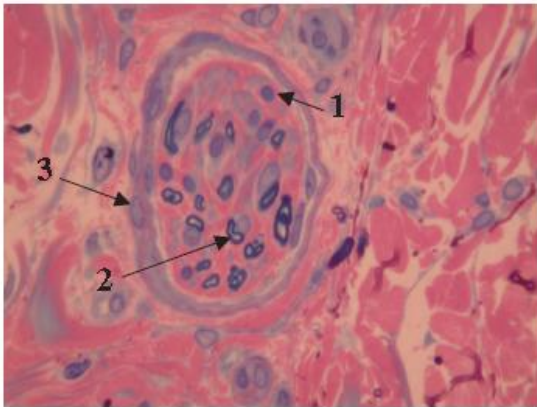
• **Vaisseaux lymphatiques :**

Ils débutent par des sinus borgnes dans le derme papillaire. On ne les distingue que difficilement en situation normale, mais ils sont bien visibles quand ils sont dilatés : ce sont des cavités optiquement vides, limitées par une simple couche de cellules endothéliales, et ils n'ont ni membrane basale, ni péricytes à leur périphérie. Les lymphatiques du derme profond sont plus volumineux et leur paroi est faite de tissu conjonctif et de quelques cellules musculaires lisses.

f- Nerfs cutanés

Les nerfs cutanés sont constitués d'un axone entouré de cellules de Schwann, avec ou sans gaine de myéline. On a longtemps douté de l'existence de terminaisons nerveuses dans l'épiderme. Elles existent bien, ainsi qu'en témoignent les marquages avec des anticorps monoclonaux. Les nerfs

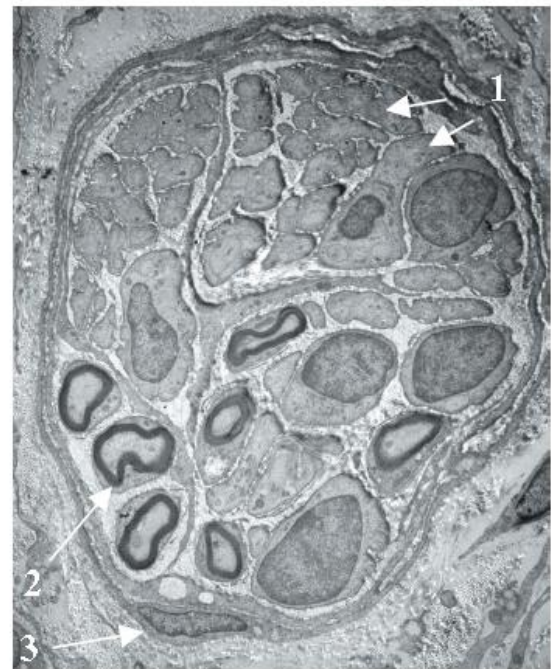
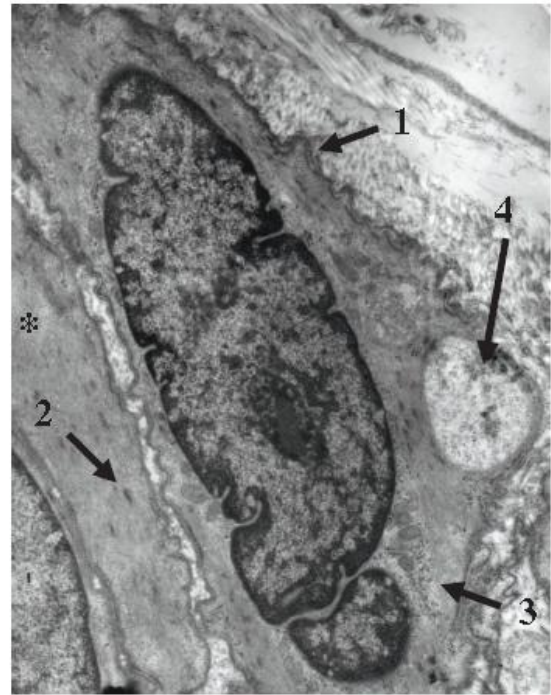
intraépidermiques sont particulièrement nombreux dans la peau foetale. Les nerfs sont visibles dans le derme au voisinage des artères et des veines, sous forme de petits amas de cellules ondulées colorées en jaune en HES, ce qui les distingue des fibres de collagène.



41A	43
41B	42A
42B	

Fig. 41. Terminaisons nerveuses en microscopie optique
 A = petites terminaisons nerveuses amyéliniques (1) et myélinisées (2) entourées de cellules périméurales (3) dans le derme réticulaire
 B = corpuscule de Pacini

Fig. 42. Terminaisons nerveuses en microscopie électronique
 A = faible grossissement
 Petites terminaisons nerveuses amyéliniques (1) et myélinisées (2) entourées de cellules périméurales (3) dans le derme réticulaire



B = fort grossissement
 Noyau d'une cellule de Schwann (*) enroulant une fibre nerveuse amyélinique (1) et cytoplasme d'une cellule de Schwann (***) formant une gaine de myéline (2)

Fig. 43. Cellule musculaire lisse d'un muscle à recteur de poil en microscopie électronique
 1 = membrane basale, 2 = corps dense cytoplasmique, 3 = organites cellulaires dans l'espace périnucléaire, 4 = terminaison nerveuse, (*) = myofibrilles

4-Hypoderme

On y distingue trois composants : le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules, les septums interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux, et enfin, les vaisseaux et les nerfs. Les auteurs français tendent à associer l'hypoderme ou tissu graisseux à la peau, qui est de ce fait un tissu à trois couches. (10)

a- Lobules graisseux

Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont de volumineuses cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane. Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires. Les adipocytes sont groupés en lobules primaires dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'œil nu, et d'une taille d'environ 1 cm. (10)

b- Septums interlobulaires

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines et des nerfs dont la structure a été développée plus haut. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau. (10)

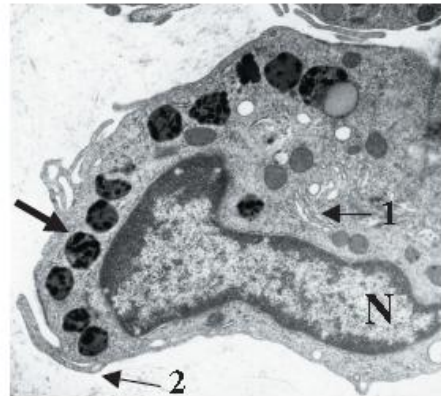
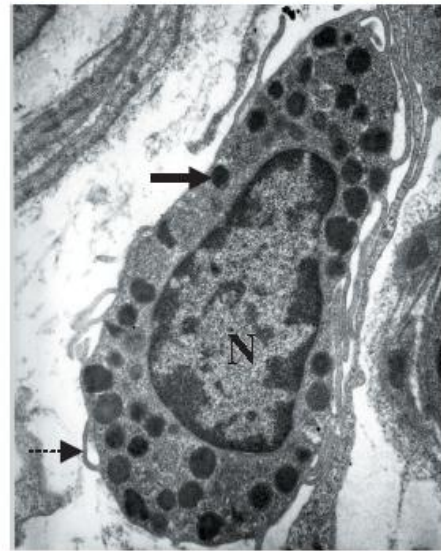
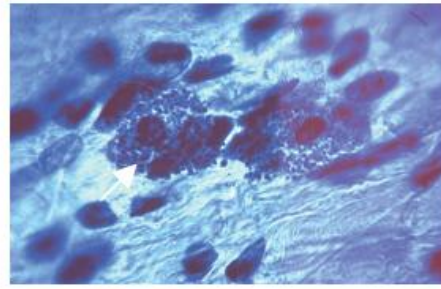
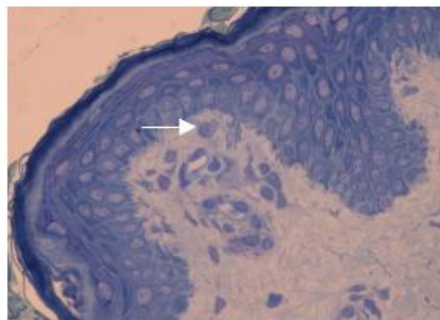
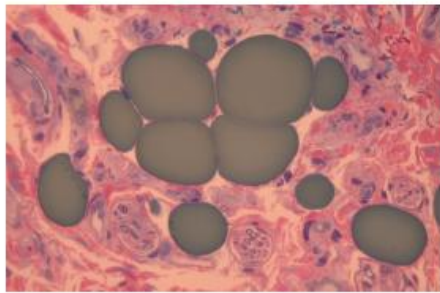
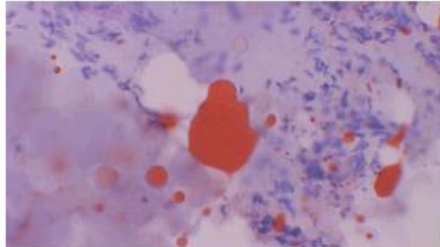
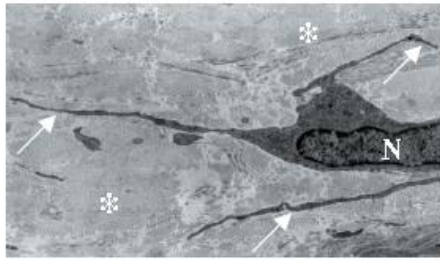


Fig. 37. Fibroblastes en microscopie électronique
Corps cellulaire avec noyau (N) et très longs prolongements (—) de fibroblastes, entre les trousseaux de collagène (*)

Fig. 38. Adipocytes
A = coupe en congélation colorée par red oil
B = coupe semi-fine colorée par bleu de toluidine/safranine, après post-fixation à l'acide osmique

Fig. 39. Mastocytes
A = microscopie optique
Granulations cytoplasmiques métachromatiques au bleu de toluidine (—)
B = microscopie électronique
N = noyau unique central, — = granulations, --- = microvillosités

37	39A
38A	39B
38B	40B
40A	

Fig. 40. Macrophages
A = microscopie optique
— = macrophages péricapillaires du derme papillaire
B = microscopie électronique
Mélanophage = macrophage ayant phagocyté des mélanosomes (—)
N = noyau encoché, 1 = appareil de Golgi dans l'encoche nucléaire, 2 = microvillosités

Etiopathogénie



Les verrues sont dues généralement aux virus HPV. Ces virus ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens et induisent une grande variété de lésions cutanées et muqueuses chez l'enfant.

Agent pathogène

1- Classification

La classification des papillomavirus est essentiellement fondée sur la spécificité d'hôte et l'homologie génomique. Ainsi, on distingue les papillomavirus du lapin de garenne (CRPV « *cottontail rabbit papillomavirus*»), du bovin (BPV), des cervidés (DPV), du hamster (HaOPV), des ovins (OVPV) et de l'homme (HPV). La distinction des types d'HPV se fait par biologie moléculaire, ainsi deux types sont différents s'ils présentent moins de 50% d'hybridation dans des conditions de réassociations rigoureuses. Il a été proposé de classer les *Papillomaviridae* en cinq sous-familles (A à E) (11) :

- sous-famille A regroupant les HPV à tropisme pour les muqueuses génitales
- sous-famille B des HPV à tropisme cutané et le HaOPV
- sous-famille C incluant les DPV, les OVPV et les BPV1, 2 et 5
- sous-famille D avec les BPV3, 4 et 6
- sous-famille E réunissant HPV 1, 41 et 63, COPV (*canine oral papillomavirus*) et CRPV

2- Structure du virion

Les papillomavirus sont des virus de petite taille (de 52 à 55 nm de diamètre), constitués d'une nucléocapside à symétrie cubique de 72 capsomères.

Cette nucléocapside est composée de deux protéines: une protéine majeure de 54000 Da et une protéine mineure de 43 à 53 000 Da comportant des antigènes spécifiques de genre, donc communs à tous les papillomavirus, et des antigènes spécifiques de type. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 7 200 à 8 000 paires de bases environ. Toute l'information génétique se trouve localisée sur un seul brin. Ce brin contient environ 10 cadres ouverts de lectures (ORF : open reading frame) qui sont classés en précoce (early) et tardif (late) en fonction de leur localisation au niveau du génome et en fonction de leur rapidité d'expression. Le cadre précoce de lecture représente 45% du génome et peut contenir jusqu'à 8 ORF (E1 à E8) codant pour des protéines intervenant dans la réplication virale (E1, E2), le maintien du génome sous forme épisomale (E2), l'encapsidation du génome (E4) et intervenant dans le processus de transformation (E5, E6, E7) et d'immortalisation cellulaire (E6, E7). L'ORF E3 ne se trouve que dans le BPV1. Le cadre tardif de lecture représente environ 40% du génome est composé de deux ORF (L1 et L2) codant pour les protéines de structure de la capsid. Les 15% du génome restants correspondent à des régions moins bien systématisées ou non codantes. Elles sont à l'origine de la réplication et d'éléments contrôlant la transcription et la réplication de l'ADN viral (long control region). Il y a une haute conservation de la taille et de la localisation des ORF dans les différents genres de papillomavirus. (12)

3- Tropisme viral

Les papillomavirus sont hautement spécifiques de l'espèce hôte. On n'observe pas d'infections croisées avec d'autres espèces. De plus, ils ont un tropisme tissulaire particulier pour la peau et les muqueuses malpighiennes.

Certains auteurs souhaitent classer les HPV en fonction de ce tropisme en distinguant les HPV cutanés et les HPV muqueux. Mais l'existence de co-infection des deux types au niveau cutané a fait opter pour la classification internationale. Dans le groupe des papillomavirus humains (HPV), les types viraux sont associés à des localisations anatomiques spécifiques et à des lésions caractéristiques. Le (Tableau1) résume les différentes lésions correspondantes, sachant toute fois que ces localisations ne sont pas exclusives puisque dans des conditions particulières, (immunodépression) des types habituellement génitaux peuvent se retrouver associés à des lésions cutanées. Ce tropisme tissulaire, qui se caractérise aussi bien in vivo qu'in vitro en culture cellulaire, pourrait être d'ordre transcriptionnel, le génome n'étant capable de s'exprimer in vitro que dans certains types de cellules, comme les kératinocytes. (13)

4- Multiplication virale

Le virus pénètre dans les cellules germinales de la couche basale épithéliale suite à une microlésion. Il se multiplie ensuite dans le tissu en tirant profit de la différenciation des kératinocytes. Ainsi la multiplication virale avec synthèse complète du virion ne s'observe que dans les couches les plus superficielles de l'épiderme lorsque la cellule est bien différenciée. L'étude de l'expression virale par analyse de l'ARN et de la synthèse protéique montre que dans les couches basales et intermédiaires, seules les régions précoces de lecture (ORF) s'expriment. Ce n'est que dans les couches les plus différenciées que l'on trouve l'expression des ORF tardives avec synthèse des protéines de la capsidie et réplication virale. Au cours des stades précoces de l'infection, le génome viral se multiplie dans les couches basales de l'épithélium sous forme épisomale à raison de 50 à 100 copies par cellule. Cette étape est reproductible in vitro et ne semble

pas spécifique du tissu. En revanche, l'établissement du cycle viral productif implique une modification de la cellule hôte, la production virale n'étant possible que dans les kératinocytes différenciés. C'est cette caractéristique qui a rendu impossible l'étude de la réplication virale. Mais récemment, des cultures de kératinocytes différenciés ont permis d'obtenir des cycles viraux productifs in vitro. L'effet cytopathogène est caractérisé par la koïlocytose : il s'agit d'une cellule, décrite en 1956 par Koss, des couches intermédiaires ou les plus externes avec un noyau oedémateux, une chromatine irrégulière (témoin de l'activité virale) et surtout l'existence d'une vacuole intracytoplasmique périnucléaire refoulant le cytoplasme en périphérie ; cette vacuole semble optiquement vide. À l'échelon tissulaire, on note une prolifération épithéliale et une modification architecturale avec apparition de micropapilles. Il existe de grandes variations dans la quantité de virus produite selon le site et la nature des lésions. Les virions sont abondants dans les verrues plantaires, moins abondants dans les condylomes exophytiques et rares dans les condylomes plans ou les papillomes laryngés. Dans certains cas, le virus peut rester à l'état latent dans l'épithélium, son génome persistant soit sous forme épisomique, soit intégré au génome cellulaire. Aucune lésion n'est alors observable. Seules des méthodes d'hybridation moléculaire pourront le mettre en évidence. Lors de la transformation cellulaire, on constate une perturbation de la croissance et de la différenciation cellulaire : ce sont les cellules basales qui prolifèrent et on voit disparaître la différenciation cellulaire au fur et à mesure de l'évolution vers les couches externes. Dans ce cas, il n'y a plus de réplication virale, plus de synthèse de protéines de la capside mais intégration de l'ADN viral avec apparition d'une aneuploïdie. (14)

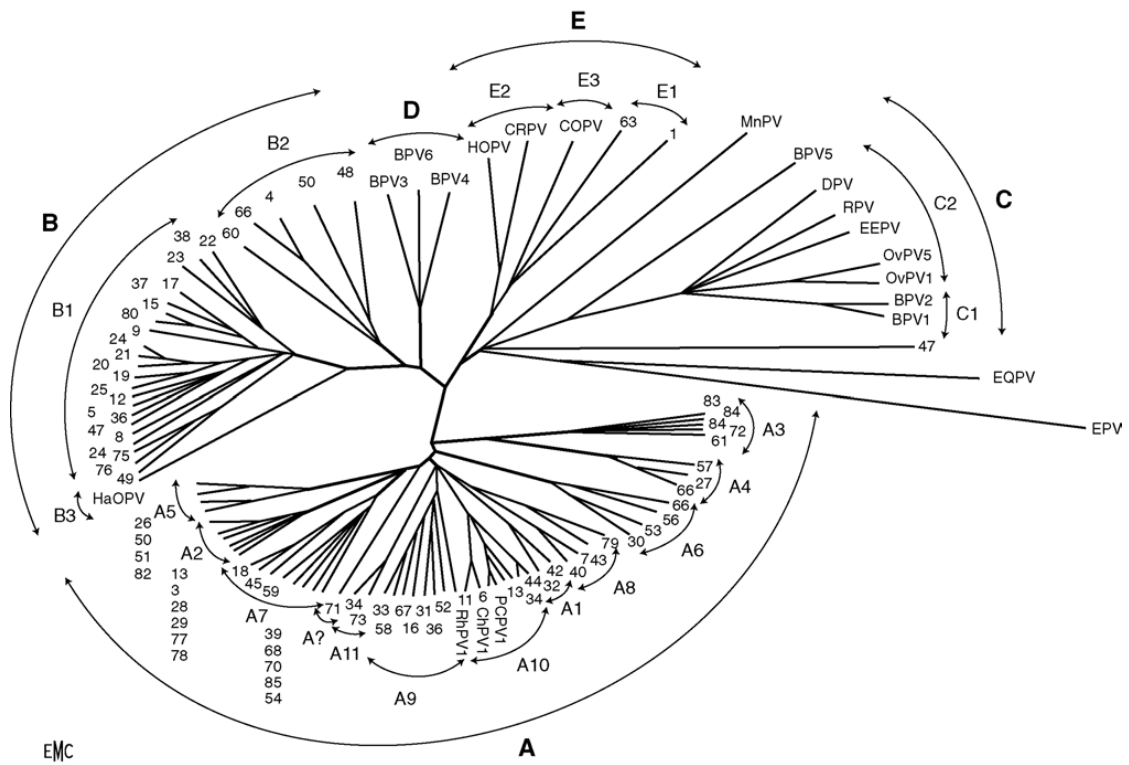
5- Transmission

La transmission de ces virus est surtout directe, favorisée par de minimes excoriations, mais une transmission indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés est vraisemblable. La période d'incubation varie de 1 semaine à plusieurs mois. Les HPV, nous l'avons vu, pénètrent spécifiquement au niveau des cellules basales de l'épithélium malpighien. La pénétration se fait par liaison avec un récepteur situé sur la cellule cible, dont la nature n'est pas encore bien connue (intégrine $\alpha 6$, glycosaminoglycanes). Il n'est pas démontré qu'il existe une virémie. En revanche, le virus peut se propager à un autre épithélium voisin par un phénomène d'auto-inoculation. Cela explique le caractère souvent multifocal des lésions HPV, en particulier au niveau du tractus génital. Une transmission entre individus (horizontale) autre que sexuelle est démontrée bien que moins fréquente. Enfin, la transmission verticale de la mère à l'enfant se fait principalement lors du passage à travers la filière génitale par contact direct. Certaines publications font état de contaminations par voie sanguine ou par voie ascendante membranes intactes. Les infections à HPV de l'appareil génital et de la région anale ont des caractères épidémiologiques analogues à ceux des maladies sexuellement transmissibles et elles leur sont fréquemment associées en particulier *Chlamydia trachomatis* et herpès virus. (15)

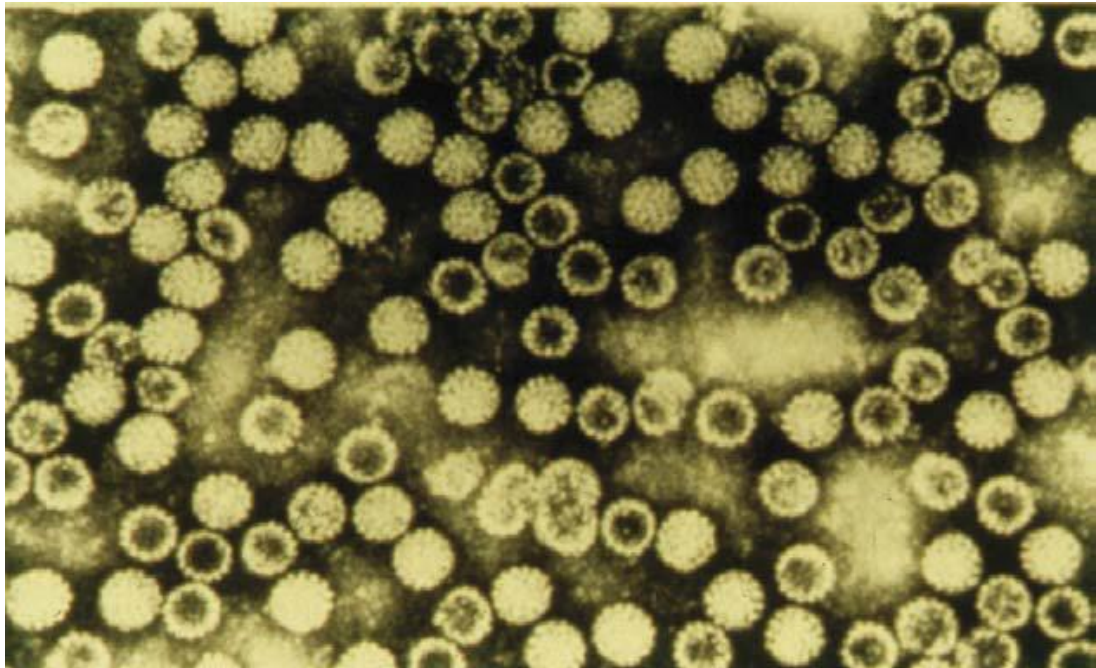
6- Immunité cellulaire

Le taux élevé de régression spontanée des lésions induites par HPV laisse supposer une immunité spécifique efficace. Au niveau anogénital, l'immunité locale a été plus spécialement étudiée. Les cellules de Langerhans, présentes naturellement dans les muqueuses, jouent un rôle de captation et d'apprêtement des antigènes viraux exprimés. La réponse immune par activation des CD8

cytotoxiques est peu importante et contradictoire en fonction des publications. L'absence de lyse virale et de réaction inflammatoire locale peut expliquer cette mauvaise réponse. Enfin, sur le plan de l'immunité humorale, la production d'IgA sécrétoires est en déficit chronique.



❖ Schéma de la classification des papillomavirus (HPV) selon de Villier

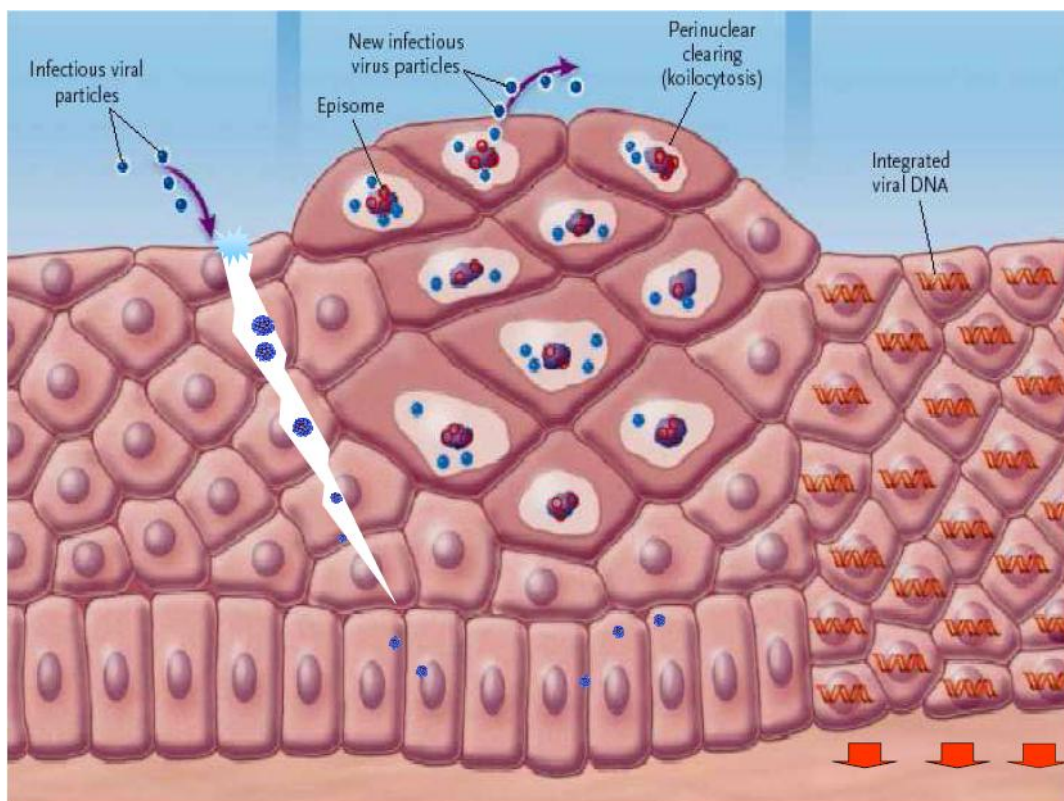


❖ Human papillomavirus (HPV) en microscopie électronique

Tableau 1 Classification des papillomes viraux humains (HPV) et lésions associées.^{5,2}

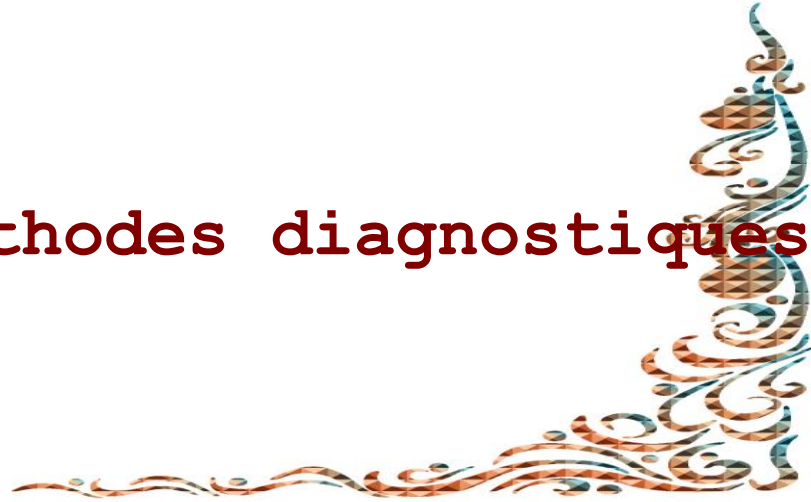
Sous-famille	Types d'HPV	Localisation	Lésions associées
Sous-famille B	2	Mains, pieds	Verrue en mosaïque
	2	Face, cou, tête	Papillomes filiformes, multigités
	7	Cutanée: mains	Verrues du boucher
	2, 4, 26, 29	Mains, membres	Verrues vulgaires, parfois endophytiques (4)
	3, 10, 23, 27, 28, 29, 49	Face, mains, membres	Verrues planes communes EV bénigne (3, 10)
	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19 à 25, 36, 46, 47, 50	Cutanée : mains, membres tronc	Épidermodysplasie verruciforme (EV) (virus oncogènes: 5, 8, 17, 20, 47)
	37	Cutanée	Kératoacanthome
	38	Cutanée	Mélanome malin
Sous-famille A	48	Cutanée	Verrues multiples, carcinomes cutanés
	57, 60	Cutanée	Kyste épidermoïde plantaire ou palmaire
	6, 11, 30, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 62, 64, 67, 69-72, 74, 13, 32	Muqueuse anogénitale, laryngée	Condylome acuminé, Buschke-Loewenstein, papillome laryngé, CIN
		Muqueuse orale	Hyperplasie épithéliale focale maladie de Heck
	16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 43-45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 79-82, 84-87, 30, 57	Muqueuses anogénitales	Condylomes, CIN, VaIN, VulN, PIN, cancer du col, Maladie de Bowen, papulomatose Bowenoidé (HPV: 16, 18)
	73, 83 ...	Muqueuse orale	Cancer laryngé
Sous-famille E	1, 41, 63	Muqueuses génitales	?
Sous-famille E	1, 41, 63	Cutanée	Myrmécies, verrues multiples, kyste épidermique plantaire ou palmaire

CIN : néoplasie intracervicale, VaIN : néoplasie intravaginale ; VulN : néoplasie intravulvaire, PIN : néoplasie intrapénienne. Zone grisée : HPV cutanés ; zone blanche : HPV muqueux.



❖ **Invasion et multiplication virale.**

Méthodes diagnostiques



A- Cyto-histologie

Le diagnostic est fait habituellement cliniquement ; Il sera confirmé par l'étude cytohistologique de frottis ou biopsie des lésions mises en évidence. L'image histologique caractéristique des verrues est la vacuolisation des kératinocytes de la couche granuleuse et des couches supérieures de l'épiderme, associée souvent à des inclusions basophiles composées de particules virales et à des inclusions éosinophiles contenant une kératine anormale. Les myrmécies liées à HPV1 sont des tumeurs endophytiques caractérisées par une hyperacanthose, une papillomatose et une hyperkératose très marquée avec une parakératose abondante. L'image histologique la plus caractéristique est la présence de volumineuses inclusions éosinophiles cytoplasmiques et parfois nucléaires dont la taille augmente avec la progression vers la couche cornée. Il existe une clarification du cytoplasme et une involution progressive du noyau avec accumulation de protéines virales. Les inclusions éosinophiles correspondent à l'accumulation du produit du gène E4 du HPV 1. Les verrues liées à HPV 2 (verrues vulgaires, en mosaïque et filiformes) sont plus ou moins exophytiques avec hyperacanthose et papillomatose marquées et des foyers de parakératose au sommet des papilles. L'effet cytopathogène caractéristique est la clarification cytoplasmique périnucléaire progressive avec vacuolisation multifocale et la présence de très nombreux grains métachromatiques de kératohyaline dans les cellules de la couche granuleuse. Les virions intranucléaires sont peu nombreux. Les verrues vulgaires liées à HPV 4 ont un aspect plus endophytique. Dans les couches granuleuse et épineuse, il existe de larges cellules vacuolisées avec un noyau excentré en forme de croissant. Ces cellules sont isolées dans les couches profondes et regroupées dans les couches

les plus superficielles. Elles sont surmontées dans la couche granuleuse par des cellules qui contiennent de nombreux grains très fins de kératohyaline. Les verrues liées à HPV 7 sont exophytiques. Les cellules vacuolisées sont isolées ou groupées, avec un noyau central et sans granule de kératohyaline. Dans les verrues planes liées à HPV 3, l'hyperacanthose est modérée et la papillomatose peu marquée. Il existe une vacuolisation périnucléaire des kératinocytes des couches épineuse et granuleuse avec un noyau basophile, picnotique, central en «œil d'oiseau». Il n'y a pas de granule de kératohyaline. La couche cornée est en «filet de basket» avec très peu de parakératose. Les particules virales sont en nombre variable dans le noyau. Dans les papillomes kystiques et les verrues liés à HPV 60, il existe une hyperkératose avec ou sans parakératose, une vacuolisation et des corps d'inclusion intracytoplasmiques éosinophiles refoulant le noyau en périphérie dans les cellules des couches granuleuse et épineuse. (16)

B- Mise en évidence du virion

Le virus ne se multipliant pas sur culture cellulaire in vitro, il n'est pas possible de l'isoler à partir des prélèvements (sauf récemment avec des cultures organotypiques). Il est cependant possible de visualiser les virions dans les tissus grâce à la microscopie électronique. Mais elle ne peut reconnaître les différents types viraux et nécessite la présence d'une importante répllication virale. Une autre méthode consiste à rechercher les antigènes de structure par des antisérums spécifiques du genre papillomavirus. Cette technique se réalise sur coupes ultrafines à partir de biopsie. La révélation, par des méthodes immunohistochimiques, montre des inclusions dans le cytoplasme et le noyau des cellules koïlocytaires situées dans les couches les plus superficielles.

Elle nécessite la présence d'une quantité importante d'antigène viral donc d'une réplication du virus. (17)

C- Sérologie virale

L'étude des anticorps dirigés contre les protéines non structurales a été réalisée avec des protéines de fusion ou des peptides de synthèse. La faible sensibilité, l'absence de valeur pronostique et la grande variabilité inter laboratoires ont fait rejeter leur utilisation en routine. L'utilisation de pseudoparticules virales (VLP : *virus-like particles*) et leur expression des protéines de structure (L1 et L2) ont permis le développement de test sensible pour mesurer la réponse immune. La réponse anti-VLP semble largement spécifique de type malgré la présence de réactions croisées entre génotypes proches. Ainsi, plus d'une dizaine d'HPV génitaux et cinq HPV cutanés ont pu être étudiés grâce à la production spécifique de VLP. L'utilisation ensuite de batterie d'anticorps monoclonaux anti- VLP pour ces différents types a permis l'étude des épitopes neutralisants. La cinétique d'apparition des anticorps anti-VLP a permis l'analyse de la réponse humorale dans différentes situations cliniques. (18)

D- Hybridation moléculaire

En l'absence de multiplication virale ou lors de l'intégration du génome viral, seules les techniques d'hybridation moléculaire peuvent mettre en évidence l'ADN viral. Le principe de l'hybridation moléculaire repose sur la détection d'ADN cible (ADN viral p.e.) en utilisant une sonde nucléique spécifique de l'ADN recherché. Les sondes employées pour la détection des ADN cibles peuvent être de nature et de taille variables. Le plus souvent, il s'agit de petites sondes d'une vingtaine de bases (oligosondes), utilisées pour les

techniques de PCR mais parfois il s'agit de sondes plus longues ou de sondes à acide ribonucléique (ARN). Purifiées, elles seront marquées soit par incorporation d'éléments radioactifs comme le P32, le S35 ou l'I136 (sondes chaudes), soit par des méthodes non radioactives (sondes froides) utilisant un marquage à la digoxigénine, à la biotine ou par sulfonation de la cytosine. Les étapes de l'hybridation moléculaire comprennent une dénaturation de l'ADN double brin du tissu étudié, puis une réassociation (hybridation) en présence de la sonde. S'il existe une complémentarité entre la sonde et l'ADN du tissu, il y aura hybridation. Celle-ci sera révélée selon une technique dépendant du produit utilisé lors du marquage de la sonde (autoradiographie ou immunoenzymologie). Ces méthodes d'hybridation moléculaire permettent le diagnostic d'une infection à papillomavirus humain mais en identifient également le type viral. Il existe différentes méthodes. (19)

•Southern-Blot

C'est la technique la plus spécifique et la plus fiable ; elle sert de référence. Elle réalise une extraction de l'ADN à partir des prélèvements, suivie d'une digestion par des enzymes de restriction (endonucléases). Le résultat de cette digestion permet de distinguer l'état de l'ADN viral : épisomique ou intégré. Les différents fragments du génome sont séparés par migration électrophorétique sur gel d'agarose, puis transférés sur un filtre de nitrocellulose ou de nylon. À partir de ce filtre sera réalisée l'hybridation avec une sonde spécifique. Il est possible de déshybrider la membrane et de l'hybrider plusieurs fois avec de nouvelles sondes. Cette technique est longue et nécessite une quantité suffisante de matériel biologique (environ 1 à 10 µg d'ADN total). Le seuil de sensibilité est d'environ 0,1 copie virale par cellule.

•Dot blot

Il s'agit d'une technique plus simple puisqu'elle ne comprend pas de digestion de l'ADN, ni de migration. L'ADN est extrait puis directement déposé sur une membrane de nylon où il sera hybridé avec les sondes spécifiques. Cette technique est plus rapide, applicable à de grandes séries d'échantillons mais a une sensibilité moindre par rapport au Southern-Blot. Le seuil de sensibilité est d'environ 1 copie virale par cellule. Cette technique est actuellement utilisée après une PCR pour augmenter la sensibilité et identifier le type viral. De la même façon, le *reverse dot blot* est souvent utilisé après une PCR. Mais dans cette situation, l'ADN est amplifié avec incorporation d'un marqueur froid pendant la PCR. Le produit amplifié sera hybridé avec des sondes spécifiques déjà fixées sur une membrane.

E- Techniques d'hybridation in situ

Elles ne nécessitent pas d'extraction d'ADN préalable. Il s'agit d'une technique *in vivo* qui permet de localiser au microscope une hybridation cellulaire sur des cellules précises. L'hybridation est ainsi effectuée directement sur des suspensions cellulaires ou sur des coupes histologiques. Cela permet de localiser, au sein du tissu, le site de l'infection virale. La technique est automatisable ; elle est de réalisation aisée, surtout avec l'usage des sondes froides. En revanche, elle manque de sensibilité et le bruit de fond (fixation non spécifique) est non négligeable. Divers moyens chimiques ont été proposés pour amplifier le signal de détection mais au risque d'amplifier le bruit de fond. L'aspect au microscope peut laisser présager de l'état du génome viral : épisomal ou intégré. Un aspect ponctué, en grains d'hybridation, évoque une intégration de l'ADN d'HPV, alors qu'un aspect homogène diffus serait plutôt

en faveur d'une forme épisomale de l'ADN viral. Le seuil de détection est d'environ 20 à 50 copies par cellule. L'hybridation in situ sur filtre s'adresse surtout aux frottis. Les cellules sont déposées sur un filtre de nylon puis traitées et hybridées, la lecture se faisant comme en dot blot. Cette technique n'est plus guère utilisée car elle est peu sensible et peu spécifique. (20)

F- FISH (fluorescent in situ hybridization)

C est une technique qui permet de détecter les sites d'intégration virale et éventuellement les remaniements génomiques par hybridation génomique comparative. (21)

G- Polymerase chain reaction

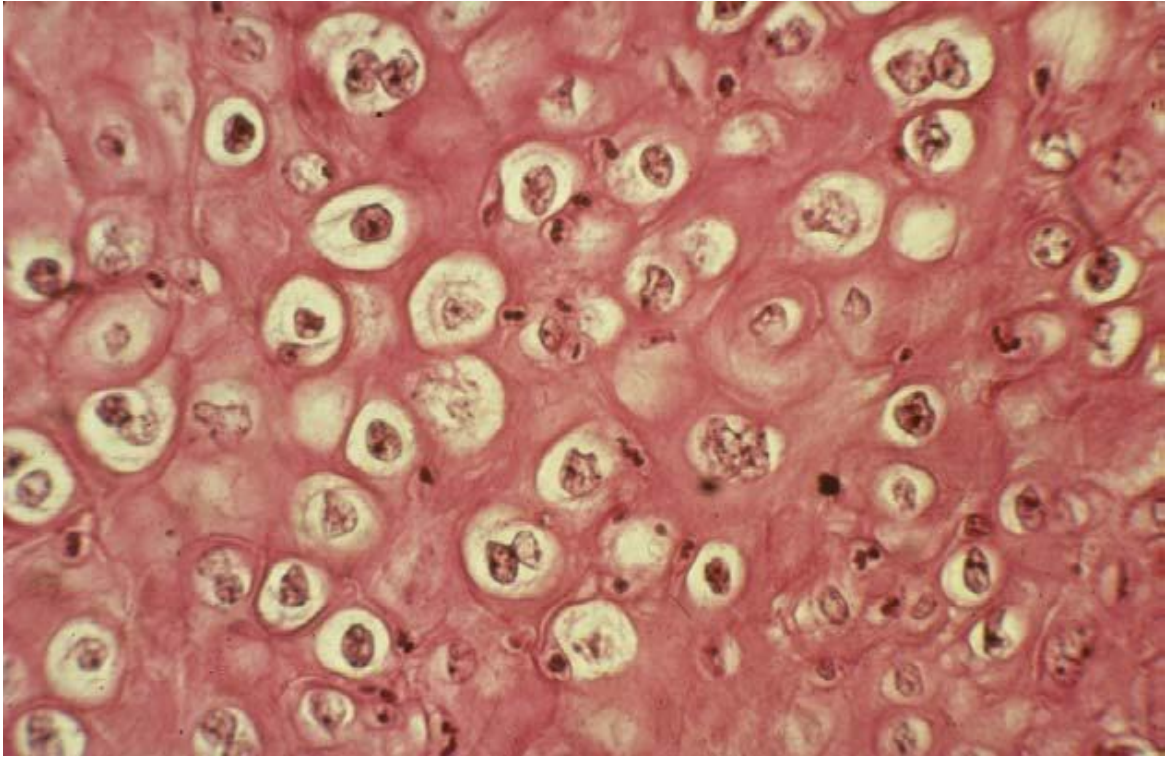
La PCR est une amplification d'une séquence d'ADN spécifique délimitée par deux amorces grâce à une polymérase bactérienne (Taq polymérase). La technique est automatisable, elle est d'une très grande sensibilité (seuil de détection de 0,1 à 0,001 pg d'ADN, soit 10000 à 1000000 copies virales par cellule). Sa spécificité est liée au choix des amorces et à l'absence de contamination. Actuellement, c'est la technique la plus sensible. Elle est spécifique, rapide et simple d'utilisation pour peu que l'on respecte certaines règles comme des locaux pré-PCR et post-PCR spécifiques, des contrôles internes positifs et négatifs. La révélation du produit amplifié se fait par migration électrophorétique sur gel et visualisation de la bande de poids moléculaire attendu. Le diagnostic est confirmé par l'hybridation avec une oligosonde marquée. Le problème essentiel de la technique est sa trop grande sensibilité : en effet que conclure de la présence d'une ou deux copies virales chez une patiente : régression d'une lésion virale ou début d'une infection ? La PCR multiplex des gènes E2 et E6 peut permettre la distinction entre les formes

épisomales ou intégrées d'HPV 16. Le choix des amorces est important pour « rentabiliser » la PCR. Actuellement, on utilise des séquences consensus reconnaissant plusieurs types viraux différents. Elles explorent les séquences génomiques conservées des HPV : E1, L1, E6/E7 (GP5+ /GP6+, MY09/MY11, SPF). L'identification du type se fait alors soit par hybridation avec des sondes spécifiques, soit par *reverse dot blot*. Une nouvelle PCR spécifique de type peut également être réalisée avec les prélèvements positifs. (22)

- PCR *in situ* : l'amplification concerne cette fois des coupes histologiques déparaffinées, prétraitées enzymatiquement. La révélation se fait par une hybridation avec des sondes spécifiques de type d'HPV. Cette technique est souvent délicate, difficile dans sa réalisation et sa reproductibilité.
- La PCR quantitative (dite « en temps réel ») : l'objectif est d'avoir une idée quantitative de la charge virale partant du principe qu'il y a une relation entre cette charge et le risque d'évolution d'une lésion intra épithéliale. Cette technique permet la quantification de copies d'HPV en utilisant des standards internes comportant un nombre connu de copies. Les PCR sont optimisées avec un choix d'oligonucléotides spécifiques et des sondes marquées en fluorescence. L'analyse simultanée des standards et de la cible par mesure de la fluorescence permet une quantification reproductible. Les ARNm peuvent également ainsi être quantifiés précisément.

H- Hybridation en phase liquide (hybride capture)

Il s'agit d'une hybridation en solution utilisant des sondes ARN reconnaissant plusieurs types différents d'HPV. La révélation se fait en tube par chimioluminescence. Les duplex ADN/ARN sont reconnus par des anticorps antiduplex fixés sur les parois du tube puis révélés par un autre antiduplex marqué à la phosphatase alcaline. Les résultats sont semiquantitatifs en fonction de l'intensité au luminomètre: le seuil retenu est habituellement de un picogramme. Les types reconnus sans distinction sont pour une sonde : HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 (HPV dits oncogènes) et pour l'autre : HPV 6, 11, 42, 43, 44 (HPV non oncogènes). Des réactions croisées permettent de détecter, avec une sensibilité moindre, des génotypes apparentés aux HPV potentiellement oncogènes (HPV 53, 66, 67, 70, 73). La sensibilité de l'hybride capture II (2e génération) est presque aussi bonne que celle de la PCR. Actuellement, en pratique courante, ce sont la PCR, l'hybridation in situ et l'hybride capture qui sont les techniques utilisées d'identification de l'infection virale à HPV. (23)



❖ Koilocytes en histologie.



❖ Koilocytes en cytologie.

La clinique



A- Facteurs de risque

- ✓ Les états de fatigue prononcée ou de stress intense et prolongé peuvent provoquer une baisse de l'immunité et donc des défenses de l'organisme. Ces moments sont propices à l'apparition des verrues.
 - ✓ Un déficit immunitaire suite à la prise de certains médicaments ou à une maladie est également un facteur favorisant l'apparition des verrues.
 - ✓ Le fait de marcher pieds nus dans des lieux fréquentés et humides favorise la venue de verrues plantaires (salles de sport, douche, piscine, plage). Il convient pour les personnes sensibles de ne pas marcher pieds nus dans ces endroits.
 - ✓ L'âge est un facteur de risque car les verrues touchent principalement les enfants et les adolescents.
 - ✓ Quand la barrière que forme la peau est endommagée suite à un eczéma ou simplement par une sécheresse qui peut provoquer des crevasses.
- (24)

B- Formes cliniques

1- Verrues vulgaires

Très fréquentes, ce sont des petites tumeurs grisâtres, à surface rugueuse hérissée de villosités hyperkératosiques, indolores, généralement uniques ou multiples (souvent < 10), parfois confluentes en nappe, elles siègent sur le dos des mains, des doigts. Elles représentent 60 à 70% des verrues. Les verrues unguéales et péri unguéales sont douloureuses et peuvent entraîner des lésions de la matrice ou décoller le lit de l'ongle. Elles sont le plus souvent dues à HPV 2 ; mais HPV1 est retrouvé dans certaines formes palmaires en mosaïque, HPV

4 dans certaines formes très exophytiques. Le traitement consiste le plus souvent en la destruction par le froid (applications répétées d'azote liquide, douloureuses et mal supportées par les enfants), mais fait également appel à divers topiques kératolytiques du fait des récurrences fréquentes, à des traitements homéopathiques ou certains empiriques. On note parfois des régressions spontanées. Les vaporisations de laser CO2 sont utilisées sur les localisations multiples et récidivantes péri unguéales. (25)

2- Verrues plantaires

Représentant 20 à 30% des verrues, elles sont de deux types :

a- Myrmécies

C'est la forme la plus fréquente, de type endophytique, profonde et douloureuse, siégeant en zone d'appui et simulant parfois un durillon. Le plus souvent unique, elle est due à HPV1. De forme discoïde, ces verrues sont limitées par un anneau périphérique épais ; leur surface présente des ponctuations noirâtres (inclusions de poussières, capillaires thrombosés). Le traitement est le plus souvent l'exérèse par curetage sous anesthésie locorégionale (AL), l'électrocoagulation est proscrite en raison du risque de cicatrices fibreuses et douloureuses. La cryothérapie, même répétée, est souvent insuffisante dans ces formes profondes. De multiples topiques kératolytiques ou caustiques peuvent être utilisés (acide salicylique, collodion, urée...) mais les récurrences sont fréquentes. Des régressions spontanées sont connues. (25)

b- Verrues plantaires en mosaïques

Moins fréquentes que les myrmécies, il s'agit de verrues multiples superficielles réalisant un placard superficiel kératosique, secondaires à HPV 2.

Le traitement est difficile car les récurrences sont très fréquentes : application de kératolytiques, cryothérapie répétée, ionophorèse. Les rémissions spontanées sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adolescent. (25)

3- Verrues filiformes (verruces digitée, papillome verruqueux)

Au niveau du visage et du cou, les verrues vulgaires (HPV 2) prennent un aspect pendulaire, digitiforme. Très étroites et allongées, elles peuvent être uniques ou multiples, regroupées en bouquets, s'étendant rapidement sur la région cervicale et barbue des adultes jeunes (auto-inoculation par le rasage). Leur extrémité distale est kératosique. Le traitement de choix est l'électrocoagulation superficielle. (25)

4- Verrues planes

Papules de couleur chamois à surface lisse, les verrues planes sont multiples et siègent le plus souvent sur le visage (zones péri-orificielles, front, joues, menton), la face dorsale des mains, les avant-bras, les genoux, les jambes et les cicatrices (phénomène de Koebner). Elles peuvent dessiner des nappes ou des stries par auto-inoculation (grattage) et sont dues à HPV 3, HPV 10. Elles sont l'apanage des immunodéprimés et peuvent alors être de grande taille, confluentes ; HPV10 et HPV23 sont alors retrouvés. D'évolution capricieuse (involution spontanée, soudaine récurrence après de nombreuses années), leur traitement ne doit pas être agressif. L'abstention thérapeutique est classique. (25)

5- Épidermodysplasie verruciforme (maladie de Lutz-Lewandowsky)

Génodermatose autosomique récessive rare (10% de consanguinité retrouvée), elle traduit un déficit immunitaire cellulaire favorisant l'infection

chronique et diffuse par certains types HPV (plus de 20 décrits à ce jour) et particulièrement des HPV oncogènes (HPV 5, 8, 20, 47) retrouvés électivement dans cette pathologie et non dans la population générale, facteur pronostique majeur. Elle se caractérise par une éruption, débutant dans l'enfance, de macules érythémateuses pityriasiformes pigmentées ou non, associées à des verrues planes ubiquitaires isolées ou confluentes. Ces lésions sont diffuses (dos des mains, avant-bras, visage, jambes, tronc). L'évolution se fait vers l'apparition dès l'adolescence de cancers cutanés sur les lésions préexistantes (carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et maladie de Bowen) localisées le plus souvent sur les zones photo exposées, montrant le rôle cocarcinogène des ultraviolets (UV). Le traitement est essentiellement préventif : photoprotection, rétinoïdes topiques pour diminuer le nombre de lésions ou per os (Soriataner®) diminuant le nombre de transformations malignes et surveillance étroite et rigoureuse cutanée. Des tableaux proches de l'épidermodysplasie verruciforme ont été décrits chez les immunodéprimés. (25)

6- Kératoacanthomes

Les kératoacanthomes sont des tumeurs bénignes d'évolution rapide et généralement spontanément régressives. Le diagnostic clinique et histologique se discute avec les carcinomes épidermoïdes cutanés. Des génomes d'HPV sont retrouvés. (25)

7- Carcinomes basocellulaires, épidermoïdes et maladie de Bowen cutanée

La mise en évidence de génome d'HPV dans les cancers cutanés épidermoïdes et basocellulaires souligne le pouvoir oncogène de ces virus en association avec les autres facteurs carcinogènes (UV, arsenic, inflammation

chronique). La localisation périungéale de ces cancers, site habituel des lésions HPV, montre leur rôle important dans l'oncogenèse cutanée. Par PCR ou hybridation in situ, HPV 16 a été mis en évidence, évoquant une possible transmission sexuelle ou horizontale. (25)

8- Verrues ano-génitales

a- Les condylomes acuminés (CA)

Ils ne sont pas les plus fréquents : ce sont les classiques crêtes de coq, masses charnues hérissées de petites verrucosités kératosiques de 0,2 à 1 cm plus ou moins profuses. Leur nombre varie de quelques unes à plusieurs dizaines. (25)

b- Les condylomes papuleux

Souvent associés aux CA, ce sont des papules multiples isolées ou groupées en nappes de couleur rose blanchissant à l'acide acétique (solution à 5 p. 100). (25)

c- Les condylomes plans

Macules isolées ou en nappes ou mosaïques, de couleur rosée, parfois invisible à l'œil nu, nécessitant l'application d'acide acétique pour apparaître blanches et bien limitées sur la muqueuse saine. (25)

d- Les condylomes géants dits de Buschke-Loewenstein

Ce sont une forme rare d'aspect tumoral, cliniquement inquiétante mais bénigne à l'examen histologique. (25)

9- Localisation ano-génitale et sévices sexuels

Alors que les condylomes de l'adulte représentent l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, la transmission sexuelle des condylomes ano-génitaux de l'enfant est très discutée. De plus, cliniquement, il n'est pas toujours facile de distinguer une localisation ano-génitale de verrues de véritable condylomes acuminés. Plusieurs études ont montré que les abus sexuels étaient impliqués dans seulement 3 à 35 p. 100 des cas de condylomes ano-génitaux de l'enfant. La probabilité de maltraitance sexuelle augmente avec l'âge de l'enfant. Ainsi, la valeur prédictive positive des condylomes serait de 36 p. 100 entre 4 et 8 ans et de 70 p. 100 après 8 ans. La plupart des condylomes ano-génitaux de l'enfant témoigneraient donc d'une transmission non-sexuelle, que ce soit par auto-inoculation, hétéro-inoculation ou par l'intermédiaire d'objets infectés. Sur le plan pratique, il est donc recommandé de procéder à un examen complet de l'enfant à la recherche d'autres lésions cutanéomuqueuses d'infection à HPV et de lésions de maltraitance sexuelle. Un interrogatoire précis de l'enfant et de l'entourage s'efforcera de déterminer des arguments objectifs de maltraitance sexuelle. Une enquête médico-sociale pourra être déclenchée. En cas de contexte socio-familial suspect, un examen des parents, des frères et sœurs et des personnes suspectes pourra être nécessaire pour rechercher des lésions cutanéomuqueuses d'infection à HPV, en sachant que la découverte de condylomes chez un adulte proche ne sera jamais un critère décisif de culpabilité. Un dépistage sérologique des autres infections sexuellement transmissibles sera réalisé. Le typage des HPV est délicat à interpréter étant donné la forte prévalence des HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les sujets asymptomatiques et n'est pas recommandé. Enfin, dans certains cas, et

seulement après concertation multidisciplinaire une déclaration au Procureur sera effectuée. (25)

10- Papillomes, verrues vulgaires et condylomes de la muqueuse buccale

Sur la muqueuse buccale, les infections à HPV peuvent revêtir plusieurs formes cliniques. Les papillomes buccaux sont des lésions le plus souvent uniques, exophytiques et pédiculées, associées aux HPV de types 6 et 11. Les verrues vulgaires de la muqueuse buccale sont de petites lésions à surface rugueuse et à base sessile dont la transmission se fait à partir des verrues cutanées par inoculation. La présence de koilocytes dans les couches superficielles de l'épithélium les différencie des papillomes. Les HPV de type 2 et 4 sont les principaux responsables. Les condylomes acuminés de la muqueuse buccale sont rares, le plus souvent liés à un contact orogénital et associés aux HPV de types 6 et 11. (25)

11- Hyperplasie focale épithéliale (maladie de Heck)

Décrite principalement chez les Indiens d'Amérique et chez les Esquimaux, la maladie de Heck se manifeste par des papules rosées, molles, sessiles, souvent multiples sur les muqueuses labiales, gingivale, buccale et linguale. Les jeunes adultes et les enfants sont atteints. Asymptomatiques, les lésions ont tendance à régresser spontanément. La répartition géographique de cette maladie fait suspecter une prédisposition génétique. Les HPV 13 et 32 sont isolés dans plus de 90% des hyperplasies focales épithéliales. (25)

12- Papillomatose laryngée

Contrairement aux autres tumeurs bénignes liées aux HPV, la papillomatose laryngée peut mettre la vie en danger. Les jeunes enfants et les adultes sont touchés, rarement les adolescents. Les lésions atteignent le larynx mais aussi la région sus-glottique et les bronches. Les signes révélateurs sont un enrouement, des cris anormaux, un stridor qui peuvent progresser vers une détresse respiratoire. Les papillomes ont tendance à régresser spontanément mais les récurrences et les échecs thérapeutiques sont fréquents. Les HPV isolés dans ces lésions sont des types 6 et 11, c'est-à-dire ceux associés aux condylomes anogénitaux. Deux tiers des enfants avec une papillomatose laryngée ont une mère qui avait, pendant la grossesse ou l'accouchement, des condylomes génitaux. Une infection latente à HPV de la muqueuse laryngée explique les récurrences de ces lésions et peut-être les cas observés à l'âge adulte, bien que dans ces cas, une contamination sexuelle soit possible. Le traitement de choix est le laser CO2 éventuellement associé à de l'interféron.

(25)



❖ **Verrues vulgaires**



❖ **Verrue vulgaire**



❖ **Verrues vulgaires péri unguéales**



❖ **Verrues vulgaires péri unguéales**



❖ Myrmecie



❖ Verrues superficielles en mosaïque



❖ Verrue filiforme multi digitée HPV2



❖ Verrues planes du visage



❖ Verrues planes du visage



❖ Épidermodysplasie verruciforme



❖ **Kératoacanthome**



❖ **Verrues anales de l'enfant**



❖ **Verrues génitales**



❖ **Condylomes du cul-de-sac vaginal**



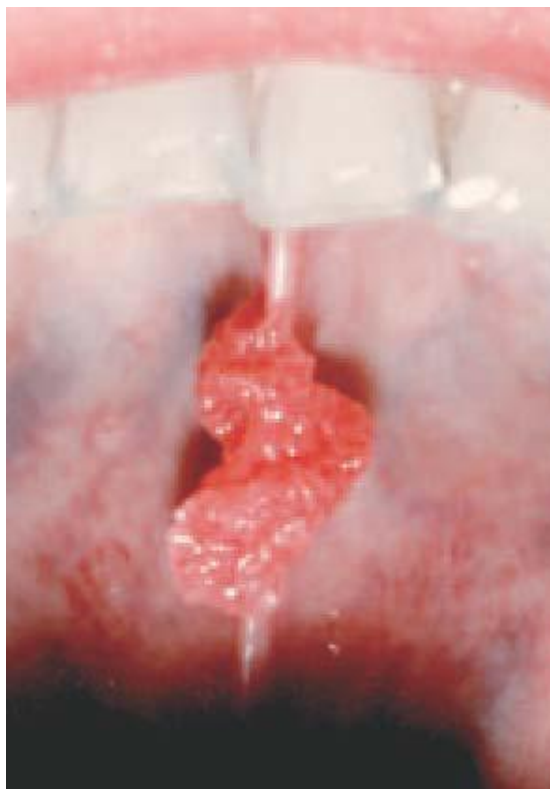
❖ Buschke-Loewenstein du pied



❖ Papillomatose orale floride



❖ **Hyperplasie de Heck**



❖ **La papillomatose oro-laryngée**

Diagnostic différentiel



A- Molluscum contagiosum

Le molluscum contagiosum est une tumeur cutanée virale bénigne qui touche le plus souvent les enfants et les jeunes adultes. Cette maladie est caractérisée cliniquement par la présence de papules perlées, ombiliquées. Ces papules perlées sont blanches ou de la couleur de la peau, elles mesurent de 2 à 5 mm de diamètre. Les lésions cutanées surviennent souvent en groupes de quelques-uns à quelques dizaines, et peuvent se localiser n'importe où sur le corps. Chez les jeunes enfants, les molluscums touchent volontiers le cou, les plis axillaires, le tronc, le visage et les paupières mais aussi l'abdomen, les fesses, les cuisses ou les bras. Le virus du molluscum contagiosum est en général transmis par un contact direct de la peau avec une personne contaminée; il se transmet aussi à la peau avoisinante par le contact ou le grattage. La période d'incubation, depuis le contact contaminant jusqu'à l'apparition des lésions cutanées, varie de deux semaines à six mois.

Le traitement le plus efficace est le grattage des molluscums avec une curette, mais cette procédure est un peu douloureuse; elle nécessite souvent une anesthésie locale avec l'aide d'une crème appliquée une heure auparavant. La congélation des molluscums avec de l'azote liquide est aussi une méthode souvent utilisée. Plusieurs séances de traitement espacées de 3 à 6 semaines sont souvent nécessaires, du fait de l'apparition de nouvelles lésions ou si les molluscums sont nombreux. (26)

B- Callosités cors et durillons

Sont dus à une pression externe et répétée sur la peau des pieds ; ainsi on distingue 3 formes cliniques :

1- Œil de perdrix

C'est un cor entre deux orteils. Il est dans la plupart des cas de consistance molle (à cause de la macération interdigitale) et de couleur blanc-jaune. (26)

2- Durillons

Sont le résultat d'une hyperpression sur une zone plus large. Ce ne sont plus des « clous » hyperkératosiques, mais des véritables plaques. On les retrouve essentiellement sous l'avant-pied en regard de l'appui des têtes métatarsiennes. (26)

3- Callosités

Ce sont des épaissements de la peau au niveau des zones d'appui plantaire, de frottements ou de pincements. Une peau sèche est un élément qui favorise l'apparition de callosités notamment au niveau des talons. De même, le port de chaussures ouvertes sans maintien postérieur (type tong ou mules) induit les mêmes conséquences. (26)

C- Granulome à corps étranger

Lorsque le corps étranger présente une taille trop importante pour être phagocyté par un macrophage isolé, il peut donner lieu à un granulome à corps étranger. Dans ce cas, ce corps étranger est entouré par des macrophages qui vont souvent fusionner pour former des cellules géantes. Ces cellules peuvent

englober des corps étrangers s'il est suffisamment petit ou bien elles s'accumulent à sa surface. 2 types de corps étranger :

- Corps étrangers exogènes : fragments minéraux ou végétaux introduits dans une plaie, fils de suture, silice, amiante, talc
- Corps étrangers endogènes : lipides libérés lors d'une nécrose cellulaire ; squames de kératine d'un kyste épidermoïde

Evolution : la réaction inflammatoire à corps étrangers n'a pas tendance à régresser et à guérir si le corps étranger qui la déclenche n'est pas résorbable et ne peut être éliminé. (26)

D- Kératodermie circonscrite

Pathologie dermatologique qui a été décrite en 1985, autosomique dominante touchant la paume des mains et la plante des pieds et se caractérisant par une hyperkératose due à une atteinte des granules de kératohyaline d'aspect spongiotique. Plusieurs formes cliniques ont été décrites :

- Kératose palmoplantaire striée (Brünauer-Fuchs)
- Callosités douloureuses héréditaires
- Porokératose ponctuée palmo-plantaire
- Acrokérato-élastoïdose
- Kératose palmoplantaire papulo-verrucoïde (Braver-Buschke-Fisher)(26)

E- Cicatrice fibreuse

Réparation tissulaire imparfaite caractérisée par la production excessive de tissu fibreux avec la formation d'un bourgeon charnu en excès. (26)

F- Pityriasis versicolor

Mycose superficielle, liée à la prolifération sur la peau d'un champignon commensal *Malassezia furfur*. Ce champignon affectionne particulièrement les peaux grasses, siégeant sur le thorax mais également sur le cou et les épaules, sur les membres supérieurs, et rarement sur les membres inférieurs. Caractérisée par la présence de taches d'aspect allant du blanc au brun. (26)

G- La maladie de Bowen

Il s'agit d'un carcinome in situ qui s'observe sur n'importe quel point du tégument favorisé par le soleil et l'arsenic.

Sur la peau : elle réalise des lésions discoïdes lenticulaires, saillantes mais aplaties de taille variable uniques ou multiples, groupées ou disséminées.

Sur le gland, elle réalise une érythroplasie c'est à dire une tache rouge vif persistante d'extension lente. Au niveau de la région vulvaire, la maladie de Bowen s'exprime par une tache érythroplasique ou leucoplasique ou par des lésions discoïdes classiques et doit faire rechercher un cancer profond.

L'évolution de la maladie de Bowen est lente, s'étalant sur plusieurs années et la transformation se fait vers Le carcinome épidermoïde.

Traitement : excision chirurgicale ou destruction par laser CO2 ou électrocoagulation. (26)

H- Lichen plan

Le lichen plan est une dermatose chronique fréquente. Il se présente, dans sa forme typique, comme des papules squameuses polygonales violines prurigineuses sur les faces d'extension des membres. L'atteinte de la muqueuse

buccale et génitale est fréquemment associée. Histologiquement, on trouve un infiltrat lymphocytaire en bande du derme superficiel associé à une nécrose kératinocytaire des couches basales. Les formes atypiques sont fréquentes. L'évolution est en général favorable en 6 mois à 1 an pour les formes cutanées. Il existe un faible risque de cancérisation, principalement pour les formes chroniques et érosives buccales. L'étiologie demeure inconnue, faisant intervenir notamment des mécanismes immunologiques. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes, les rétinoïdes, la PUVAthérapie. La corticothérapie per os, bien que souvent prescrite, reste à évaluer. (26)

I- Naevus épidermique

Les naevus épidermiques sont des hamartomes cutanés bénins qui représentent une hyperplasie des constituants habituels de l'épiderme liés à une anomalie de l'ectoderme dont les cellules pluri-potentielles se différencient en kératinocytes. Il existe de nombreux aspects anatomo cliniques épidermique et annexielle. L'hamartome épidermique verruqueux simple forme la plus fréquente correspond à une mutation somatique. La disposition souvent linéaire suit les lignes de Blaschko. Ces naevus sont généralement détectés à la naissance. (26)

J- Autres

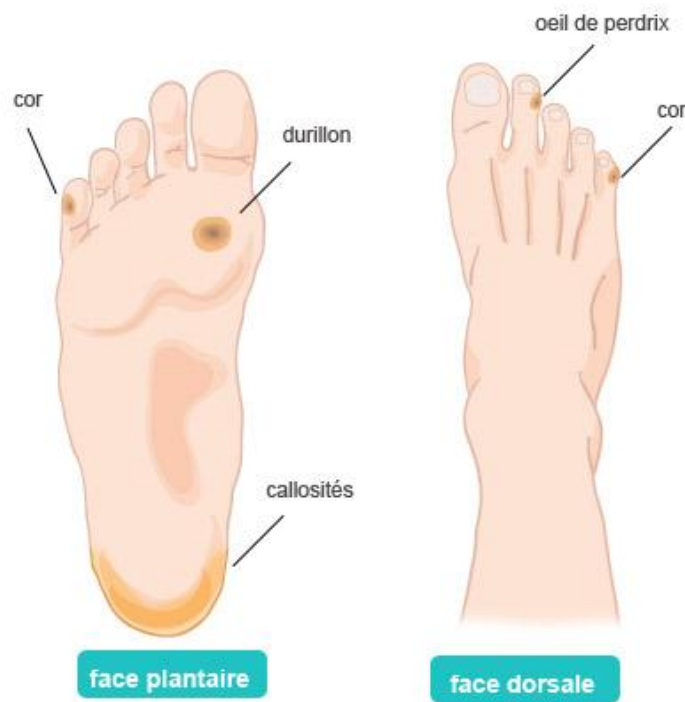
- ✓ hyperplasie physiologique des papilles de la couronne du gland
- ✓ papillomatose vestibulaire vulvaire physiologique
- ✓ syphilides secondaires végétantes



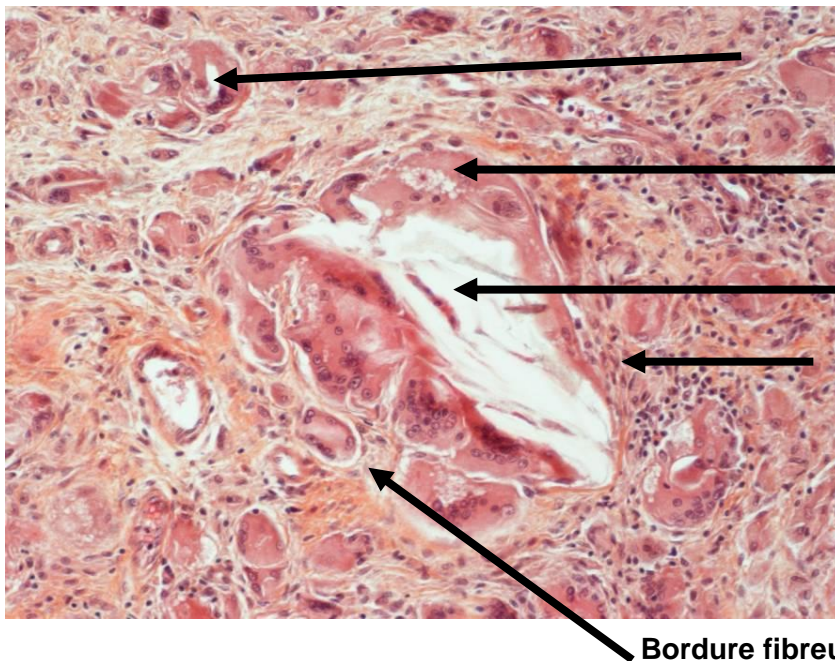
❖ Molluscum cotagiosum



❖ Molluscum cotagiosum



❖ Callosités cors et durillons



Cellule géante dont le cytoplasme renferme un matériel étranger

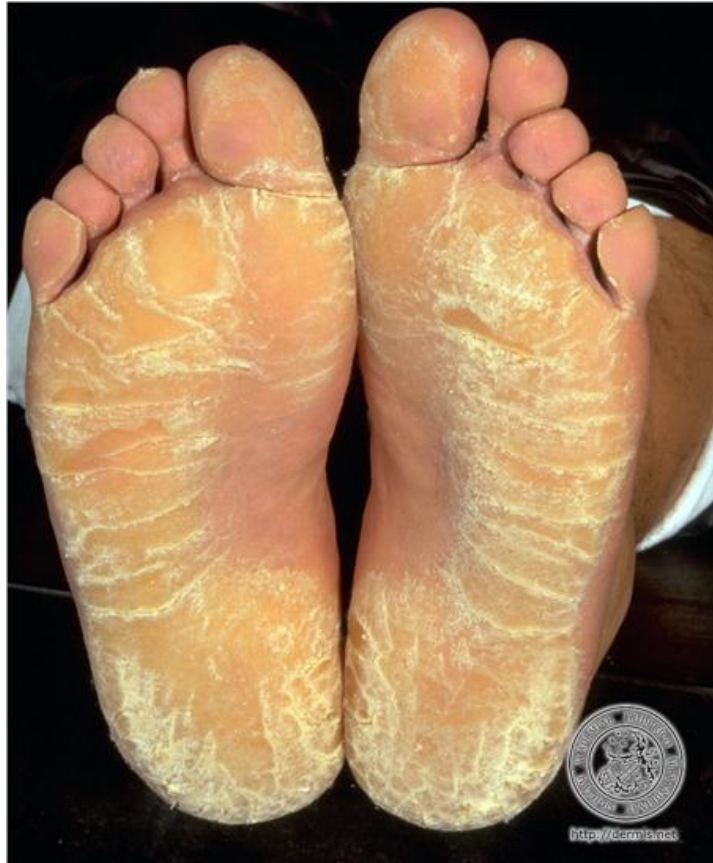
Cellule géante entourant un matériel étranger

Corps étranger

Éléments inflammatoires mononucléés : lymphocytes et plasmocytes

Bordure fibreuse

❖ Coupe histologique d un granulome à corps étranger



❖ **Kertodermie palmoplantaire**



❖ **Pityriasis versicolor**



❖ Carcinome de Bowen



❖ Lichen plan verruqueux



❖ Naevus épidermique



❖ Syphilides palmoplantaires

Traitement des verrues



A- Traitements locaux

1- Podophylline

La podophylline contient une série de substances à action antimitotique et favorise la nécrose des verrues. Le produit doit être appliqué en petite quantité sur chaque verrue et doit sécher naturellement. Pour éviter la possibilité de complications associées à son absorption systémique et toxique, il est recommandé de faire usage d'une quantité allant jusqu'à 0,5ml pour chaque application ou de limiter la zone traitée à 10cm² par session. Pour réduire l'irritation du local traité, celui-ci peut être lavé à l'eau tiède et avec un savon neutre de une à quatre heures après l'application de la solution. Il est recommandé d'appliquer de la vaseline liquide autour des lésions devant être cautérisées, isolant ainsi la peau entourant la lésion. Répéter une fois par semaine, si besoin est. Le manque d'attention consistant à laisser le patient s'habiller avant le séchage complet de la solution peut permettre à celle-ci de s'étendre sur les zones voisines, amenant à une irritation sur une grande surface de peau, pouvant même évoluer vers de graves infections secondaires. Son absorption en grandes quantités peut être toxique pour le cœur, les reins et le système nerveux. (27)

2- Podophyllotoxine

Il est disponible sous forme d'une solution à 0,5% ou d'une crème à 0,15%. Appliqué à l'aide d'un Coton-tige une à deux fois par jour, trois jours consécutifs par semaine, ce traitement ne nécessite pas de rinçage secondaire mais doit se limiter à la lésion. Il existe dans le commerce une préparation de podophyllotoxine à 0,5% : Condylina®. Le taux d'efficacité est de 40 à 75%

suivant la localisation des lésions. Le taux de récurrence reste élevé de près de 50%. (27)

3- 5'Fluoro-uracile

Produit anti métabolite, il est utilisé à la concentration de 5% en application locale deux à trois fois par semaine pendant un maximum de 6 semaines. Il faut bien rincer la lésion 3 heures après l'application du produit. Il est souvent responsable d'irritation ou de sensation de brûlure nécessitant une protection des tissus de voisinage par une pâte d'oxyde de zinc. Ce traitement est volontiers utilisé en complément d'un traitement chirurgical afin de diminuer le nombre de récurrences. Mais il convient de limiter son temps d'application afin de ne pas ignorer une autre lésion. Seul, son efficacité est d'environ 50% sur les lésions muqueuses mais reste très décevante pour les lésions cutanées. (27)

4- Acide trichloroacétique

L'ATA est un agent caustique qui provoque la destruction des condylomes par la coagulation chimique de leur contenu protéique. Les solutions sont très fluides, comparables à l'eau, et peuvent se répandre rapidement si elles sont appliquées en excès, provoquant une brûlure des zones adjacentes aux lésions. Cet acide doit être appliqué soigneusement à l'aide d'un bâtonnet recouvert de coton aux extrémités (ou « coton-tige »), et en petite quantité uniquement sur les condylomes, laissant sécher une fois que la lésion prend un aspect blanc. En cas d'application d'une quantité excessive, il est possible de la retirer en saupoudrant du talc, du bicarbonate de soude ou en la lavant avec un savon neutre. Il est recommandé d'appliquer autour des lésions devant être cautérisées de la vaseline liquide, isolant ainsi la peau entourant la lésion. Répéter une fois par semaine, si nécessaire. (27)

B- Traitements médicochirurgicaux

1- La cryothérapie

Elle est réalisée le plus souvent à l'azote liquide, plus rarement à la neige carbonique, et consiste en des applications répétées de froid par contact direct avec le produit, ou par l'intermédiaire d'une nébulisation ou d'une cryode. Il existe différentes tailles de cryodes permettant de s'adapter aux lésions rencontrées. Les taux de guérison semblent supérieurs à ceux du traitement médical. La technique de cryochirurgie (spray ou de contact) permet une cryonécrose bien limitée, reproductible et contrôlée de la lésion. Cette technique est réservée habituellement aux lésions cutanées. Son efficacité est meilleure que celle des traitements topiques. (27)

2- L'électrocoagulation

Grâce à l'utilisation de générateurs à haute fréquence, la coagulation réalise une fulguration des lésions. Le taux de guérison est d'environ 95% avec toutefois un taux de récurrence d'environ 30%. (27)

3- la vaporisation au laser CO2

Suivant les localisations, on fera varier la puissance et la profondeur de la vaporisation. Le laser peut être également utilisé comme un outil d'exérèse. Il réalise une excision de la lésion permettant son analyse histologique. L'excision laser a sa place dans les lésions condylomateuses pédiculées. (27)

4- L'exérèse chirurgicale

Souvent être réalisée en dispensaire, c'est la méthode appropriée pour le traitement d'un nombre réduit de lésions, spécialement quand l'analyse histopathologique du spécimen est souhaitable. L'exérèse chirurgicale présente

l'avantage, comme l'électrocautérisation, d'éliminer les lésions en une seule session de traitement. Etant donné que la majorité des lésions sont exophytiques, cette méthode laisse une blessure atteignant la partie superficielle du derme. Les spécimens obtenus doivent être acheminés vers une analyse histopathologique. L'exérèse chirurgicale, toutefois, exige une certaine pratique, du matériel et un équipement spécifique, outre le fait de prolonger le temps de consultation. Cette méthode peut être réalisée comme suit :

- ✓ Bistouri froid ou ciseaux : cette méthode est meilleure pour les patients qui ont un grand nombre de lésions ou une grande surface affectée, ou aussi dans les cas résistants aux autres formes de traitement. Les condylomes peuvent être retirés par une incision tangentielle avec des ciseaux délicats ou un bistouri, une anesthésie locale étant nécessaire. L'hémostasie peut être obtenue par électrocoagulation.
- ✓ Chirurgie à Haute Fréquence, anse diathermique ou LEEP : méthode qui utilise une électrode active en forme d'anse où passe un courant alterné de haute fréquence. L'inconvénient est que cette méthode nécessite un entraînement spécifique. Le rapport coût-bénéfice est bon. (27)

C- Traitements immunomodulateurs

1- Application locale d'interféron

En gel ou en injection locale, l'interféron a ou b a vu son efficacité évaluée de façon contradictoire dans la littérature. On en réserve l'usage aux lésions limitées résistant aux autres traitements. (27)

2- Traitement systémique par interféron

Il utilise l'interféron par voie générale et reste limité aux formes diffuses et récidivantes, en particulier chez les immunodéprimés. Les rétinoïdes exercent une activité modulatrice sur les épithéliums pathologiques, favorisant leur différenciation et réduisant leur prolifération. Ils inhibent préférentiellement la prolifération des kératinocytes humains infectés par HPV 16 en diminuant la transcription des gènes E2, E5, E6 et E7. En pratique clinique, leur utilisation systémique est efficace dans la prévention de survenue de carcinomes épidermoïdes. (27)

3- Imiquimod (Aldara®)

Ce n'est ni un agent antiviral ni un produit cytolytique, son mécanisme d'action précis n'est pas encore complètement élucidé. Il stimule fortement la production de cytokines pro-inflammatoires qui exercent alors une action antivirale par la réponse immune cellulaire. Commercialisé sous forme d'une crème, l'imiquimod s'utilise en couche mince appliquée sur les lésions, rincée 12 heures après l'application à raison de trois fois par semaine pendant un maximum de 8 semaines. Un érythème local apparaît dans les deux tiers des cas. Les brûlures ou érosions ne surviennent que dans moins de 5% des cas. Le taux d'efficacité varie entre 50 et 65% mais surtout le taux de récurrence est le plus faible des traitements topiques avec 13% de récurrences à 3 mois. Ces résultats cliniques sont corrélés avec une baisse de l'expression virale(ARNm) et de la charge virale (ADN). (27)

D- La vaccination

Gardasil®, Il comporte trois injections, un, deux mois puis entre six et 12 mois après c'est un vaccin quadrivalent contre les HPV recommandé avant 15 ans, âge limite dans les essais cliniques, la durée de protection elle est inconnue au-delà de 5 ans. La cinétique des taux d'anticorps stables en plateau 5ans après la primo vaccination et l'existence d'une réascension des mêmes anticorps après une injection de rappel à 5 ans témoignant de l'existence d'une mémoire immunitaire laissent espérer une protection prolongée. (28)

E- Les indications

1- Les verrues vulgaires

Le traitement consiste le plus souvent en la destruction par le froid (applications répétées d'azote liquide, douloureuses et mal supportées par les enfants), mais fait également appel à divers topiques kératolytiques du fait des récurrences fréquentes, à des traitements homéopathiques ou certains empiriques. On note parfois des régressions spontanées. Les vaporisations de laser CO2 sont utilisées sur les localisations multiples et récidivantes périunguérales.

2- Myrmecie

Le traitement est le plus souvent l'exérèse par curetage sous anesthésie locorégionale(AL) ; en raison du risque de cicatrices fibreuses et douloureuses. La cryothérapie, même répétée, est l'électrocoagulation est proscrite souvent insuffisante dans ces formes profondes. De multiples topiques kératolytiques ou caustiques peuvent être utilisés (acide salicylique, collodion, urée...) mais les récurrences sont fréquentes. Des régressions spontanées sont connues.

3- Verrues plantaires en mosaïque

Le traitement est difficile car les récurrences sont très fréquentes : application de kératolytiques, cryothérapie répétée, ionophorèse. Les rémissions spontanées sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adolescent.

4- Verrues filiformes

Le traitement de choix est l'électrocoagulation superficielle.

5- Verrues planes

Le traitement consiste en l'abstention thérapeutique.

6- Épidermodysplasie verruciforme (maladie de Lutz-Lewandowsky)

Le traitement est essentiellement préventif : photo protection, rétinoïdes topiques pour diminuer le nombre de lésions ou per os (Soriataner®) diminuant le nombre de transformations malignes et surveillance étroite et rigoureuse cutanée.

7- Papillomatose laryngée

Le traitement de choix est le laser CO2 éventuellement associé à de l'interféron.

8- Verrues anogénitales

Elles sont difficiles à codifier. Elles dépendent de l'âge de l'enfant, en particulier de la présence de couches, du nombre de lésions, de leur aspect clinique (lésions exophytiques, papillomateuses, ulcérées, surinfectées, confluentes en nappe), de leur localisation, de leur ancienneté, des traitements déjà effectués, de la compréhension des parents, de la possibilité d'accéder facilement aux différents structures médicales. Il est nécessaire d'impliquer la

famille dans la décision thérapeutique tout en sachant qu'aucune thérapeutique n'est sans effet secondaire et que les récurrences sont fréquentes. L'abstention thérapeutique doit toujours être considérée en premier, car une guérison spontanée peut survenir. La difficulté est de faire admettre aux parents cette stratégie de non-intervention. Quand les lésions persistent plusieurs mois et sont vécues comme gênantes par le patient ou sa famille du fait de leur volume ou de leur nombre, le premier critère de choix thérapeutique est l'innocuité du traitement. On commence par les méthodes les plus simples qui peuvent être mises en œuvre en consultation externe. Chez le petit, on préfère les traitements chimiques.

Chez l'enfant de plus de sept ans, si les lésions sont peu nombreuses, on peut choisir entre la cryothérapie et les traitements chimiques. La podophyllotoxine est constamment efficace et peu chère. L'imiquimod peut également être proposé ; le traitement est plus onéreux mais mieux supporté. Les lésions exophytiques ou ulcérées sont une contre-indication à la podophyllotoxine en raison du passage percutané qui pourrait être dangereux par effet systémique. Chez le grand enfant et l'adolescent, tous les traitements peuvent s'envisager. On peut confier à l'enfant la responsabilité des applications de podophyllotoxine ou d'imiquimod. Lorsque la possibilité de contamination par abus sexuel est envisagée, l'enfant doit être examiné et traité dans un centre de référence pour cette pathologie. L'hospitalisation est souvent nécessaire afin de protéger l'enfant et d'initier une enquête familiale. Lorsqu'une anesthésie générale est nécessaire pour effectuer un bilan lésionnel, les traitements par électrocoagulation, excision chirurgicale, laser CO2 peuvent s'effectuer dans le même temps. En dehors de ces situations très particulières, y

a-t-il une indication à pratiquer un traitement physique sous anesthésie générale ? Cette stratégie a été proposée, mais reste controversée, car même en cas de lésions résistantes au traitement médical, le risque lié à une anesthésie générale doit être mis en balance avec le bénéfice attendu et la guérison spontanée reste toujours possible. Dans les cas difficiles de lésions nombreuses et peu sensibles au traitement, il est possible de faire se succéder les différents traitements topiques. Il est aussi possible d'associer les traitements chimiques et physiques et de ne recourir au traitement chirurgical qu'en dernière intention, notamment en cas de récurrence. (29)

F- Remarque

Les verrues de l'enfant ont toujours une évolution favorable et leur traitement ne doit jamais être agressif. Sur le plan préventif, des soins d'hygiène simples au sein d'une famille ayant un enfant atteint permettent d'éviter une dissémination intrafamiliale (remplacer les bains par des douches courtes, utiliser des serviettes de toilette individualisées...). De même, doit être appliqué, sur la surface des verrues, un vernis incolore pendant les jours de piscine ou de séances de sports faits pieds nus, pour éviter la contamination d'autres enfants. L'intérêt d'un traitement précoce des verrues débutantes est de diminuer leur haut risque de diffusion. Les applications d'azote par spray ou coton-tige peuvent être précédées de la mise en place d'un anesthésique local. Les fortes concentrations d'acide salicylique doivent être évitées sur des surfaces étendues, en particulier chez le jeune enfant en raison d'un risque de toxicité systémique. Le laser est parfois intéressant dans certains cas particuliers, mais des facteurs subjectifs sont parfois aussi très efficaces.

Matériel et méthodes



A-Malades et méthodes

Il s agit d une étude rétrospective sur 25 malades portants une virose cutanée suivie en consultation de dermatologie pédiatrique a l hôpital d enfant rabat (HER), dont 16 cas (64%) présentent des verrues de la main et des pieds.

- 21 cas sont originaires de rabat-sale et 4 cas de Kenitra et ses régions
- 14 cas (56%) sont de sexe féminin et 11 cas (44%) de sexe masculin
- l âge varie entre 4ans et 12 ans avec une moyenne de 8ans
- le délai de consultation varie entre 3mois et 1an
- l interrogatoire trouve :
 - ATCD personnels et familiaux : notion de verrues et de molluscum contagiosum dans 16 cas (64%) et d'atopie dans 8 cas (32%)
 - Les lieux fréquentés : bains public ; piscines et les écoles
 - Notion de prurit : dans 22cas (88%)
 - Réaction inflammatoire : dans 10 cas (40%)
- La localisation par ordre de fréquence est :
 - Les verrues 16 cas (64%)
 - Mains : 10 cas (40%)
 - Pieds orteils : 4cas (16%)
 - Plante des pieds : 2cas (8%)
 - Le molluscum contagiosum : 8 cas (32%) surtout au niveau du tronc ; membres supérieur et membres inférieurs
 - Les condylomes
 - ✓ Condylome anal : 1 cas (4%)

- L'objectif thérapeutique se résume à la destruction pure et simple des lésions visibles par diverses méthodes :
 - Traitement physique
 - ✓ Curetage après anesthésie locale à la crème (EMLA®) 3 cas (12%)
 - ✓ Cryothérapie à l'azote liquide 12 cas (48%)
 - Traitement chimique
 - ✓ Acide salicylique et acide lactique (DUOFILM®) 4 cas (16%)
 - ✓ Antiseptiques locaux (Bétadine, chlorexidine) 6 cas (24%)

B-Discussion

- Les verrues, encore appelées papillomes viraux, sont des lésions cutanées bénignes, correspondant à des excroissances de la peau. Elles sont liées à l'infection de la peau par un virus appelé « human papillomavirus » ou HPV dont il existe de nombreux types différents. On distingue plusieurs sortes de verrues en fonction de leur aspect, de leur localisation sur le corps et du type de virus HPV responsable.
- La principale source de contagion est la lésion cutanée elle-même en raison de la dissémination dans l'environnement des squames épidermiques infectées par le virus HPV. Le principal réservoir de virus est donc l'individu porteur de verrues. La transmission interhumaine est le plus souvent directe par contact cutané, favorisée par des effractions cutanées et/ou un dessèchement de la peau.
- Certains facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important dans la dissémination comme les milieux humides (piscines, salles de sport, transpiration des pieds), les contacts étroits entre individus

(scolarité), la taille de la famille (plus elle est grande, plus les verrues sont fréquentes), la vie en collectivité ainsi que la vie en milieu rural.

- Sur le plan épidémiologique cette affection cutanée virale touche les enfants avec un sexe ratio égale à 1, ce qui concorde avec les données de notre étude on note 14 cas (56%) de sexe féminin et 11 cas (44%) de sexe masculin.
- Localisations : 10 cas (40%) au niveau des mains ; 4 cas (16%) au niveau des orteils et 2 cas (8%) au niveau plantaire par ailleurs les localisations génitales sont représentées par les condylomes d ou un seul cas de condylome anal soit (4%) dans notre série.
- **N.B** : les molluscums contagiosums sont un diagnostic différentiel a ne pas confondre avec les verrues ces lésions dues aux pox virus et sont présente dans 8 cas soit (32%) de notre série.
- Sur le plan clinique on note différents aspects : des verrues vulgaires, verrues plantaires, des verrues planes, des condylomes vénériens et des lésions de l'épidermodysplasie verruciforme , ces tumeurs sont souvent associées à des réactions inflammatoires, dans notre série on a 10 cas soit (40%) avec notion de prurit dans 22cas soit (88%).
- Différents types de traitement :
 - Traitements locaux (Podophylline, Podophyllotoxine, 5-fluoro-uracile, Acide trichloroacétique, interférons, Imiquimod et les antiseptiques locaux)
 - Traitements physiques (la cryothérapie, l'électrocoagulation, la vaporisation au laser CO2 et l'exérèse chirurgicale)

Dans notre série 15 cas (60%) ayant reçu un traitement physique soit curetage après anesthésie locale à la crème (EMLA®) ou cryothérapie à l'azote liquide les autres 10 cas (40%) ont reçu un traitement chimique par acide salicylique et acide lactique, les antiseptiques locaux sont utilisés en cas de lésions multiples.

La principale complication des traitements destructeurs étant la surinfection, il est recommandé de se laver régulièrement et soigneusement les zones traitées, en particulier les mains, après ablation des lésions.

- L'évolution des verrues est très variable :

L'impossibilité d'éradiquer le virus de façon définitive explique la fréquence des récurrences et parfois le sentiment de découragement éprouvé devant des traitements perçus comme insuffisamment efficaces.

La disparition spontanée des lésions dans les 2 ans peut justifier l'abstention thérapeutique si le préjudice esthétique est accepté par le patient. Dans certains cas, les lésions peuvent persister plusieurs années.

En effet, aucun traitement ne permet aujourd'hui l'éradication du virus. L'objectif thérapeutique se résume donc à la destruction pure et simple des lésions visibles par diverses méthodes, aucune d'entre elles n'ayant fait la preuve de sa supériorité à long terme par rapport aux autres. Il n'existe actuellement aucune recommandation privilégiant une méthode plutôt qu'une autre et on peut ainsi indifféremment commencer par l'une ou l'autre technique, et passer également indifféremment de l'une à l'autre.

Le virus ne pouvant être éliminé de façon définitive, et pouvant persister en zone péri-lésionnelle, les récurrences sont fréquentes. Il n'est alors pas rare

d'éprouver un sentiment de découragement et de relative inefficacité des traitements proposés. Compte tenu de l'évolution spontanément favorable des lésions, l'abstention thérapeutique peut donc parfois être proposée.

Cependant deux pistes de recherche sont actuellement explorées :

Les traitements immunomodulateurs dont le principe serait d'essayer de déclencher une réaction immunitaire susceptible d'éliminer les virus HPV.

La vaccination préventive contre les virus HPV de façon similaire à celle qui est proposée aux jeunes filles à la puberté ou dans la première année suivant les premiers rapports sexuels afin de prévenir la survenue de verrues génitales et d'un cancer du col de l'utérus.

Les limites dans le traitement des verrues cutanées laissent évidemment la place aux méthodes moins conventionnelles qui peuvent avoir une certaine efficacité même si ces dernières ne sont ni scientifiquement documentées, ni scientifiquement validées. Les traitements homéopathiques et phytothérapeutiques, les magnétiseurs, les rebouteux sont ainsi régulièrement essayés par un bon nombre de personnes avec parfois une relative efficacité, vu la disparition spontanée des verrues avec ou sans traitement!

Conclusion



- Les verrues sont des Tumeurs cutanées bénignes dues à une infection à papillomavirus (HPV). Ces HPV sont responsables des verrues vulgaires, des verrues plantaires, des verrues planes, des condylomes vénériens.
- Il s'agit de virus nus à ADN circulaire qui infectent exclusivement les épithéliums cutanés et muqueux. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus humains et sont responsables d'un certain nombre de cancers. Il existe actuellement plus de 100 génotypes totalement identifiés. Le cycle viral complet de réplication est étroitement dépendant de la prolifération et de la différenciation de la cellule épithéliale infectée.
- Les enfants et les adolescents sont les plus susceptibles d'être touchés. De 5% à 10% d'entre eux contractent des verrues ; avec sex-ratio égale à 1.
- Les HPV sont très résistants aux conditions environnementales et la contamination peut se faire par contact par l'intermédiaire d'eau, de linge, de gants ou de matériel souillés. L'auto-inoculation et l'hétéro-inoculation sont également possibles. Enfin, la transmission des HPV par l'allaitement, le sang ou la salive n'est pas prouvée.
- Il existe plusieurs sortes de verrues. Leur aspect varie selon l'endroit où elles se situent et le type d HPV :
 - ✓ La verrue vulgaire : cette verrue prend l'aspect d'un dôme dur de couleur chair. En général, elle apparaît seule. Elle peut se former notamment sur les genoux, les coudes et les pieds, mais plus souvent

sur les mains. Rarement douloureuse (sauf lorsqu'elle est située près des ongles), elle peut être gênante.

- ✓ La verrue plantaire : comme son nom l'indique, la verrue plantaire se situe sur la plante du pied. Elle peut passer inaperçue pendant un moment. En y regardant de près, on peut néanmoins observer un nodule rugueux. La verrue plantaire peut être douloureuse en raison de la pression exercée par le poids du corps. On peut avoir l'impression qu'elle est profonde, mais elle demeure toujours dans l'épiderme, la couche externe de la peau.
- ✓ Les autres types : il s'agit des verrues filiformes (situées sur les paupières et autour de la bouche, chez les enfants), des verrues planes (habituellement sur le visage, le dos des mains et les poignets), des verrues en mosaïque (sous les pieds) et des verrues digitées (souvent sur le cuir chevelu). Les verrues digitées résultent de l'empilement de plusieurs verrues, ce qui forme une sorte de minuscule chou-fleur.
- Le diagnostic différentiel des verrues se fait essentiellement avec les molluscums contagiosums mais cependant certaines lésions cutanées peuvent sembler aux verrues comme les callosités cors et durillons ; granulome a corps étranger ; keratodermie circonscrite ; cicatrice fibreuse ; Pityriasis versicolor ; la maladie de Bowen ; lichen plan et naevus épidermique.
- le traitement se base sur la destruction et l'enlèvement des lésions .deux type de traitement en pratique courante.
- ✓ Méthodes physiques : La cryothérapie ; L'électrocoagulation ; Le curetage chirurgical ; La vaporisation au laser CO2.

- ✓ Méthodes chimiques : des préparations à base d'acide salicylique à des concentrations variant de 10 à 60%, associé ou non à de l'acide lactique et à de l'acide trichloracétique.
- En effet, aucun traitement ne permet aujourd'hui l'éradication du virus. L'efficacité des traitements reste difficile à apprécier, en premier lieu parce que les verrues peuvent disparaître d'elles-mêmes sous l'action du système immunitaire, en second lieu faute de travaux d'évaluation sérieux. Par ailleurs, certains traitements ont l'inconvénient d'induire des phénomènes d'irritation, dont l'ampleur est mal connue.
- plusieurs études ont été faites à ce sujet mais les résultats confirment sans ambiguïté la nécessité d'améliorer la recherche clinique dans ce domaine.
- seuls les traitements immunomodulateurs et la vaccination restent un espoir pour les années à venir.
- L'évolution est variable et généralement capricieuse. Elle se fait en fonction de nombreux critères :
 - Degré d'irritation
 - Importance et nombre de traumatismes (aussi bien de la verrue elle-même que de l'individu sur le plan psychologique).

Parfois, sans raison, les verrues régressent d'elles-mêmes après plusieurs mois. Le contexte psychologique semble jouer un rôle important par l'intermédiaire de l'immunité de l'individu. En effet, l'amélioration de l'état psychologique d'une personne semble également enrichir ses capacités de défense.

Résumés



Résumé

Thèse N°147 : les verrues chez L'enfant

Auteur : Zakaria KESSABI

Mots Clés : aspects cliniques, épidémiologiques et traitement.

Les verrues sont des tumeurs cutanées bénignes dues à une infection à papillomavirus (HPV), revêtant de multiples aspects suivant leur localisation et du type de virus HPV responsable.

Les enfants et les adolescents sont les plus susceptibles d'être touchés, 5% à 10% d'entre eux contractent des verrues, avec sex-ratio égale à 1. La contamination peut se faire par l'intermédiaire : d'eau, de linge, de gants ou de matériels souillés. L'auto-inoculation et l'hétéro-inoculation sont également possibles.

Différents aspects cliniques peuvent être notés : verrues vulgaires qui se forment au niveau des mains, verrues plantaires au niveau de la plante du pied, verrues filiformes des paupières et du contour de la bouche, verrues planes habituellement sur le visage, verrues en mosaïque sous les pieds, verrues digitées souvent sur le cuir chevelu et des verrues génitales condylome anal et périnéal.

Ces lésions sont souvent associées à des réactions inflammatoires.

Le diagnostic différentiel des verrues se fait essentiellement avec les molluscums contagiosums mais d'autres lésions peuvent ressembler aux verrues comme les callosités cors et durillons, granulome à corps étranger, kèratodermie circonscrite, cicatrice fibreuse, Pityriasis versicolor, la maladie de Bowen, lichen plan et naevus épidermique.

Le traitement peut être chimique ou physique :

- ✓ Méthodes physiques : La cryothérapie, L'électrocoagulation, Le curetage chirurgical, La vaporisation au laser CO2.
- ✓ Méthodes chimiques : Les kératolytiques : des préparations à base d'acide salicylique à des concentrations variant de 10 à 60%, associé ou non à de l'acide lactique et à de l'acide trichloracétique.

L'évolution est marquée par La disparition spontanée des lésions dans les 2 ans, mais une meilleure réponse est obtenue sous traitement.

Les traitements immunomodulateurs et la vaccination, restent à notre jour l'espoir de recherche dans l'avenir.

Notre étude porte sur 25 cas portant une virose cutanée dont 16 cas (64%) présentent des verrues et un cas de condylome anal collectés en consultation de dermatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant Rabat (HER) durant une année.

Ces enfants ont bien évolués et les suites thérapeutiques sont simples sans complications et sans séquelles.

Summary

Thesis N°147: The warts of the children

Author: Zakaria KESSABI

Key Words: epidemiology aspects, clinical and treatment.

The warts are benign dermic tumours caused by papillomavirus infection (HPV), having multiple aspects according to their localisation and the type HPV virus.

Children and teenagers are the most subjects likely to be infected, 5 to 10 percent among them contract warts, with equal sex ratio to 1. The contamination can occur through water, linen, gloves or dirty material. Auto-inoculation and hetero-inoculation are also possible.

Various clinical aspects can be observed: vulgar warts which appear on hands, warts at the bottom part of the foot, filiform warts at the level of eye-brows and mouth, flat warts appearing usually on the face, mosaic warts under feet, warts often appearing on the scalp and genital warts condyloma anal and perineal.

These injuries are often associated with inflammatory reactions.

The differential diagnosis of warts is essentially done with molluscum contagiosum; but other injuries may resemble warts like corns and callosities, rough granuloma, limited dermic keratosis, fibrous scar, versicolor Pityriasis, Bowen disease, lichen plan and epidermic naevus.

Treatment may be chemical or physical:

- ✓ Physical methods: cryotherapy, electro-coagulation, surgical curetting, CO2 laser vaporisation;
- ✓ Chemical methods: keratolytics, preparation based on salicylic acid on concentrations varying between 10 and 60 percent, associated or not to lactic acid and trichloroacetic acid.

The evolution is marked by spontaneous disappearance of injuries in two years; but a better response is obtained under treatment.

The immunomodulator treatments and vaccination, remain nowadays the research hope in the future

Our study concerns 25 cases of dermic virus disease of which 16 cases (64%) present warts and one case with anal condyloma collected in pediatric dermatology consultation at Rabat Children Hospital during one year.

These children have well evaluated and therapeutic follow up is simple without complications and without after effects.

ملخص

أطروحة رقم: 147 التآليل عند الطفل

المؤلف: زكرياء قصابي

الكلمات الأساسية: مظاهر سريرية، وبائية - علاجية

التآليل هي أورام جلدية حميدة تنجم عن الإصابة بفيروس الورم الحليمي (فيروس الورم الحليمي البشري) هذه الأورام مختلفة من حيث مواقعها ونوع فيروس الورم الحليمي البشري المسؤول.

الأطفال والمراهقين هم الأكثر عرضة للإصابة: حوالي 5 % إلى 10 % منهم يصاب بالورم الحليمي، مع نسبة الجنس تساوي 1. يمكن العدوى أن تنتقل من خلال: الماء، المناشف، القفازات أو المعدات الملوثة.

مختلف الحالات السريرية التي تم التطرق إليها: تآليل اليدين، تآليل القدمين، تآليل خيطية الشكل على الأجنان وحول الفم، تآليل سطحية على الوجه، تآليل في شكل فسيفساء تحت القدمين، تآليل على فروة الرأس وتآليل على الأعضاء التناسلية.

هذه الأورام غالبا ما ترتبط بالتهاب.

التشخيص التفريقي للتآليل يكون أساسا مع المليساء المعدية، لكن هناك حالات أخرى قد تشبهه التآليل: القرن مقيدة، ندبة ليفية، النخالية المبرقشة، مرض بوين، الحزاز المسطح وحمة البشرة.

العلاج قد يكون كيميائي أو فيزيائي

✓ الطرق الفيزيائية: العلاج بالتبريد، كحت جراحي، العلاج بالكهرباء، ليزر CO2.

✓ الطرق الكيميائية: المستحضرات المحتوية على حمض الصفصاف بتركيزات تتراوح من 10 إلى 60 %، مع أو بدون حامض اللينيك وحمض الخليك ثلاثي الكلور.

التطور يتميز باختفاء تلقائي للتآليل في غضون عامين، إلا أن الإستجابة الأفضل يتم الحصول عليها تحت العلاج. وتبقى المعالجة المناعية والتطعيم إلى يومنا هذا أملا في البحوث المستقبلية.

تطُرقت دراستنا إلى 25 حالة من حالات أمراض الجلد الفيروسية، منها 16 حالة تآليل (64 %)، وحالة من حالات التآليل التناسلية لوحظت خلال فحص الأطفال في مصلحة الأمراض الجلدية بمستشفى الأطفال الرباط لسنة واحدة.

هؤلاء الأطفال تعافوا و تبعات العلاج كانت بسيطة وغير معقدة، دون عقابيل.

Références



- [1] Comprendre la peau *Annal Dermatologie Vénéréologie* 2005;132:8S5-48.
- [2] Montagna W, Kligman AM, Carlisle KS. Atlas of normal human skin. New York: Springer-Verlag, 1992 : 1-384.
- [3] Burgeson RE, Christiano AM. The dermo-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 651-658
- [4] LappinMB, KimberI, NorvalM. The role of dendritic cells in cutaneous immunity. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 109-121
- [5] Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol* 1995 ; 58 : 379-396
- [6] Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin7 expression is not restricted to Paget's cells but is also seen in Toker's cells and Merkel's cells. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 212-219
- [7] Winter H, Langbein L, Praetzel S, Jacobs M, Rogers MA, Leigh IM et al. A novel human type II cytokeratin, K6hf, specifically expressed in the companion layer of the hair follicle. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 955-962
- [8] Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 537-563
- [9] Baran R, Dawber RP. Diseases of the nails and their management. Oxford : Blackwell Science, 1994
- [10] Grosshans E, Cribier B. My skin is thicker than yours. *Dermatopathol Pract Concept* 1998 ; 4 : 280-281
- [11] De Villiers EM. Taxonomic classification of papillomaviruses. *Papillomavirus Rep* 2001;12:57-63.

- [12] Schlegel R. Papillomaviruses and human cancer. *Semin Virol* 1990;1:297–306.
- [13] O'Connor M, Chan S, Bernard HU. Transcription factor binding sites in the long control region of genital HPVs. In: Myers G, Bernard HU, Delius H, Baker K, Icenogle J, Halpern A et al., editors, *Human papillomaviruses 1995* p. 21–40 compendium, part III Los Alamos, 1995.
- [14] De Villiers EM, Lavergne D, McLaren, Benton EC. Prevalence of papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipient. *Int J Cancer* 1997;73: 356–61.
- [15] Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, Syrjänen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:694–9.
- [16] Mottot C, Dussere P. Lésions condylomateuses du col utérin. *Rev Fr Lab* 1982;106:48–53.
- [17] Shah KV, Howley PM. Papillomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors, *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 2077–109.
- [18] Combita AL, Bravo MM, Touze A, Orozco O, Coursaget P. Serologic response to human oncogenic papillomavirus type 16, 18, 31, 33, 39, 58 and 59 virus-like particles in colombian women with invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2002;97:796–803.
- [19] Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2001;15:677–700.

- [20] Chevalier J, YI J, Mickel O, Tang XM. Biotin and digoxigenin as labels for light and electron microscopy in situ hybridization probes: where do we stand? *J Histochem Cytochem* 1997;45:481–91
- [21] Matthews CP, Shera KA, McDougall JK. Genomic changes and HPV type in cervical carcinoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223:316–21.
- [22] Douvier S, Denuit C, Pothier P. *Clin Diagn Virol J* 1994;1: 325–34.
- [23] Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, et al. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999;8: 157–64.
- [24] Combemale P, Delolme H, Dupin N. Traitement des verrues. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998;122:443–62.
- [25] Laurent R, Agache P. Papillomes viraux. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, editors, *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris: Masson; 1999. p. 103–10.
- [26] EMC-Maladies Infectieuses 1 (2004) 235–261
- [27] S. Douvier , S. Dalac Service de gynécologie, obstétrique et maladies de la reproduction, CHU, 10, boulevard de Lattre-de-Tassigny, 21079 Dijon, France
- [28] Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2003;3:469–75.
- [29] Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol* 2006;23:199-207.

Serment

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

التأليل عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : زكرياء قصابي
المزاداد في: 12 فبراير 1978 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مظاهر سريرية، وبائية - علاجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة الزهراء جابوريك

مشرف

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيدة: بوشري شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: نادية الشراذي

أستاذة مبرزة في علم التشريح المرضي

أعضاء

{