



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



Année: 2020

Thèse N°: 316

condylome acuminé

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Yassine ELKADIRI
Né le 28 Janvier 1993 à El Borouj

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Condylome; Gardasil®; Imiquimod; Koilocyte; *Papillomavirus humain*

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

* Enseignants Militaires

Mars 1994

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

FMPA

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

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

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

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

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH EI Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)

* **Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

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

Mars 2009

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

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

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

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

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

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

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

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

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces



À Allah

Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force, l'intelligence et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Ma mère

À celle qui m'a mise au monde, ma mère, ton amour, ta tendresse et ton inquiétude nous ont submergés tout au long de nos vies. Ton sourire éclairait chaque instant, chaque seconde passé en ta compagnie. Tu m'as consolé et encouragé durant toute la période de mes études, tu étais toujours là pour m'aider quand il fallait, tu m'as soutenu à avancer dans chaque pas que j'entamais, tu m'as appris à garder la tête haute, ne pas baisser les bras et surtout se battre pour un meilleur demain et un meilleur futur.

En ce jour important pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse ALLAH te préserver et t'accorder santé, bonheur et longue vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman.

Mon père

*Autant de mots et de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient
montrer le degré d'amour que je porte pour toi.*

*Tu as su m'apprendre les valeurs nobles de la vie, le sens du travail, de
l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours un grand soutien pour moi tout au long de mon
parcours d'études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités
humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

J'espère rester toujours digne de ton estime.

*Aucune phrase ne pourrait jamais exprimer la profondeur de mon respect,
ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu le tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue
vie.*

À mes chers frères Youssef, Mohamed et Salaheddine

*Merci d'avoir pris soin de moi Durant toutes ces années, pour votre soutien,
vos conseils et votre amour.*

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans tous vos projets
présents et futurs.*

À mes chères tantes Fatiha et Fatima

*Vous étiez toujours présents pour moi, vous m'avez apportés soutien et
encouragement, vous n'avez cessé de m'encourager et consoler durant toute
mon parcours d'étude, vous avez participé à mon éducation.*

Ce travail est spécialement dédié pour vous.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

À toute ma famille

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes tendres émotions, ma
profonde gratitude et l'estime que je vous porte.*

Que Dieux vous bénisse, vous donne longue vie et vous protège.

À ma sœur et ma meilleure amie Kawtar

Tu es pour moi une sœur et une amie sur qui je peux compter.

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de tes
encouragements, ton soutien et tes conseils.*

Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

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

***À mes chers amis spécialement Hamza, Hamza, Issam, Mehdi, Youssef et
Mina***

*Afin de commémorer le temps heureux passé ensemble, je vous prie de
trouver l'expression de mes tendres émotions et des émotions les plus
respectées dans ce travail.*

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans tous vos projets
présents et futurs.*

***À mes collègues Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours
médical***

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de
réussite.*

Remerciements

À notre maître et Président de thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement. Veuillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire de

Recherche et de Biosécurité-P3 de l'HMIMV

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

Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre Maître et juge de thèse

Madame le Médecin Colonel Mariam CHADLI,

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat,*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant d'évaluer notre travail et de siéger parmi notre jury de thèse*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien
d'égales que votre compétence qui mérite toute admiration*

*Veillez agréer, cher maitre l'expression de notre vive reconnaissance et de
notre respectueuse gratitude.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement théorique et pratique.

Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites soient pour nous un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher maître l'expression de notre sincère respect et notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

À notre maître et Juge de thèse

Madame le Médecin Colonel Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Vous nous voyez très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant avec toute spontanéité et gentillesse de siéger parmi le jury de notre thèse.

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

Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail, le témoignage de notre haute considération et de notre profonde gratitude.



Liste des abréviations



Liste des abréviations

Acs	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigènes
AgHbs	: Antigène de surface du virus de l'hépatite B
AIN	: Néoplasie intra-épithéliale anale.
Antigène BP 180	: Bullous pemphigoid antigen 180
Antigène BP 230	: Bullous pemphigoid antigen 230 kDa
Anti-HBc	: Anticorps dirigés contre l'antigène de core du virus
ARN	: Acide ribonucléique
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BPV	: <i>Bovine papillomavirus</i>
CA	: Condylome acuminé
CD	: Classes de différenciation
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CO2	: Dioxyde de carbone
Coloration HE	: La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine
DPV	: <i>Deer papillomavirus</i>
E	: Early
FFP2	: Pièce faciale filtrante 2
G	: Growth
Gène Bcl 2	: Gène B-cell lymphoma 2
HC2	: Hybrid Capture 2®

HLA	: Antigène des leucocytes humains
HPV	: <i>Papillomavirus humains</i>
HPV br	: <i>Papillomavirus humain</i> à bas risque oncogène
HPV hr	: <i>Papillomavirus humain</i> à haut risque oncogène
HR HPV	: High-risk <i>HPV</i>
IARC	: International Agency for Research on Cancer
ICAM1	: InterCellular Adhesion Molecule
IL	: Interleukine
IST	: Infections sexuellement transmissibles
IVA	: Inspection visuelle après application d'acide acétique
JDH	: Jonction dermo-épidermique
L	: Late
LCR	: Long Control Region
LEEP	: Loop Electro Excision Procedure
LR HPV	: Low-risk <i>HPV</i>
ME	: Microscope électronique
MSH	: Melanocyte-stimulating hormones ou hormone mélanotrope
P53	: Protéine 53
PAS	: Periodic Acid Schiff
Pb	: Paires de bases
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PH	: Potentiel hydrogène
PRB	: Protéine du rétinoblastome

RLU	: Relative Light Unit
RT-PCR	: Polymerase Chain Reaction Real Time
S	: Synthèse
Sida	: Syndrome d'immunodéficience acquise
Taq polymérase	: <i>Thermus aquaticus</i> polymérase
TBL	: Tumeur de Buschke-Lowenstein
TLR-7	: Toll-like receptor type 7
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TPHA	: <i>Treponema Pallidum</i> Hemagglutinations Assay
URR	: Upstream regulatory region
UV	: Ultraviolet
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VHC	: <i>Virus de l'hépatite C</i>
VIH	: <i>Virus de l'Immunodéficience Humaine</i>
VLP	: Virus-like particles.
ORF	: Open reading frame (Cadre de lecture ouvert)



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Coupes schématiques montrant la structure de la peau .	6
Figure 2: Coupe histologique montrant la structure de la peau	6
Figure 3: Structure histologique de l'épiderme	10
Figure 4: Cellules de l'épiderme	13
Figure 5: Structure de la jonction dermo-épidermique	13
Figure 6: Coupe histologique du derme humain en microscope optique	16
Figure 7: Coupe schématique du derme	16
Figure 8: Coupe schématique montrant l'hypoderme	17
Figure 9: Coupe histologique et schéma montrant les annexes cutanées	20
Figure 10: Vascularisation de la peau	22
Figure 11: coupe schématique montrant l'Innervation de la peau	25
Figure 12: Structure de la capsidie des <i>papillomavirus</i>	31
Figure 13: Présentation schématique du génome circulaire d' <i>HPV 16</i> .	33
Figure 14: Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien	39
Figure 15: Physiopathologie de l'infection à <i>HPV</i>	52
Figure 16: Schéma illustrant la pénétration du virus <i>HPV</i> au niveau de la cellule	55
Figure 17: Représentation des principales étapes du cycle des <i>papillomavirus</i> dans l'épithélium squameux	55
Figure 18: Condylome acuminé chez l'homme (localisation : le sillon balano-prépuceal, le fourreau de la verge et scrotum)	60
Figure 19: Condylome acuminé péri-anale	61

Figure 20: Condylome acuminé de la vulve	61
Figure 21: Condylome acuminé du col utérin par colposcopie.....	62
Figure 22: Condylome acuminé (localisations extra-périnéales orales, labiales)	62
Figure 23: Condylome acuminé urétrale par uretrocystoscopie.....	63
Figure 24: Condylome acuminé du méat.	63
Figure 25: Condylomes acuminés externes périnéaux.	64
Figure 26: Condylomes acuminés de la région inguinale	64
Figures 27: Condylomes acuminés péri-anales (formes de l'enfant)	66
Figure 28: Condylomes acuminés de la voile de palais et de la langue chez un enfant victime d'un abus sexuel	66
Figure 29: dysplasie anale du <i>VIH</i>	68
Figure 30: Colposcopie sans préparation : Condylomes acuminés du col	71
Figure 31: Colposcopie après application de l'acide acétique : condylome du col	71
Figure 32: Colposcopie après application de l'acide acétique : néoplasies cervicales intraépithéliales grade 3	71
Figure 33: <i>papillomavirus humain (HPV)</i> en microscopie électronique	74
Figure 34: Schéma des différentes étapes d'un Southern blot	76
Figure 35: Analyse par Southern blot de la réplication transitoire de l'ADN du <i>HPV</i> à haut et bas risque des muqueuses et du <i>HPV</i> cutanée	77
Figure 36: Principe de l'hybridation en phase liquide	79
Figure 37: Principe de La technique de PCR	81
Figure 38: Bandelette du kit INNO-LiPA <i>HPV</i> Genotyping Extra ® (Innogenetics)..	84
Figure 39: Principe de genotypage par hybridation inverse sur puce a ADN	85

Figure 40: Principe de génotypage par technique de Luminex.....	86
Figure 41: Koïlocytes en histologie	89
Figure 42: Condylome (aspect microscopique) : hyperkératose, papillomatose, aspects cytopathogènes d'une infection <i>HPV</i> : halos clairs périnucléaires, cellules multinucléées	89
Figure 43: Aspect histologique du condylome acuminé de la cavité buccale (HE x 50)	90
Figure 44: Aspect histologique du condylome acuminé de la cavité buccale (HE x 200)	90
Figure 45: Tumeur de Buschke-Löwenstein	99

Liste des tableaux

Tableau I: Fonction des protéines virales des <i>HPV</i>	32
Tableau II: Classification des <i>HPV</i> selon la séquence génomique	37
Tableau III: Distribution des types d' <i>HPV</i> selon leur tropisme	38
Tableau IV: Classification des <i>HPV</i> ano-génitaux selon leur potentiel oncogène	38
Tableau V: Classification des papillomes viraux humains (<i>HPV</i>) selon leurs réservoirs	43
Tableau VI: Incidence annuelle des condylomes ano-génitaux selon les régions et le sexe au Maroc en 2018.....	50
Tableau VII: Incidence annuelle des condylomes ano-génitaux selon les régions et le sexe au Maroc en 2019	50
Tableau VIII: Les différents modes de transmission du <i>HPV</i> chez les enfants	65
Tableau IX: Résultats du test à l'acide acétique	72



Sommaire



Introduction	2
I- Rappel anatomique et histologique de la peau	5
1-Épiderme:	7
1-1-Kératinocytes :	7
1-2- Cellules épidermiques non kératinisantes:	11
1-2-1- Mélanocytes:	11
1-2-2- Cellules de Langerhans :	11
1-2-3- Cellules de Merkel:	11
2- Jonction dermo-épidermique :	12
3-Derme et hypoderme:	14
3-1-Organisation architecturale:	14
3-2-Éléments constitutifs du tissu conjonctif:	14
4-Annexes:	17
4-1- Glandes sudoripares:	17
4-2- Glandes sébacées:	17
4-3-Follicule pileux:	18
4-4- Muscle arrecteur du poil :	19
4-5- Ongles :	19
5-Vascularisation:	21
5-1- Réseau artériel:	21
5-2- Réseaux veineux et lymphatiques:	21
5-3-Anastomoses artério-veineuses:	21
6- Innervation:	22
6-1-Terminaisons nerveuses libres:	23
6-2-Formations corpusculaires non encapsulés:	24
6-3- Formations corpusculaires encapsulés:	24
7- Fonctions de la peau :	25

II- <i>Papillomavirus</i> HUMAIN:.....	29
1- Historique:.....	29
2- Phylogénie:.....	30
3-Structure virale:.....	31
3-1-Capside :.....	31
3-2- Organisation génomique :.....	32
4-Classification virale:.....	34
3-1-Basée sur la séquence génomique:.....	34
3-2-Basée sur le tropisme:.....	35
3-3-Basée sur le potentiel oncogène :.....	36
5-Cycle de réplication :.....	39
6-Réservoir :.....	43
7-Transmission:.....	44
8-Facteur favorisant l'infection à <i>HPV</i> :.....	46
9-Aspects épidémiologiques :.....	47
9-1-Épidémiologie à l'échelle internationale :.....	47
9-2-Épidémiologie à l'échelle nationale:.....	49
III- Physiopathologie:.....	52
IV-Diagnostic positif:.....	57
1-Diagnostic clinique:.....	57
1-1-Circonstances de découvertes :.....	58
1-2-Aspect morphologique:.....	58
1-3-Topographie des lésions:.....	58
1-4-Formes cliniques selon le terrain:.....	64
1-4-1-Formes de l'enfant:.....	64
1-4-2-formes de la femme enceinte:.....	67
1-4-3-Formes de l'immunodéprimé:.....	67
2-Diagnostic paraclinique:.....	69

2-1- Conduite à tenir paraclinique devant les condylomes acuminés:	69
2-2-Diagnostic virologique:	73
2-2-1-Microscope électronique:	73
2-2-2-Sérologie virale:	74
2-2-3-Biologie moléculaire:	75
2-2-3-1- Détection qualitative de l'ADN d'HPV :	75
2-2-3-1-1-Techniques de détection :	75
2-2-3-1-2-Techniques de génotypage des HPV :	82
2-2-3-2-Détection quantitative de l'ADN d'HPV :	87
2-3-Diagnostic anatomo-pathologique:	87
V-Diagnostic différentiel:	92
VI-Evolution et complication:	97
1-Evolution :	97
2-Complications :	98
VII-Traitement	101
1-Principes:	101
2-Moyens thérapeutiques:	102
2-1- Traitements chimiques:	102
2-1-1- Podophylline et dérivés :	102
2-1-2- 5 fluoro-uracile:	104
2-1-3-Acide trichloracétique:	104
2-2- Traitements antiviraux:	105
2-3-Traitements immunomodulateurs:	106
2-3-1-Interféron:	106
2-3-2-Imiquimod (Aldara®):	107
2-4-Traitements physiques et chirurgicaux:	108
2-4-1-Exérèse chirurgicale:	108
2-4-2-Cryothérapie:	109

2-4-3-Électrocoagulation:.....	109
2-4-4-Vaporisation au laser CO2 :.....	110
3-Indications thérapeutiques :	111
3-1-Condylomes acuminés génitaux externes:	111
3-2-Condylomes acuminés des muqueuses et semi-muqueuses:	114
3-3-Terrains particuliers :	116
3-4-Formes évolutives:	119
VIII- Prévention-Surveillance:	122
1- Prévention:.....	122
2-Surveillance:.....	124
Conclusion.....	125
Résumés	127
Bibliographie et webographie.....	131



Introduction



Introduction

Les condylomes acuminés sont des tumeurs cutaneo-muqueuses bénignes due à la prolifération de l'épithélium squameux stratifié en rapport avec une infection par le *HPV*. C'est un virus à ADN double brin circulaire retrouvé chez les mammifères, oiseaux et reptiles. Il existe plus de 120 génotypes dont 110 humains, les 16, 18, 45 et 56 étant à haut risque oncogène. Ceux responsables des condylomes acuminés sont essentiellement des génotypes à faible risque oncogène (surtout 6 et 11).

Les condylomes sont l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde, la maladie est connue depuis l'époque d'Hippocrate, en 300 avant J-C. Ils se transmettent par contact direct de peau à peau, généralement lors de rapports sexuels oraux, génitaux ou anaux avec un partenaire infecté. Parmi les adultes sexuellement actifs 30 à 50 % seraient infectés par le *HPV* et 1 % seraient porteurs de condylomes génitaux. Il existe aussi un mode de transmission indirect via des surfaces (piscines) ou des matières contaminées (linge). L'auto-inoculation est également possible.

Ils apparaissent généralement un à huit mois après l'exposition et ils se manifestent cliniquement sous forme de lésions exophytiques (en chou-fleur ou crêtes de coq) et causent rarement du prurit, de la douleur ou des saignements.

On les rencontre exclusivement sur les parties génitales et le pourtour de l'anus et à l'intérieur du canal anal (sur 1 cm au maximum), voire même une localisation buccale et laryngée. Sur les parties génitales, les condylomes se développent principalement sur le prépuce et le gland chez l'homme, sur la vulve et le col de l'utérus chez la femme, plus rarement dans le vagin et de façon exceptionnelle à l'intérieur de l'urètre (canal urinaire).

Le diagnostic est avant tout clinique. Un examen anatomopathologique sous forme d'une biopsie ou d'une exérèse, permet de confirmer le diagnostic.

Le traitement a pour objet la disparition macroscopique des lésions. Le virus peut toutefois persister et être à l'origine d'une récurrence de la maladie.

Dernièrement la vaccination prophylactique contre le *HPV* joue un rôle capital dans la prévention des infections à *HPV*. Sans vaccination, presque toutes les personnes sexuellement actives contracteront un type de *HPV* à un moment donné de leur vie.

Cette thèse est consacrée à l'étude de condylome acuminé à *papillomavirus humain*, les objectifs de ce travail sont :

- Donner un rappel sur l'histologie de la peau.
- Décrire l'épidémiologie du condylome acuminé à *papillomavirus humain*.
- Expliquer sa physiopathologie.
- Décrire son diagnostic clinique, virologique et anatomopathologique.
- Préciser son évolution et ses complications.
- Identifier les moyens thérapeutiques.
- Et enfin décrire les moyens de prévention de cette maladie infectieuse.



Rappel anatomique et histologique de la peau



I- Rappel anatomique et histologique de la peau

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 zones qui sont de la surface vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme. L'épiderme à la superficie est un épithélium non vascularisé. La jonction dermo-épidermique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une région à part entière. Le derme se poursuit en profondeur par l'hypoderme sans limite claire. Tous les deux sont des tissus conjonctifs richement vascularisés suivant une systématisation très précise. Les annexes cutanées qui sont d'origine épidermique, sont situées dans le derme et l'hypoderme.

Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme ; seules les paumes et les plantes ont une peau épaisse ainsi définie. Il n'empêche que l'épaisseur de l'hypoderme est aussi très variable : minimum au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux mâles, maximum au niveau des fesses, des hanches et des cuisses chez la femme ou au contraire au niveau de l'abdomen et du cou chez l'homme [1].

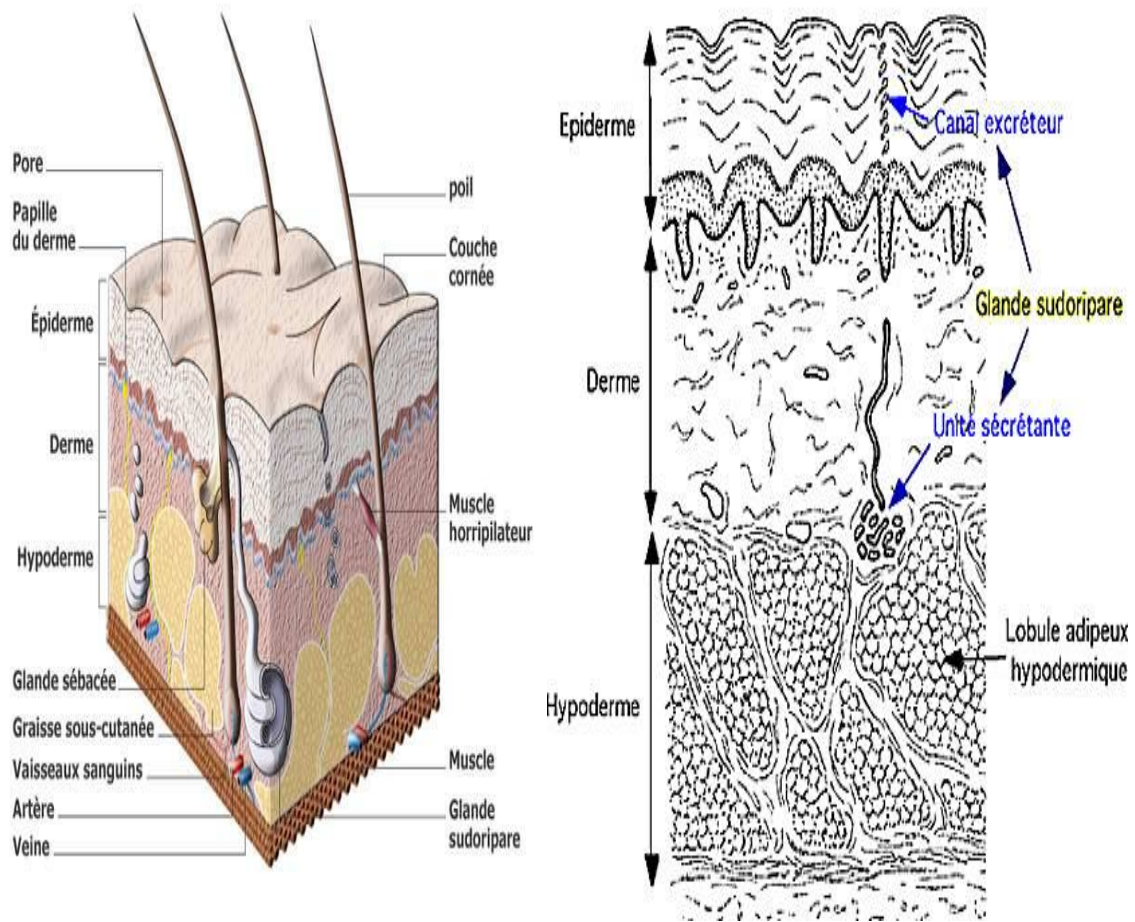


Figure 1: Coupes schématiques montrant la structure de la peau [2,3].

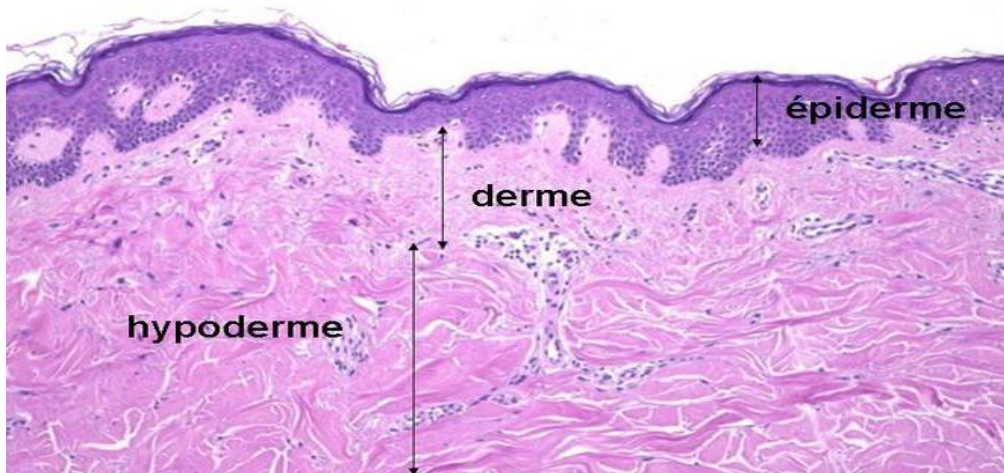


Figure 2: Coupe histologique montrant la structure de la peau [4].

1-Épiderme:

L'épiderme mesure, suivant les zones de l'organisme, de 1 à 4 millimètres. Il est le plus fin au niveau des paupières où il mesure environ 0,1 millimètre, il est plus épais au niveau des paumes et plantes de pieds où là, il peut atteindre 1 millimètre.

Il est en constant renouvellement. C'est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique fait de kératinocyte 80 % et des Cellules épidermiques non kératinisantes 20% [5].

1-1-Kératinocytes :

Les cellules kératinocytaires constituent 80 % des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée. La restitution ad integrum de cette barrière cutanée est un des objectifs des traitements esthétiques. En effet, son rôle protecteur assuré par la couche cornée est la résultante de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocytes tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale. Des études récentes soulèvent l'hypothèse que le stratum corneum assurerait un rôle régulateur de la prolifération et différenciation épidermique [5].

Néanmoins, il est important de savoir qu'aujourd'hui la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais que ce sont également des cellules qui ont une fonction immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une fonction de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi plusieurs cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...) [5].

Le kératinocyte migre à travers l'épiderme depuis les couches basales jusqu'aux cellules cornées en 3 semaines en moyenne pour une peau normale. Au microscope optique, les kératinocytes de l'épiderme peuvent être ainsi divisés en quatre couches qui sont de la profondeur à la superficie : la couche basale où ils ont un maximum

d'activité proliférative, la couche spinieuse puis la couche granuleuse et finalement à la surface la couche cornée. Au fur et à mesure de leur montée dans l'épiderme, les kératinocytes perdent cette fonction de prolifération pour entrer dans une phase de différenciation qui, au final, aboutit à la couche cornée, qui assure cette fonction primordiale de barrière cutanée. Celle-ci est schématiquement constituée de piles de cellules anucléées aplaties, les cornéocytes soudés par des jonctions serrées avec un ciment extracellulaire constitué principalement de lipides (céramides, acide gras libres, tryglycérides, cholestérol) [5].

Les kératinocytes basaux comprennent trois populations :

- Les cellules souches de l'épiderme que l'on trouve plus particulièrement au niveau des crêtes épidermiques interpapillaires.
- Les cellules amplificatrices qui se divisent avant d'entrer dans les compartiments de différenciation cités juste avant.
- Les cellules post-mitotiques qui restent en position basale [5].

Au cours de sa migration au sein de l'épiderme, le kératinocyte voit apparaître en plus des filaments de kératine, au sein de cytoplasme, des granulations basophiles qui sont bien identifiées au niveau de la couche granuleuse, couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme. Par la suite, les cellules kératinocytaires perdent leur noyau et se transforment en cornéocytes qui constituent les couches cornées, ensemble de cellules sans noyau, mais fonctionnelles, réunies par un ciment. L'ensemble assure la fonction de barrière de l'épiderme [5].

Les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire et les desmosomes, les kératinocytes entre eux. Au niveau de la couche cornée ces desmosomes se transforment en cornéodesmosomes. La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par l'existence d'un film invisible fait d'un mélange de sueur et de sébum, c'est le film hydrolipidique qui rend la peau pratiquement imperméable à l'eau, mais laisse passer des petites molécules permettant ainsi d'appliquer certains médicaments et certains cosmétiques[5].

Au total donc, la différenciation épidermique peut être considérée comme un processus de maturation continue et orientée des kératinocytes avec des changements morphologiques, et biochimiques, le tout aboutissant à la formation de la couche protectrice superficielle constamment renouvelée [5].

Aujourd'hui, l'identification des antigènes constituant l'épiderme par immunohistochimie permet d'avoir une approche plus précise de leur localisation et de leur disparition [5].

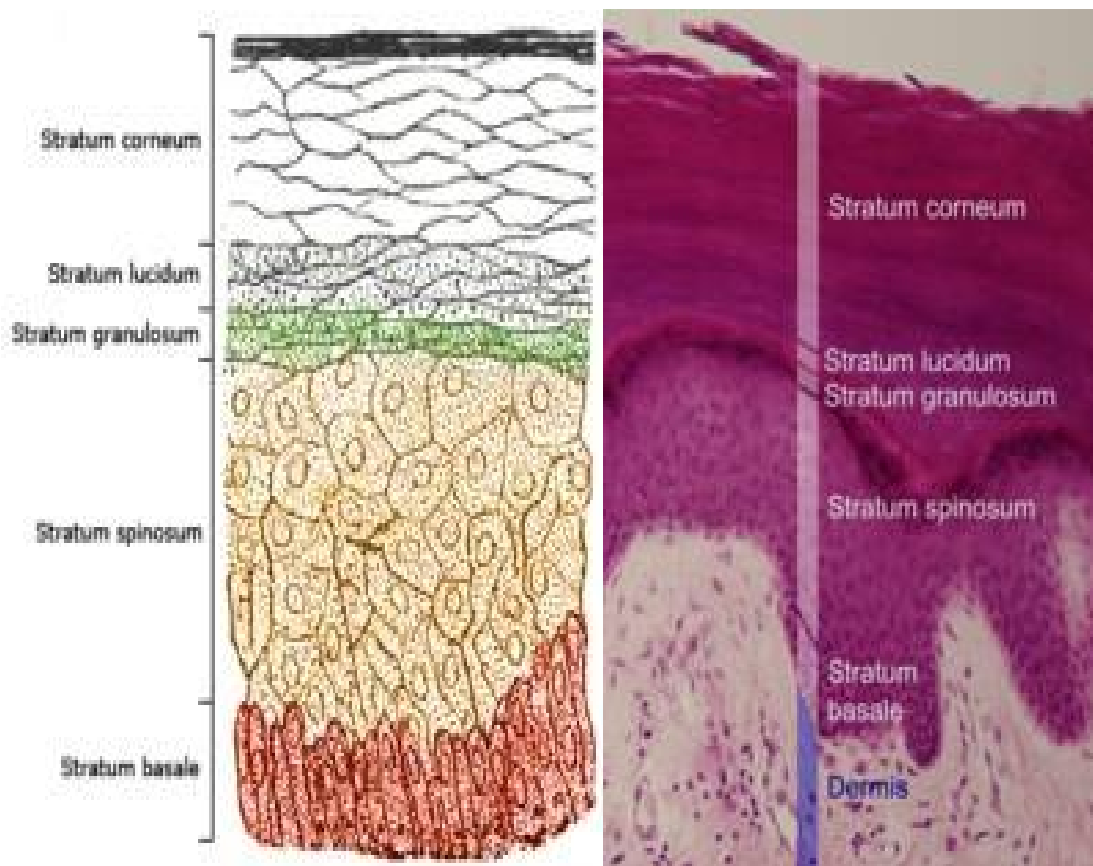
Ainsi, les kératines qui constituent les filaments intermédiaires des cellules épithéliales ont une expression différente entre les cellules de la couche basale et les cellules de la couche cornée (kératines k1 à k20). En ce qui concerne les cellules souches kératinocytaires, elles sont situées au niveau du bulge (zone entre la glande sébacée et le point d'attache du muscle érecteur) du follicule pilosébacé. Les principaux marqueurs reconnus pour leur identification aujourd'hui sont K15, CD200, CD34, CD271, mais leur identification demeure difficile car un marqueur spécifique est toujours recherché. Elles ont aussi comme caractéristique d'être exprimée plus fortement les intégrines Béta 1 et le facteur de transcription P53 [5].

Les données immunohistochimiques permettent également de mieux connaître les molécules constituant les desmosomes qui peuvent être divisées en molécules transmembranaires et en molécules constituant les plaques situées sur le versant interne de la membrane cellulaire. Les principales molécules transmembranaires sont les desmoglénines 1, 2, 3 ainsi que les desmocollines 1, 2 et 3. Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines 1 et 2 l'envoplakine, la périplakine, la plakoglobine, et les plakophilines 1 et 2 [5].

À noter qu'il existe un troisième type de molécule qui n'est ni une molécule de plaque ni une molécule transmembranaire et qui s'appelle la cornéodesmosine. Elle se situe dans la partie superficielle de l'épiderme.

La molécule qui constitue les grains de kératohyaline de la couche granuleuse est la profilagrine qui au niveau de la couche cornée se transforme en filagrine. Les molécules de l'enveloppe des cornéocytes sont nombreuses. Les plus connues sont la loricrine et linvolucrine.

L'étude immuno-histochimique de ces molécules permet d'étudier les conséquences des traitements physiques au niveau de la barrière cutanée [5].



1-2- Cellules épidermiques non kératinisantes:

À côté des kératinocytes, 20 % des autres cellules sont représentées par :

1-2-1- Mélanocytes:

Les mélanocytes qui sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse des mélanines. Ces dernières ont pour rôle de donner à la peau sa couleur, les phéomélanines étant des pigments jaune-rouge et les eumélanines des pigments brun-noir, ces derniers ont également un rôle photoprotecteur.

La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané [5,8].

1-2-2- Cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8 % des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a [5].

Le rôle des cellules de Langerhans est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les réexprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH pour activer les lymphocytes T [5].

1-2-3- Cellules de Merkel:

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui dérivent des cellules souches de l'épiderme fœtal et qui ont une fonction de mécanorécepteur. Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles sont à l'origine de la tumeur de Merkel [5].

2- Jonction dermo-épidermique :

La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle font de la JDE une zone à part entière [9].

En microscopie optique, après fixation et coloration standard, la JDE n'est pas individualisée. Après colorations spéciales (PAS ou Giemsa lent, notamment), elle apparaît comme une ligne ondulée où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme, dite « crêtes épidermiques », et celles du derme dans l'épiderme, dites « papilles dermiques », dont l'ensemble forme le derme papillaire [9].

En microscopie électronique, la jonction dermo-épidermique comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la *lamina lucida*, claire aux électrons, et la *lamina densa*, dense aux électrons. En plus de cette ultrastructure de base, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente, au niveau des kératinocytes, des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome avec une plaque sur laquelle s'insèrent les tonofilaments, des filaments d'ancrage et des fibrilles d'ancrage insérées sur des plaques d'ancrage dermiques [9].

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait, au niveau de la JDE, des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'adhérence dermo-épidermique : l'antigène BP 230 (*bullous pemphigoid antigen 230 kDa*) et la plectine, au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosome, les laminines 5 et 6 au niveau des filaments d'ancrage et le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage [9].

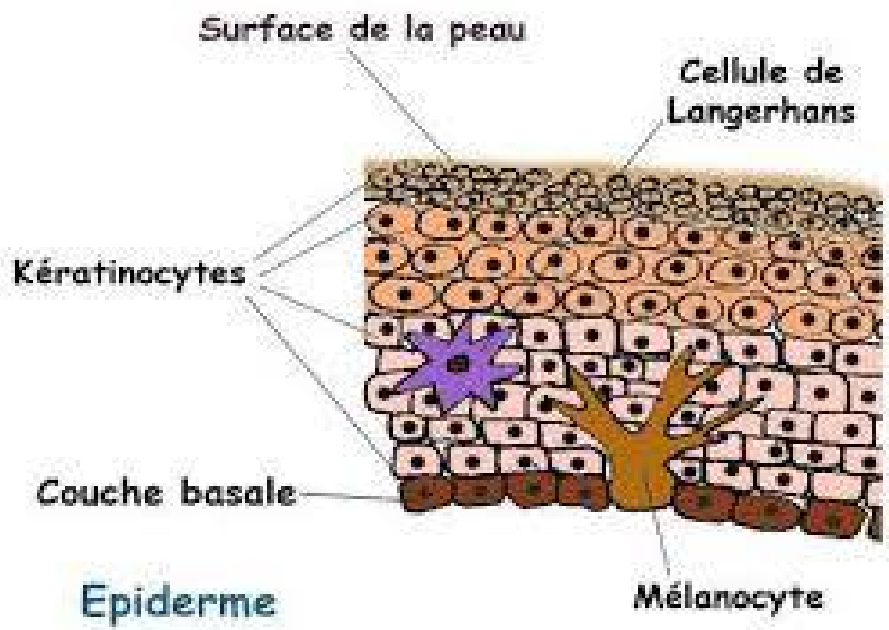


Figure 4: Cellules de l'épiderme [10].

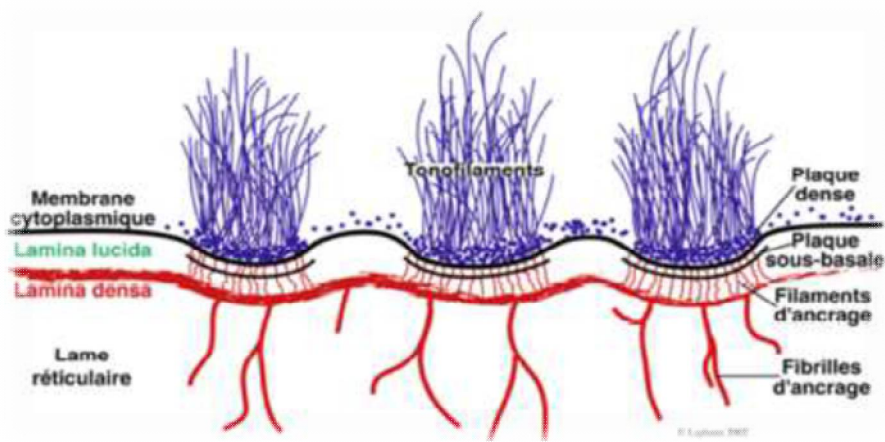


Figure 5: Structure de la jonction dermo-épidermique [11].

3-Derme et hypoderme:

Ils sont d'origine mésoblastique. Ils contiennent également des vaisseaux, les récepteurs et nerfs de la sensibilité, les terminaisons nerveuses destinées aux vaisseaux et aux annexes et, parfois, du tissu musculaire lisse (poils, aréoles mammaires, pénis, périnée, scrotum) ou strié squelettique (expansions des muscles peauciers du visage) [9].

3-1-Organisation architecturale:

Le derme comporte deux zones : l'une superficielle, entre les crêtes épidermiques, ou derme papillaire, formée de tissu conjonctif lâche, l'autre profonde, ou derme réticulaire, formée d'un tissu conjonctif dense. Il se poursuit en profondeur, sans limite franche, par l'hypoderme, constitué de lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires servant de passage aux vaisseaux et aux nerfs destinés au derme. L'hypoderme s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme [9].

Ces subdivisions du derme et de l'hypoderme sont sous-tendues par la vascularisation très systématisée de la peau [9].

3-2-Éléments constitutifs du tissu conjonctif:

Le tissu conjonctif du derme et de l'hypoderme contient, des cellules entourées d'une abondante matrice extracellulaire, elle-même constituée d'une substance fondamentale et de fibres élastiques, de collagène et de réticuline [9].

Les fibres élastiques sont visualisées, en microscopie optique et après coloration standard par l'orcéine, au niveau du derme réticulaire, des septa interlobulaires de l'hypoderme et autour des annexes, sous forme de faisceaux ondulés, parfois anastomosés, entre les fibres de collagène. Les fibres élastiques du derme papillaire, dites fibres oxytalanes, ne sont visibles qu'après coloration spéciale [9].

En microscopie électronique, Les fibres élastiques du derme réticulaire se présentent comme de vastes plages amorphes, claires aux électrons, constituées d'élastine, entourées d'un fin manchon de microfibrilles avec un diamètre de 12 nm, qui contiennent entre autres des fibrillines. Les fibres oxytalanés du derme papillaire sont exclusivement constituées de microfibrilles. Entre ces deux, les fibres d'élaunine constituent un plexus parallèle à la jonction dermo-épidermique. Ce sont des fibres élastiques immatures, moins larges, plus courtes et moins riches en plages d'élastine que les fibres du derme réticulaire [9].

Les fibres communément appelées fibres de collagène sont bien observées en microscopie optique après coloration standard par un trichrome .Elles apparaissent en trousseaux, d'une longueur indéfinie et d'un diamètre de 0,5 à 40 microns, les plus fins étant localisés au niveau du derme papillaire, et les plus épais au niveau du derme réticulaire. La microscopie électronique montre que ces fibres, d'un diamètre moyen de 50 nm, présentent toujours une striation transversale périodique de 67 nm. Les « fibres de collagène » du derme et de l'hypoderme, ainsi définies histologiquement, sont constituées de collagènes I (60 % à 80 %), III (15 % à 25 %) et V (2 % à 5 %) qui, dans la grande famille des collagènes, appartiennent au sous-groupe des collagènes fibrillaires à striation périodique [9].

Les fibres de réticuline sont visualisées en microscopie photonique, après imprégnation argentique, au niveau de la jonction dermo-épidermique et des lames basales des vaisseaux, des nerfs et des adipocytes, correspondent à des fibres isolées de collagène III (à striation périodique) [9].

Les cellules, plus nombreuses au niveau du derme papillaire que réticulaire, englobent des cellules mobiles et des cellules fixes. Les premières d'origine hématopoïétique, sont les mastocytes et les macrophages et, en faible proportion dans les conditions physiologiques, des plasmocytes, des lymphocytes et des granulocytes [9].Les secondes, sont les fibroblastes (CD34⁺) et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux.

La substance fondamentale est essentiellement constituée de mucopolysaccharides acides, en particulier d'acide hyaluronique, métachromatique au bleu de toluidine à pH acide [9].



Figure 6: Coupe histologique du derme humain en microscope optique [12].

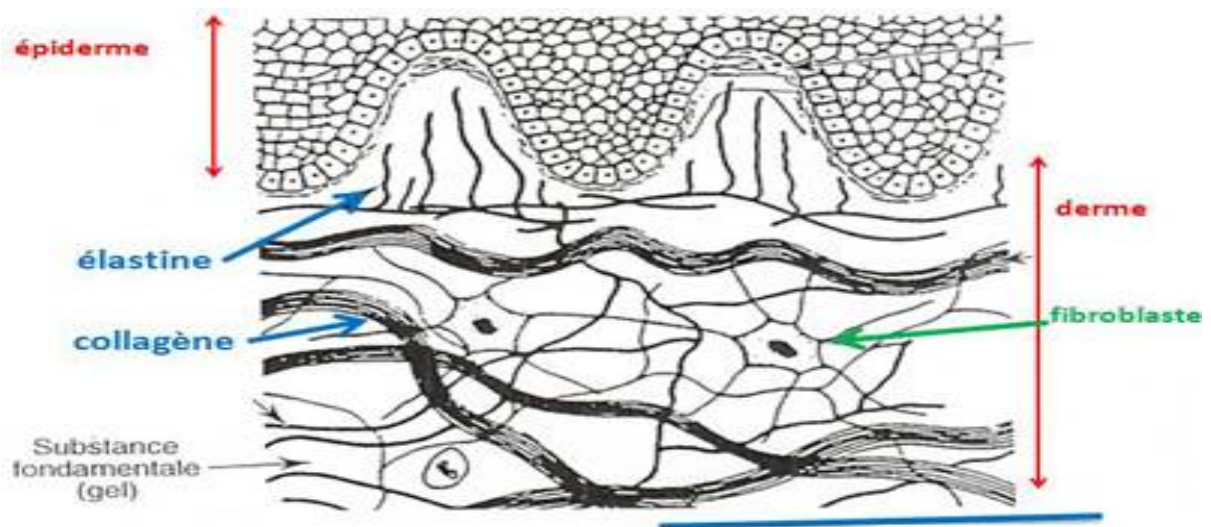


Figure 7: Coupe schématique du derme [12].

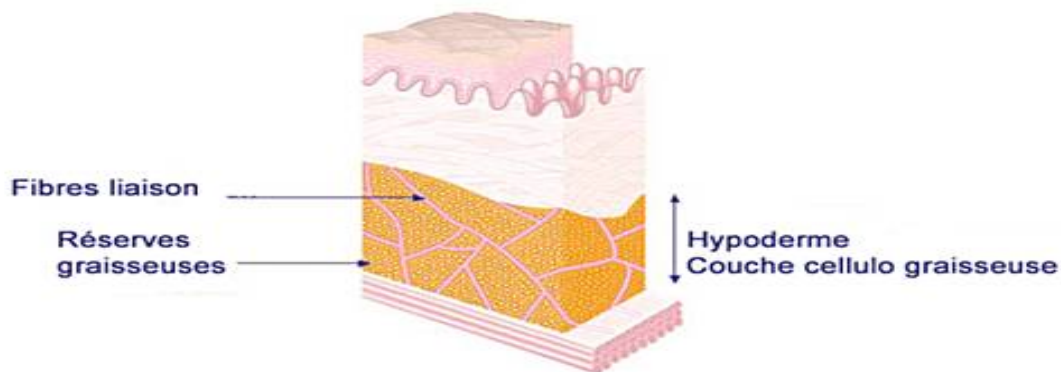


Figure 8: Coupe schématique montrant l'hypoderme [13].

4-Annexes:

4-1- Glandes sudoripares:

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples enroulées, excréant la sueur.

Elles sont constituées de deux parties :

- Partie sécrétrice (épithélium cubique simple) tapissée de cellules myo-épithéliales, siège dans le derme profond.
- canal excréteur (épithélium cubique bi-stratifié) chemine vers la surface de l'épiderme par un trajet spiralé.

Ces glandes reçoivent une innervation sympathique, segmentaire [14].

4-2- Glandes sébacées:

Ce sont des glandes exocrines, de formes alvéolaires simples avec un mode de sécrétion holocrine, elles sont annexées aux poils et secrètent le sébum.

Elles sont constituées de 2 parties :

-Leur partie sécrétrice est faite d'un ou de multiples alvéoles dilatés en sacs dont la paroi est constituée d'une couche de cellules cubiques. En dedans, se trouvent des cellules polyédriques, plus grandes, progressivement chargées de gouttelettes lipidiques et dont le noyau se pycnose et finit par disparaître. La cellule est entièrement éliminée avec son contenu.

-un canal excréteur unique, court et qui débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil [14].

4-3-Follicule pileux:

Les poils trouvent leur origine au niveau d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce dans le derme. Cette invagination épidermique, formant la gaine épithéliale du poil, se renfle à son extrémité profonde et forme un amas de cellules matricielles tapissant une papille de tissu conjonctif hautement vascularisé dépendant du derme. Ces cellules matricielles subissent des transformations et donnent naissance à des cellules épithéliales qui se kératinisent et dont la progression se fait vers la surface cutanée ; ainsi, la tige du poil se constitue dans l'axe de la gaine épithéliale ; la quantité et la qualité du pigment contenu dans ses cellules rendent compte de la couleur du poil. La gaine épithéliale est entourée par la gaine conjonctive « ou sac fibreux du poil » formée par le derme et renfermant des vaisseaux et des terminaisons nerveuses sensibles. Selon leur localisation, certains poils portent des noms différents : cheveux, barbe, moustache, sourcils, cils [14].

La coloration des poils et des cheveux résulte de l'incorporation de mélanosomes aux cellules épithéliales destinées à fabriquer la kératine des phanères. Elle s'explique à la fois par la quantité de mélanosomes présents et par la qualité du pigment (eumélanine noire ou phémélanine jaune orangée). En fait, il n'existe que trois couleurs des cheveux : noire, marron et jaune. Les poils et cheveux sont des formations complexes qui contiennent:

- Une zone visible à la surface du tégument: la tige qui s'enfonce dans le derme au niveau de la racine logée à l'intérieur du follicule pileux (épiderme invaginé). La base du follicule est renflée et constitue le bulbe pileux.

Les cellules mélanocytaires responsables de la coloration des poils se trouvent dans la partie profonde du follicule pileux. On a découvert qu'il existe un polymorphisme du récepteur de l' α -MSH. Chez les individus roux, le récepteur est tel que sous l'action de l' α -MSH il ne permet pas la synthèse d'eumélanine mais de phémélanine. Or, cette dernière ne résiste pas aux rayons ultra-violets (et de ce fait n'est pas un bon photoprotecteur). Sous leur action, elle se détruit et donne naissance à des radicaux libres qui vont produire des lésions cellulaires (expliquant la fréquence de survenue de cancers cutanés chez de tels individus surtout s'ils sont exposés de façon chronique au soleil) [14].

Au cours du vieillissement physiologique, les poils et les cheveux ont tendance à blanchir. Il n'y a pas d'explication univoque pour rendre compte de ce phénomène. Plusieurs hypothèses ont été proposées : une diminution du nombre des récepteurs de l'alpha-MSH pourrait rendre les poils moins sensibles à la stimulation de la mélanogénèse, une destruction des mélanocytes par un virus ou une susceptibilité génétique (par exemple : le produit du gène bcl-2 est indispensable pour la survie des mélanocytes) [14].

4-4- Muscle arrecteur du poil :

Le muscle arrecteur du poil est un petit muscle lisse à innervation sympathique segmentaire dont la contraction (sous l'effet du froid, de la peur, etc.) déclenche le redressement du poil (chair de poule) [14].

4-5- Ongles :

L'ongle est constitué de 2 parties :

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

La lunule est la partie blanchâtre du corps de l'ongle (ou limbe) située au voisinage de la racine. La peau qui recouvre la racine de l'ongle est appelée bourrelet unguéal et son extrémité libre très kératinisée, éponychium ou cuticule. La région située sous le bord libre de l'ongle est l'hyponychium. Constitué essentiellement de kératine, l'ongle comporte aussi des mélanocytes sur toute la hauteur de l'épithélium. Les cellules de Langerhans sont également présentes. L'ongle contient du soufre, du calcium, de l'eau. Le temps de pousse d'un ongle est variable, en moyenne 3 à 4 millimètres par mois au niveau des ongles de la main [5].

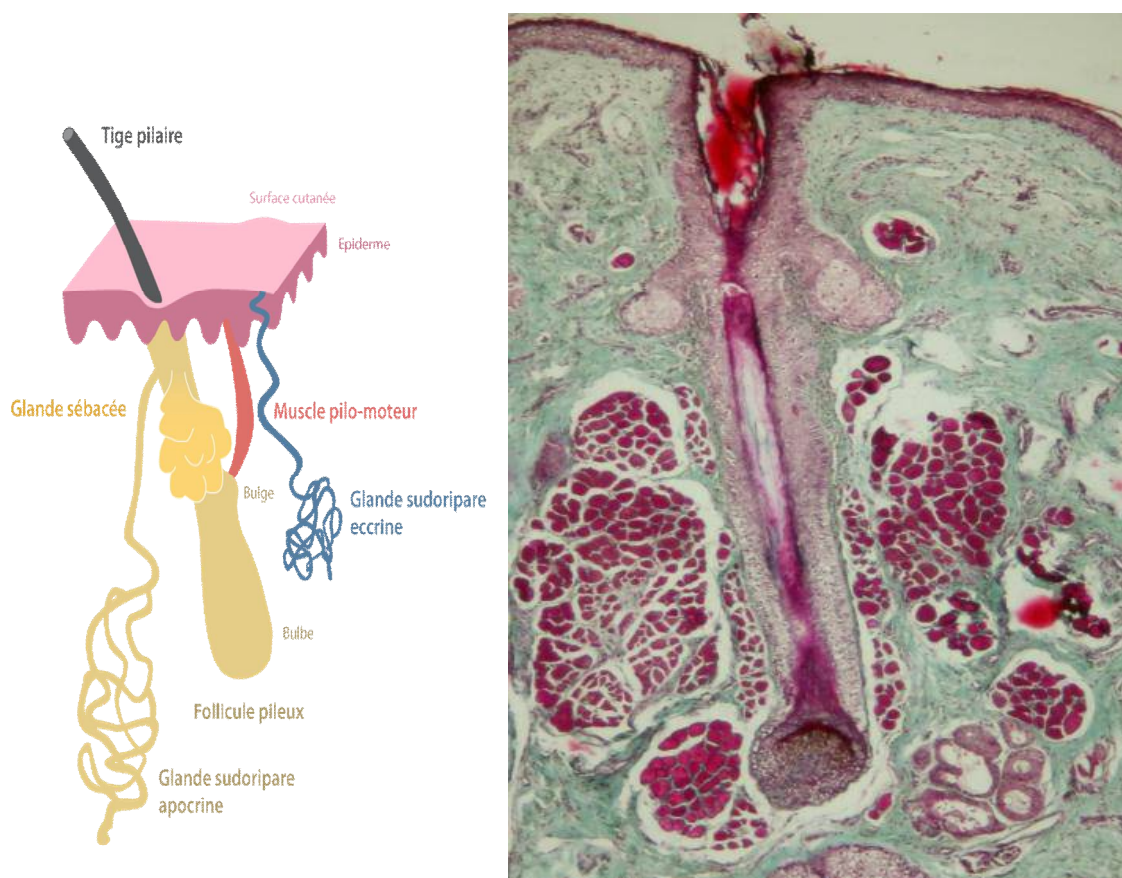


Figure 9: Coupe histologique et schéma montrant les annexes cutanées [15,16].

5-Vascularisation:

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par inhibition des réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen, puis de petit calibre, de capillaires et de veinules [1].

5-1- Réseau artériel:

À la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. Ce premier réseau donne des branches perpendiculaires qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à irriguer les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux. Ces branches se chevauchent à la partie profonde du derme réticulaire pour donner un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ceci, partent perpendiculairement des artérioles abandonnant des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire. De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques [1].

5-2- Réseaux veineux et lymphatiques:

Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux [1].

5-3-Anastomoses artério-veineuses:

Des anastomoses artérioveineuses avec ou sans glomus se forment au niveau du lit des ongles et des régions palmoplantaires (mains, doigts, pieds et orteils). Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation [1].

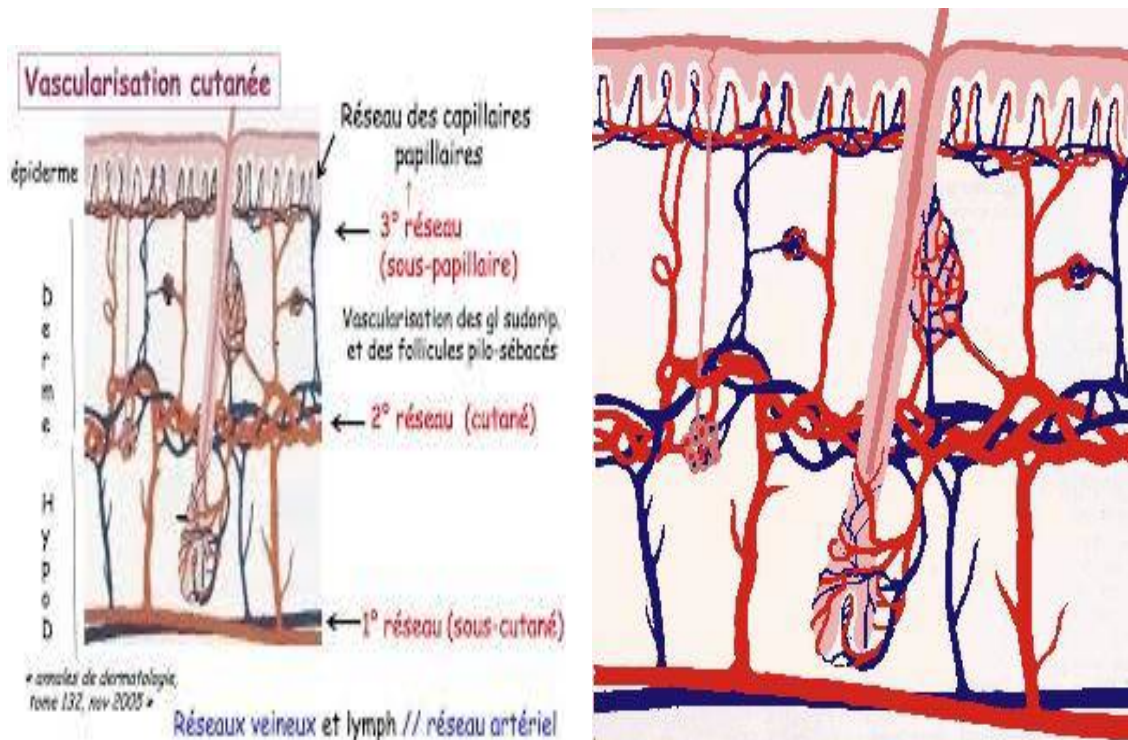


Figure 10: Vascularisation de la peau [16].

6- Innervation:

En plus des éléments constitutifs habituels des tissus conjonctifs, le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs :

- ✓ d'une part, les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome, amyéliniques, destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques.
- ✓ d'autre part, les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques :
 - terminaisons nerveuses libres,
 - terminaisons nerveuses des complexes de Merkel,
 - terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini [1].

Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibre de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme [1].

6-1-Terminaisons nerveuses libres:

Les terminaisons libres sont abondantes dans certaines régions de la peau. Leur structure est simple. Les fibres nerveuses, nées du plexus sous-épidermique, perdent leurs cellules de Schwann et pénètrent dans l'épiderme, la "membrane basale" entourant la cellule de Schwann fusionnant avec la "membrane basale" de l'épiderme. Le cytoplasme de ces neurites terminaux contient des neurofilaments, d'abondantes mitochondries et souvent des vésicules ou des granules de différentes sortes. Après avoir traversé la couche basale et la couche spinieuse, les terminaisons libres s'épuisent dans la couche granuleuse [1].

Les terminaisons libres comprennent 3 types de récepteurs :

- Les mécanorécepteurs C sont situés dans la peau avec les poils et caractérisés par une adaptation lente; à champ de réception difficile à définir précisément ; leur fibre nerveuse afférente est amyélinique et ce sont des récepteurs à la pression peu sensibles à l'étirement.
- Les thermorécepteurs (chaud et froid) sont répartis sur toute la peau avec par exemple sur la main une densité de 1 à 5/cm² pour le chaud et 0,4/cm² pour le froid. Leur fibre nerveuse afférente est de type III pour le chaud et IV pour le froid,
- Les nocirécepteurs ou récepteurs à la douleur sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 43° ou inférieures à 20°, aux algogènes (bradykinine). Les fibres nerveuses afférentes sont de type III (surtout pour la piqûre) ou de type IV (pour la température et la bradykinine) [1].

6-2-Formations corpusculaires non encapsulés:

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

- ✓ Les complexes de Merkel comprennent les cellules de Merkel de la couche basale de l'épiderme et de la gaine épithéliale externe du poil et les fibres nerveuses qui sont à leur contact ; ce sont des récepteurs sensibles à la pression.
- ✓ Les disques de Pinkus sont de petites élevures épidermiques de 0,3 à 0,5 mm de diamètre, visibles à la loupe, caractérisées morphologiquement par un épiderme très épaissi, une jonction dermo-épidermique très contournée, la présence de très nombreux corpuscules de Merkel dans la couche basale de l'épiderme et d'abondants vaisseaux sanguins dans le derme sous-jacent [1].

6-3- Formations corpusculaires encapsulés:

- Corpuscules de Meissner :

Ils siègent au niveau des papilles dermiques, en peau épaisse sans poil. Il s'agit de corpuscules ovalaires, encapsulés, formés de cellules aplaties, empilées les unes sur les autres. Entre ces cellules, chemine une ramification nerveuse myélinique qui adopte un trajet hélicoïdal. Ce sont des mécanorécepteurs impliqués dans le toucher, à adaptation moyennement rapide, à champ de réceptions petit et à bords nets, à fibres nerveuses afférentes de type II [1].

- Corpuscules de Vater-Pacini et corpuscules de Krause :

Ils sont situés dans le derme de la peau épaisse glabre et en peau fine. Ils sont entourés d'une capsule et constitués de cellules très aplaties et moulées les unes sur les autres de façon concentrique, en bulbe d'oignon autour d'une masse centrale qui contient le neurite terminal. Ce sont des mécanorécepteurs impliqués dans la perception des vibrations, à adaptation très rapide, à champ de réception grand et à bords flous, à fibres nerveuses afférentes de type II. Les corpuscules de Krause peuvent être considérés comme des petits récepteurs de Pacini [1].

- Corpuscules de Ruffini :

Ils sont situés dans le derme de la peau épaisse glabre et de la peau fine avec poils. Ce sont des corpuscules encapsulés englobant de très nombreuses fibres de collagène, impliquées dans la perception de la pression et de l'étirement, à champ de réception grand, à bords flous et fibre nerveuse afférente de type II [1].

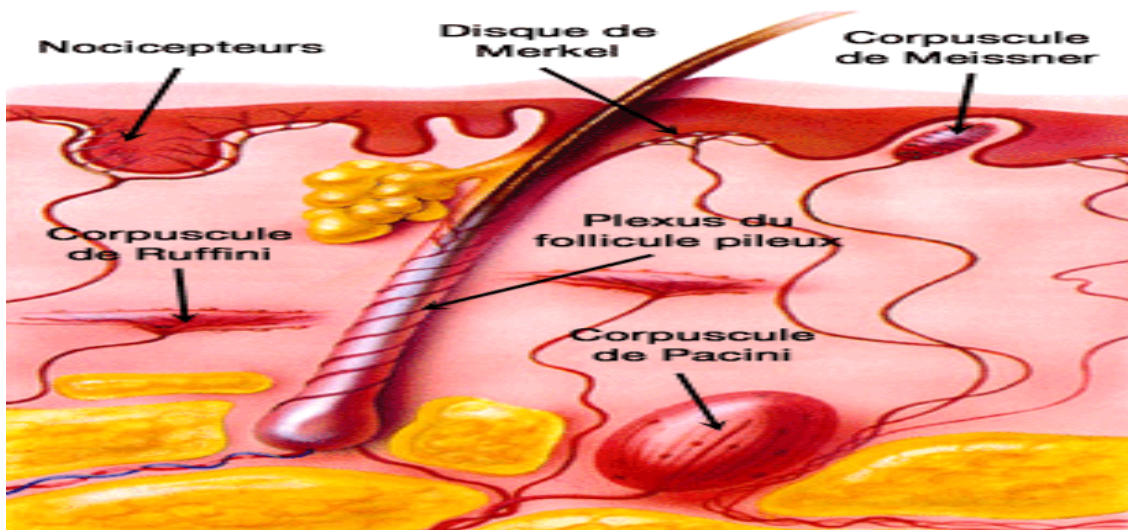


Figure 11: coupe schématique montrant l'Innervation de la peau [17].

7- Fonctions de la peau :

Elles sont multiples, souvent méconnues. Toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs fonctions. Leur connaissance est donc indispensable avant tout geste esthétique [5].

- Maintien de la température corporelle :

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit [5].

- Barrière de protection du milieu extérieur :

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes. Elle évite également les pertes de fluide corporel et représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur [5].

La peau permet la protection de l'organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV, et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons. La peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Par contre, certains champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes [5].

Enfin, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation [5].

- Organe sensoriel :

Des terminaisons nerveuses contenues dans la peau et notamment le bout des doigts permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet ainsi à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur [5].

- Organe immunitaire :

Les cellules de Langerhans de la peau sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T. Après avoir capturé des antigènes, les cellules de Langerhans se déplacent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les

antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée [5].

- Organes de vascularisation :

Les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang total chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. Au maximum, cette vasoconstriction peut aboutir à un tableau équivalent au phénomène de Raynaud. Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation. Curieusement, alors que les UV stimulent l'angiogenèse, le vieillissement, y compris photo-induit, s'accompagne d'une diminution des vaisseaux [5].

- Organes de synthèse :

Organes de synthèse de substances essentielles à notre organisme Les kératinocytes soumis aux UV participent à la synthèse de la vitamine D [5].

- Organes modulant « la thymique » :

Les kératinocytes produisent des endorphines sous l'action des UV qui interviennent dans la régulation de la thymique de l'individu (syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver).

- Organe de la relation sociale et de la communication :

La peau grâce à sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. Par exemple, érythème brutal qui reflète un embarras. Toute modification de ces messages sociaux a des répercussions sur l'individu et la reconnaissance de lui-même [5].



Papillomavirus HUMAIN



II- Papillomavirus HUMAIN:

1- Historique:

Les verrues localisées au niveau de la sphère génitale ont fréquemment été décrites par les médecins romains et grecs dès 500 ans avant JC et ont été dénommées ficus et thymion en raison de leur apparence. A.C. Celsius, dans son ouvrage *De Arte Medica* datant de 25 ans avant JC, décrit différents types de verrues génitales : acrochordon, thymion et myrcémie, et observe la transmission sexuelle de ces verrues [18]. Du XIe au XIXe siècle, nombreuses sont les descriptions mentionnant l'existence de condylomes et de leur caractère transmissible. Ce n'est qu'à partir du XIXe siècle que l'origine virale des verrues a été suspectée. G. Ciuffo (1907), démontra la nature virale des lésions verruqueuses humaines, après s'être inoculé un broyât acellulaire de verrues vulgaires filtré sur la porcelaine [18].

En 1933, R. Shope décrit la papillomatose du lapin sauvage. En 1934 Peyton Rous et J. W. Beard, démontrent que les papillomes cutanés chez le lapin peuvent évoluer vers un carcinome après une longue période de latence [20]. Strauss et al. (1950) confirment les travaux de Ciuffo et Shope ; ils observent en microscopie électronique des particules semblables à des virus dans des papillomes cutanés [21]. Des infections à *papillomavirus* ont été retrouvées chez des oiseaux, des tortues ainsi que chez de nombreuses espèces de mammifères.

Les *papillomavirus* ont été mis en évidence par des approches moléculaires au milieu des années 1970 par le Professeur allemand Zur Hausen [22]. Cette découverte, et l'ensemble de ses travaux menés ensuite sur les cancers associés aux *HPV*, lui a valu le prix Nobel de Physiologie-Médecine en 2008.

Dans les années 1980, l'attention s'est portée progressivement vers ce nouveau candidat, l'*HPV*, avec de solides preuves issues de la biologie moléculaire impliquant certains types du virus comme agents responsables de la transformation cellulaire [23]. Les nombreux travaux qui ont suivi ont montré la diversité des *HPV* [24].

En 1995, l'IARC (International Agency for Research on Cancer) classe les *HPV* 16 et 18 comme agents carcinogènes chez les humains [25]. Facteur étiologique des cancers du col de l'utérus, les *HPV* à haut risque oncogène se sont également avérés associés avec d'autres cancers, du tractus ano-génital, du vagin, de vulve, du pénis, du canal anal, leur rôle est suggéré dans des cancers situés au niveau d'autres sites anatomiques, comme la tête et le cou, les voies aérodigestives supérieures, et la peau [26].

2- Phylogénie:

Les *papillomavirus* étaient, avec les *polyomavirus*, regroupés dans la famille des *Papovaviridae* en raison de caractéristiques qui leur étaient communes. Hormis une capsid non enveloppée et un génome circulaire d'ADN double brin, les caractéristiques de ces 2 types de virus sont fondamentalement différentes et leur étude approfondie a mené à la scission des *Papovaviridae*. Il a donc été convenu par le Comité international de taxonomie des virus qu'il en résulterait deux familles distinctes, les *Papillomaviridae* et les *Polyomaviridae*[27].

Les *papillomavirus* appartiennent à la grande famille des *Papillomaviridae* et le terme de *papillomavirus* est formé du mot latin *papilla* signifiant bouton et du suffixe *oma* désignant un caractère tumoral [28].

Les *papillomavirus* sont des virus très anciens qui ont évolué parallèlement avec leurs hôtes, ce qui explique leur spécificité d'espèce. Ils sont d'ailleurs identifiés par leur hôte naturel : *HPV* (humain), *BPV* (bovin) ou encore *DPV* (Deer, cervidés) [27]. À ces jours, plus de 150 types de *papillomavirus humains* et plus de 60 *papillomavirus animaux* ont été entièrement séquencés [28].

3-Structure virale:

Les *papillomavirus* sont des virus nus de petite taille (52 à 55 nm de diamètre) très résistants dans le milieu extérieur et non détruits par le froid, la dessiccation, les détergents, ayant une capsidie à symétrie icosaédrique constituée de 72 capsomères [29].

3-1-Capsidie :

La capsidie des *HPV* à symétrie icosaédrique est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 (protéine mineure) par virion. Elle comporte 72 capsomères, chacun étant formé de 5 protéines L1 et d'une molécule L2 [30].

La protéine L1 est capable à elle seule de s'auto-assembler pour constituer une capsidie synthétique identique à la capsidie naturelle du virus nommée pseudo-particule virale. L'assemblage des capsomères se fait grâce à des liaisons ioniques mais aussi par des ponts bisulfures intermoléculaires entre les extrémités C-terminales des protéines L1 entre deux capsomères opposés. La protéine de capsidie L2 joue un rôle secondaire dans l'assemblage du virion. Elle a, plutôt, un rôle facilitant l'infection de la cellule hôte [30].

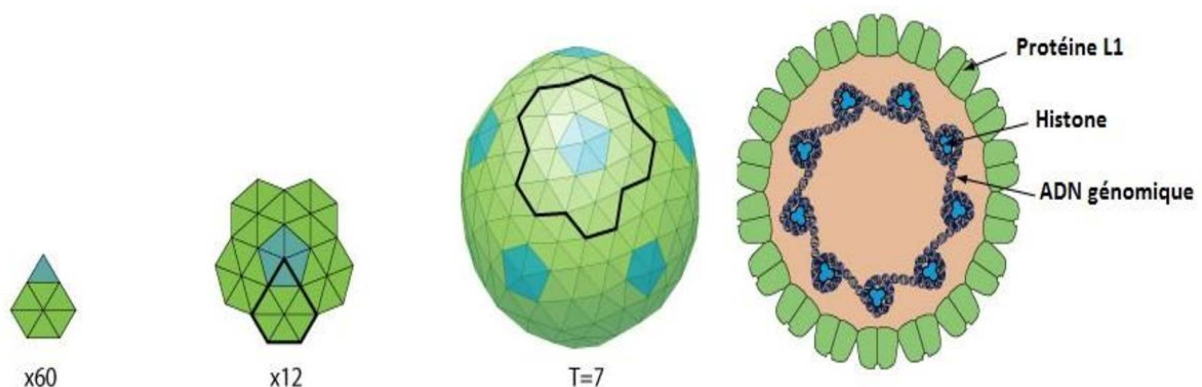


Figure 12: Structure de la capsidie des *papillomavirus* [31].

3-2- Organisation génomique :

Le génome des *HPV* est une molécule d'ADN bicaténaire, circulaire d'environ 8000 paires de bases dont un seul brin est codant. Ce dernier comporte trois régions : deux régions codantes (E et L) et une région non codante de régulation LCR (Long Control Region) [32].

- Région précoces « Early » ou E :

Cette région comprend plusieurs cadres ouverts de lecture, E1, E2, E4, E5, E6 et E7 codant des protéines non structurales dont les rôles sont indiqués dans le tableau 1 [33].

Tableau I: Fonction des protéines virales des *HPV* [33].

Protéine :	Fonction :
E1	Réplication virale et contrôle de la transcription des gènes.
E2	Réplication virale, contrôle de la transcription des gènes E6 et E7, elle joue un rôle essentiel dans la séparation des génomes viraux au cours de la division cellulaire.
E4	Interaction avec le cyto-squelette.
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire.
E6/E7	Prolifération, immortalisation, transformation des cellules infectées et se sont des oncogènes viraux.

- Région tardive « Late » ou L :

Cette région code les protéines structurales de capsid : la protéine majeure (L1) et la protéine mineure (L2). Ces protéines forment la capsid virale et facilitent l'empaquetage du génome viral, sa maturation [33] ainsi que l'infection de la cellule hôte.

- Région non codante ou upstream regulatory region (URR) ou long control region (LCR) :

C'est une région de 400 à 1000 pb, le LCR ne code pour aucune protéine mais il contient de nombreux éléments de régulation de l'expression des gènes viraux. Au niveau du LCR se situe l'origine de la réplication virale (ORI) ainsi que des promoteurs et des activateurs de la transcription des gènes viraux, ainsi que des sites de liaison pour les protéines E1 et E2 [34].

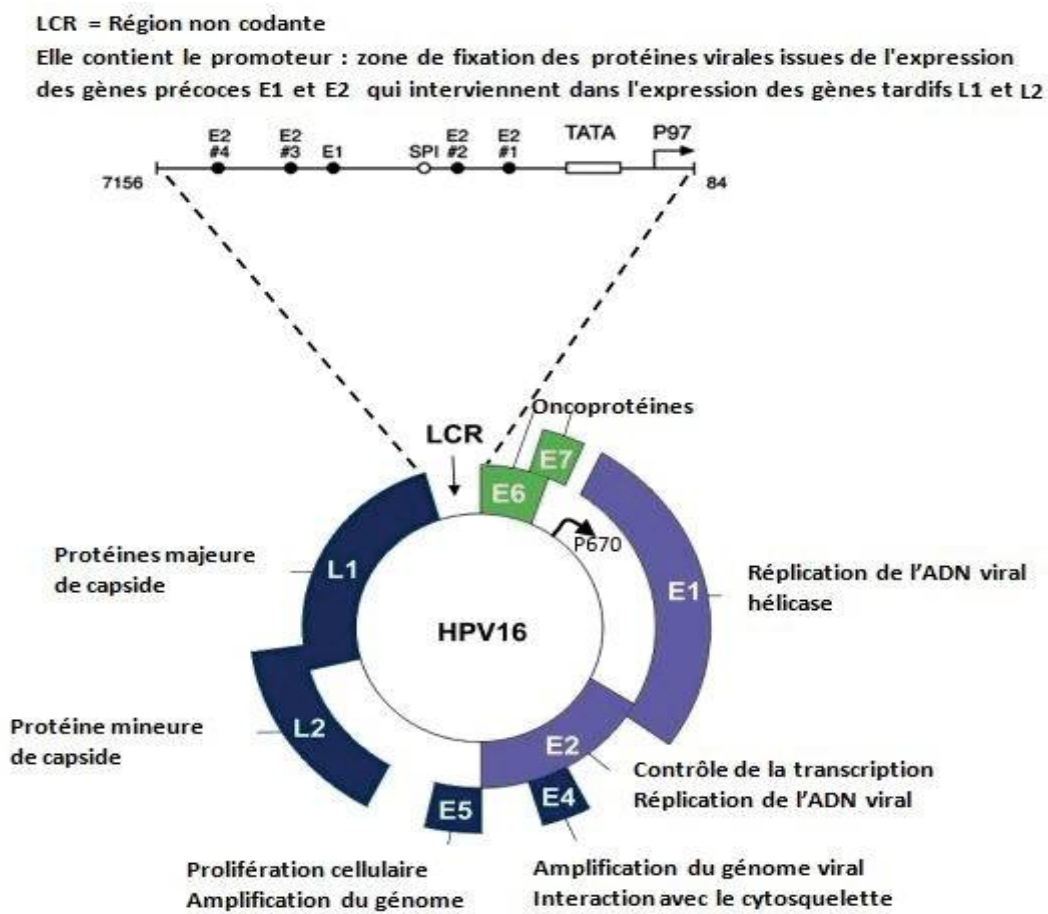


Figure 13: Présentation schématique du génome circulaire d'HPV 16 [35].

4-Classification virale:

La famille des *Papillomaviridae* comporte de très nombreux virus infectant diverses espèces de mammifères et d'oiseaux. Ce sont les virus humains qui ont été étudiés de la manière la plus extensive et une centaine de types d'*HPV* ont été actuellement identifiés par séquençage complet de leur génome. Cependant, sur la base des nombreuses séquences subgénomiques disponibles dans les bases de données, on estime que le nombre réel de types d'*HPV* est beaucoup plus élevé [36].

En fonction des homologies de séquence et des analyses phylogénétiques, les *papillomavirus* sont subdivisés en genres, familles et types. Au sein des différents types de *papillomavirus*, on peut identifier des sous-types et des variants [36].

La diversité génétique des *HPV* s'accompagne d'une diversité biologique qui s'exprime notamment dans le tropisme des virus ou dans leur pouvoir oncogène [36].

En ce qui concerne le tropisme, on distingue les *HPV* qui ont un tropisme cutané et ceux qui ont un tropisme muqueux. Les *HPV* à tropisme muqueux se localisent essentiellement au niveau des muqueuses ano-génitales, certains d'entre eux peuvent être également retrouvés au niveau de la sphère oro-pharyngée [36].

Le pouvoir oncogène des *HPV* concerne essentiellement les *HPV* à tropisme muqueux et on distingue les *HPV* dits à haut risque (HR-*HPV*) qui sont les *HPV* que l'on peut retrouver dans des lésions de haut grade ou des carcinomes invasifs et les *HPV* dits à bas risque (LR-*HPV*) qui ne présentent pas un risque d'évolution maligne [36].

3-1-Basée sur la séquence génomique:

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capsid, qui sert de base à la classification des *papillomavirus*. Pour qu'un nouveau type d'*HPV* soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10 % avec la séquence L1 du

type connu le plus proche génétiquement. Une différence de 2 à 10 % définit l'appartenance à un sous-type et une différence de moins de 2 % définit un variant. Ainsi les virus initialement dénommés *HPV 46*, *HPV 55* et *HPV 64* sont maintenant considérés comme les sous-types respectifs de *HPV 20*, *HPV 44* et *HPV 34*, en raison d'homologies supérieures à 90 % [37].

Les différents types de *papillomavirus* sont regroupés en espèces qui sont désignées par un numéro d'espèce. Une espèce regroupe les types présentant une homologie de séquence L1 supérieure à 70 % [37].

Les différentes espèces sont regroupées en genres. L'appartenance à un même genre est définie par une homologie de séquence L1 supérieure à 60 %. Les *HPV* se répartissent dans les genres *α-papillomavirus*, *β-papillomavirus*, *γ-papillomavirus*, *μ-papillomavirus* et *nu-papillomavirus*. La classification des *HPV* est présentée dans le tableau II [37].

3-2-Basée sur le tropisme:

On distingue habituellement les types *HPV* à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'*HPV* n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses (tableau III). Les *HPV* à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*, alors que les *HPV* à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* [38].

Bien qu'une quarantaine de types d'*HPV* cutanés aient été identifiés par séquençage complet, le nombre de séquences subgénomiques ayant moins de 90 % d'homologies avec des types connus indique qu'il y a plus de 130 types putatifs et donc au total environ 170 types d'*HPV* cutanés [38].

3-3-Basée sur le potentiel oncogène :

Le tableau IV présente la répartition des principaux types d'*HPV* en fonction de leur potentiel oncogène. Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les *HPV* à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à *HPV*.

En ce qui concerne les *HPV* à tropisme cutané, il n'y a pas actuellement de classification en virus à bas risque ou haut risque, bien que certains types d'*HPV* cutanés soient indiscutablement associés au développement de carcinomes cutanés [39, 40].

Tableau II: Classification des HPV selon la séquence génomique [37].

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Alpha-papillomavirus	1	HPV 32	HPV 42	Bas risque, lésions orales ou génitales
	2	HPV 10	HPV 3, 28, 29, 78, 94	Bas risque, lésions cutanées, parfois muqueuses
	3	HPV 61	HPV 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89	Bas risque, lésions muqueuses
	4	HPV 2	HPV 27, 57	Verrues vulgaires
	5	HPV 26	HPV 51, 69, 82	Haut risque, lésions muqueuses
	6	HPV 53	HPV 30, 56, 66	Haut risque, lésions muqueuses
	7	HPV 18	HPV 39, 45, 59, 68, 70, 85	Haut risque, lésions muqueuses
	8	HPV 7	HPV 40, 43, 91	Bas risque lésions cutanées et muqueuses
	9	HPV 16	HPV 31, 33, 35, 52, 58, 67	Haut risque, lésions muqueuses
	10	HPV 6	HPV 11, 13, 44, 74	Bas risque, condylo-mes acuminés, papillomatose laryngée
	11	HPV 34	HPV 73	Haut risque, lésions muqueuses
	12	RhPV 1		Papillomavirus singe Rhésus
	13	HPV 54		Bas risque, lésions muqueuses
	14	HPV 90		Bas risque, lésions muqueuses
	15	HPV 71		Bas risque, lésions muqueuses
Beta-papillomavirus	1	HPV 5	HPV 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	2	HPV 9	HPV 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	3	HPV 49	HPV 75, 76	Lésions cutanées bénignes
	4	HPV 92		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
	5	HPV 96		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
Gamma-papillomavirus	1	HPV 4	HPV 65, 95	Lésions cutanées
	2	HPV 48		Lésions cutanées
	3	HPV 50		Lésions cutanées
	4	HPV 60		Lésions cutanées
	5	HPV 88		Lésions cutanées
Mu-papillomavirus	1	HPV 1		Verrues vulgaires, plantaires
	2	HPV 63		Verrues vulgaires, plantaires
Nu-papillomavirus	1	HPV 41		Lésions cutanées, retrouvé dans carcinomes cutanés

Tableau III: Distribution des types d'HPV selon leur tropisme [38].

Tropisme :	Type:
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Tableau IV: Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène [39, 40].

Classification:	Type:
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
Les HPV ano-génitaux non représentés dans le tableau sont considérés à risque indéterminé.	

5-Cycle de réplication :

Le cycle viral des *papillomavirus* ne peut se produire que dans les cellules des épithéliums stratifiés de l'épiderme ou des muqueuses [33].

L'ensemble des événements du cycle viral des *papillomavirus* peut se présenter comme suit (figure14):

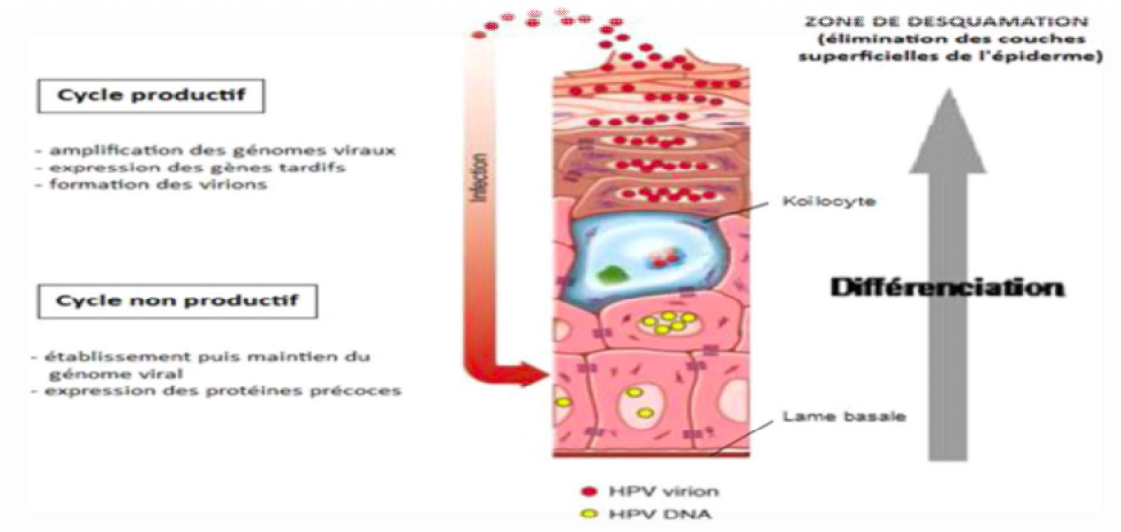


Figure 14: Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien [35].

- Attachement :

À travers d'une microlésion, les particules virales infectieuses atteignent les cellules souches des couches basales de l'épithélium stratifié qui sont les seules capables de proliférer. Récemment, il a été proposé qu'une discrète population de cellules cuboïdes présentes au niveau de la zone de transformation du col de l'utérus soit les cellules cibles des *HPV* à l'origine du développement de lésions précancéreuses et de cancers [41].

L'adsorption des virus sur la membrane cellulaire se fait grâce à des interactions entre la protéine L1 de la capsid virale et son récepteur membranaire le syndecan-1, un membre de la famille des héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG) ainsi qu'entre la protéine L2 et l'intégrine alpha 6 qui joue le rôle de corécepteur. Par ailleurs, les virions d'*HPV* 11 ont montré une grande affinité pour la laminine 5 [41].

- Internalisation :

L'entrée du virus se fait par endocytose par des récepteurs à clathrine ou Calvéoline [42]. Bien que les récepteurs utilisés pour permettre l'entrée peuvent varier selon les types d'*HPV* [42], la majorité des génotypes utilisent une endocytose médiée par la clathrine (cas des *HPV* 16 et 58) [43]; ou la voie des cavéoles (cas de l'*HPV* 31) [44].

- Décapsidation et Translocation :

Une fois internalisés, les virus quittent les vésicules d'endocytose, leur décapsidation ayant lieu par rupture des ponts disulfures intra-capsomériques grâce au milieu réducteur intracellulaire. Les virions migrent par la suite au niveau du noyau grâce au réseau de microtubule et la complexe protéine L2-ADN viral assure l'entrée correcte du génome viral au niveau nucléaire [45].

- Maintien du génome :

A partir de ce stade, le cycle viral suit la différenciation des cellules épithéliales [33]. Au cours de la phase de maintien du génome, seules les protéines précoces sont exprimées et permettent la réplication de l'ADN viral dans les cellules basales. Le génome viral est ainsi maintenu présent à un taux faible d'environ 200 copies par cellule sous forme d'épisomes, grâce aux protéines précoces E1 et E2 [46]. Les cellules filles migrent ensuite vers la couche supra-basale et amorcent le programme de différenciation. A ce stade, le cycle est dit non productif [47].

- Prolifération cellulaire :

Les kératinocytes non infectés par les *HPV* ne sont plus en cycle après avoir quitté la couche basale, alors que les cellules infectées entrent à nouveau en cycle pour permettre la poursuite de la réplication de l'ADN viral [47]. Ce phénomène est dû à la protéine E7 qui lie et inactive les protéines de la famille du rétinoblastome Rb : p105Rb, p107 et p130. Il s'en suit une libération des facteurs de transcription E2F (initialement séquestrés par pRb) qui activent alors l'expression des protéines stimulant l'entrée de la cellule en phase S du cycle cellulaire dans les couches supra-basales de l'épithélium. Ce phénomène favorise aussi l'amplification du génome viral [48].

- Amplification du génome :

Après une phase de prolifération, les cellules infectées migrent vers les couches supérieures de l'épithélium et poursuivent leur différenciation. Les changements d'environnement de la cellule et les signaux de différenciation provoquent l'activation du promoteur tardif dépendant de la différenciation cellulaire (P760 pour *HPV* 16 et P742 pour *HPV* 31). Ce promoteur contrôle l'expression des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral : E1, E2, E4 et E5 [49] et permet l'expression des protéines de capsid L1 et L2 [47].

- Assemblage, encapsidation et libération des virions :

Dans les couches superficielles les plus différenciées, les protéines L1 et L2 vont empaqueter l'ADN viral. Les *HPV* n'étant pas des virus lytiques, ils profitent de la desquamation naturelle des cellules épithéliales pour être libérés dans le milieu extérieur. A ce moment, le cycle est qualifié de cycle productif [50].

- Intégration et carcinogénèse :

L'un des évènements majeurs conduisant au développement tumoral est l'intégration du génome viral au sein du chromosome de la cellule hôte. Dans les

cellules infectées, le génome viral peut être retrouvé soit sous forme épisomale, soit sous forme intégrée [50]. L'intégration du génome viral se fait généralement au niveau des régions E1 et/ou E2 en aval d'E6 et E7 et conduit à une linéarisation du génome. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2 induit une perte du contrôle négatif que cette protéine exerce sur le promoteur précoce. Les onco-protéines E6 et E7 voient alors leur expression et leur stabilité augmentées. Les sites d'intégration sont distribués au hasard dans le génome de la cellule hôte, avec, malgré tout, une certaine préférence pour des régions dites fragiles, tel que par exemple à proximité du locus du proto-oncogène C-MYC [50].

L'intégration du génome viral favorise donc la surexpression des onco-protéines précoces. Ces dernières, notamment E6, E7 agissent en coopération et sont responsables de la dérégulation du cycle cellulaire, de l'immortalisation des cellules infectées, de l'instabilité génomique et de l'invasion tumorale [50].

Les onco-protéines E6 et E7, sont des protéines multifonctionnelles majeures des *HPV* à haut risque, elles induisent de nombreux changements au sein de la cellule hôte, qui possède des protéines suppresseur de la tumeur, la pRb avec une capacité de réguler la transition de la phase G1/S et la progression des cycles cellulaires en modulant l'activité de facteur de transcription E2F et en inhibant la P53 qui empêche la prolifération des cellules susceptibles de devenir cancéreuses. La P53 entraîne l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en G1 et la mort des cellules par apoptose quand elle est active [50].

La E7 interagit avec pRb sous forme hypophosphorylée et empêche la liaison à E2F. Cette dernière est activée de manière constitutive et le cycle cellulaire n'est plus soumis à un contrôle. L'E6 quant à elle se lie à la P53 par l'intermédiaire d'un complexe E6-AP (E6 associated protein) et induit une ubiquitination et dégradation protéosomale de P53. E6 active aussi l'expression de hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase), la sous unité catalytique de la télomérase et conduit à l'immortalisation de cellules, étape clé de développement de tumeur [50].

6-Réservoir :

Les humains sont le seul réservoir des *HPVs*.

Le réservoir des *HPVs* 6 et 11 est représenté par la Muqueuse ano-génitale et laryngée [51, 52]. Les condylomes représentent la principale source de virus, les lésions jeunes auraient une contagiosité plus importante, cette dernière diminuant au fil du temps. Le sperme et la muqueuse urétrale constituent également un réservoir de virus.

Tableau V: Classification des papillomes viraux humains (HPV) selon leurs réservoirs [51, 52].

Sous-famille	Types d'HPV	Localisation	Lésions associées
Sous-famille B	2	Mains, pieds	Verrue en mosaïque
	2	Face, cou, tête	Papillomes filiformes, multidigitées
	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
	48	Cutanée	Verrues multiples, carcinomes cutanés
	57, 60	Cutanée	Kyste épidermoïde plantaire ou palmaire
Sous-famille A	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
	16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 43-45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 79-82, 84-87,	Muqueuses anogénitales	Hyperplasie épithéliale focale maladie de Heck
	30, 57	Muqueuse orale	Condylomes, CIN, VaIN, VulN, PIN carcinome du col, Maladie de Bowen, papulomatose Bowenoid (HPV: 16, 18)
	73, 83 ...	Muqueuses génitales	Cancer laryngé
			?
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 intrapéniennne.
Zone grisée : HPV cutanés ; zone blanche : HPV muqueux.

7-Transmission:

- Transmission verticale:
- ✓ Transmission sexuelle:

Le condylome acuminés se transmet principalement par contact génital, généralement par le biais des rapports sexuels, mais aussi par d'autres contacts intimes, génito-génital, ano-génital ou oro-génital. La période d'incubation des condylomes acuminés est en moyenne de 3 mois (3 semaines à 8 mois) [53].

Le nombre de partenaires sexuels semble être le prédicteur le plus cohérent de l'infection, même si les personnes n'ayant eu qu'un partenaire sexuel sont tout de même à risque d'infection. En effet, une étude aux États-Unis a révélé que la prévalence du *HPV* chez les femmes âgées de 18 à 25 ans était de 14,3% pour celles qui n'avaient eu qu'un partenaire sexuel, de 22,3% pour celles qui ont eu deux partenaires sexuels et de 31,5% pour celles qui ont eu au moins trois partenaires sexuels. D'après Monsonogo et son équipe, avoir plus de deux partenaires sexuels dans les 12 derniers mois augmente le risque par quatre comparé à un partenaire sexuel [53].

La transmission sexuelle du *HPV* semble s'effectuer plus fréquemment des femmes aux hommes que l'inverse [53].

Si un condylome acuminé est détecté dans l'enfance, la possibilité d'un abus sexuel doit être exclue.

- ✓ Transmission orale:

Au niveau de la muqueuse buccale et de l'oropharynx, il y a différentes manières d'acquérir un *HPV* telles que les contacts bucco-génitaux, les baisers ou l'auto-inoculation [53].

✓ Transmission par contact:

Le *HPV* est un virus extrêmement stable, capable de survivre plusieurs jours sur des surfaces. Il est résistant à la dessiccation ; après trois jours à température ambiante le virus conserve encore 50% de son infectiosité. Sa transmission peut donc également s'effectuer par contact indirect avec des surfaces contaminées [53], avec des sextoys infectés, avec des vêtements ou sous-vêtements infectés, dans des saunas.

De plus, une étude a démontré la résistance du *HPV* à de nombreux désinfectants, tels que le glutaraldéhyde (désinfectant à large spectre antimicrobien couramment utilisé dans les hôpitaux) et l'orthophtal-aldéhyde mais également aux désinfectants à base d'alcool y compris l'éthanol et l'isopropanol. Il semble que l'efficacité contre le *HPV* des solutions hydro-alcooliques pour la désinfection des mains soit alors limitée, ceci démontrant une possible transmission par les mains. Le *HPV* reste cependant sensible à l'hypochlorite [53].

✓ Transmission médicale:

Des études ont montré que l'infection par *HPV* peut se faire de façon nosocomiale, notamment par des sondes d'échographies transvaginales, très utilisées dans les services d'urgences et de gynécologie. En effet, malgré leur protection par une gaine à usage unique entre chaque patient, il existe un risque de perforation de cette gaine lors de l'examen. Les sondes sont désinfectées d'un examen à l'autre mais la résistance du *HPV* à la plupart des désinfectants couramment utilisés confère une possibilité de transmission du *HPV* si la gaine est perforée [53].

• Transmission verticale : mère-enfant:

La transmission *du HPV* 6 et 11 de la mère à l'enfant lors de l'accouchement est possible, par contact lors du passage du nouveau-né au niveau des parties génitales infectées de la mère. La papillomatose respiratoire récurrente est généralement transmise verticalement [53].

8-Facteur favorisant l'infection à HPV:

Les peaux humides qui présentent des craquelures ou des égratignures.

Une peau sèche, irritée, fendillée, endommagée suite à un eczéma ou présentant des traumatismes cutanés [54].

Tabac : chez les fumeurs actifs, le risque augmente avec le nombre de cigarettes consommées par jour mais pas avec la durée de consommation. Chez les anciens fumeurs le risque persiste même s'il est plus faible [55].

Le nombre de partenaires sexuels : plus il est important plus le risque est élevé [55].

La parité : qui est associée à un risque accru après ajustement avec le nombre de partenaires sexuels et l'âge du premier rapport sexuel. Le risque augmente avec le nombre de grossesses menées à terme et le jeune âge au moment de la première grossesse [55]. La grossesse majore aussi la virulence virale probablement du fait d'une extériorisation de la zone de jonction cervicale, entre l'épithélium Malpighien et cubique, et d'une baisse de l'immunité.

La contraception orale prolongée (supérieure à 86 mois). Les oestro-progestatifs faiblement dosés semblent réduire le risque [55].

La coïnfection par d'autres infections sexuellement transmissibles (*syphilis, gonococcie, chlamydia, mycoplasme, hépatite B, hépatite C et Virus de l'Immunodéficience Humaine*) [55].

Le statut immunitaire : l'immunodépression augmente le risque. Cela concerne donc les patients greffés, infectés par le VIH, présentant une maladie auto-immune, les femmes sous chimiothérapies prolongées, Les états de fatigue prononcée ou de stress intense et prolongé [54].

Une composante psychologique telle qu'un choc émotionnel ou un état anxieux intense [55].

À noter que le préservatif et la circoncision sont des facteurs protecteurs vis-à-vis de l'infection, même si cette protection n'est pas absolue [54].

9-Aspects épidémiologiques :

La prévalence des condylomes anogénitaux est maximale entre le début de la période d'activité génitale et la 4e décennie (15–35 ans), puis décroît. Cette courbe de prévalence résulte à la fois de la variation du niveau d'exposition à une contamination sexuelle au cours de la vie (maximale entre 15 et 35 ans) et de l'acquisition progressive d'une immunité anti- 100 *HPV* au fil des années.

L'estimation de la prévalence du portage d'*HPV* est rendue complexe par le fort taux de portage asymptomatique, proche de 99 %. Ainsi, un sujet asymptomatique peut être la source de contamination d'un sujet symptomatique.

9-1-Épidémiologie à l'échelle internationale :

- **Aux États-Unis :**

L'infection anogénitale à *HPV* touche 1 à 2 % de la population avec une incidence de 205 cas pour 100 000 habitants [56] et on estime que 10 à 15 % de la population aurait une infection latente [57, 58].

Le nombre de nouveaux cas des condylomes acuminés par an est estimé entre 500 000 et 1 million. Près de 1 % des personnes sexuellement actives de 18 à 49 ans sont affectées par des condylomes acuminés. Cela représente environ 240 000 consultations par an et le coût de la prise en charge aux États-Unis est évalué à 3,8 billions de dollars.

- **Au Canada :**

L'incidence des condylomes ano-génitales est de 131 à 154 pour 100 000 habitants chez les hommes, et de 120 à 121 pour 100 000 habitants chez les femmes [59].

- **En Europe :**

✓ **En France**, l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes de 20-30 ans est de 528 cas pour 100 000 habitants avec, en 2009, 23 027 nouveaux cas de condylomes diagnostiqués [60], alors que chez les femmes en période d'activité sexuelle 10% seraient porteuses asymptomatiques de l'infection génitale à *HPV* [61].

✓ **Au Royaume-Uni**, les condylomes représentent 14,8% des motifs de consultations des dispensaires antivénéériens. Ce phénomène est également décrit dans les dispensaires des pays qui ont bien étudié ce problème de santé publique comme la nouvelle Zélande, l'Australie et l'USA [62,63,64].

✓ **En Suède** l'incidence des femmes atteintes de condylomes est de 2,4 pour 1000, dans le groupe des adolescentes âgées de 15 à 19, ce chiffre est même de 14 pour 1000 [62,63,64].

✓ **En Finlande**, 7,5 % des appelés du service national examinés systématiquement avaient des condylomes [62,63,64].

- **En Australie :**

Dans une étude réalisée dans les cliniques de santé sexuelle en Australie, avant l'introduction de la financé par le gouvernement pour le vaccin contre le *HPV* chez les jeunes femmes et les jeunes filles, l'incidence des condylomes ano-génitales a été estimée à une incidence annuelle de 2,19 cas de verrues génitales pour 1000 Australiens, avec une incidence maximale chez les femmes âgées de 20 à 24 ans (8,61 cas pour 1000) et chez les hommes âgés de 25 à 29 ans à 7,40 cas pour 1000 [65].

- **En Afrique:**

Cette IST est mal documentée dans les pays en voie de développement. Ainsi nous n'avons retrouvé que peu d'études s'intéressant à l'épidémiologie.

- ✓ **Au Gabon** les *HPVs* à tropismes génitaux toucheraient 4% des femmes et 11,1% des femmes enceintes [66].

- ✓ **En Tunisie** les condylomes ano-génitaux occuperaient la troisième position en fréquence après les urétrites, les vulvo-vaginites et la syphilis avec une nette prédominance masculine (73%) [67].

- ✓ **au Sénégal** : Une étude menée en 1990 à Pikine fait état d'une prévalence de 1,2% chez les femmes et de 4 % chez les femmes enceintes [68]. Des formes végétantes ont été signalées chez 0,3 % à 0,07 % des femmes enceintes lors de deux enquêtes conduites à Dakar en 1996 et 1998 [69,70]. D'autre part, et grâce aux techniques de biologie moléculaire l'identification des *HPV* de type 16 et 18 était possible. Ces *HPV* sont probablement impliqués dans la forte prévalence du cancer du col utérin au Sénégal [71,72,73].

9-2-Épidémiologie à l'échelle nationale:

- Au Maroc les Condylomes ano-génitaux ont quadruplé de fréquence en l'espace de trois ans seulement (0,017% en 1984 contre 0,068% en 1987) [74].

- **Actuellement :**

Tableau VI: Incidence annuelle des condylomes ano-génitaux selon les régions et le sexe au Maroc en 2018 [75]:

Régions:	Homme	Femme
Beni Mellal- Khenifra	220	240
Casablanca-Settat	335	508
Draa-Tafilalet	14	72
Dakhla-Oued Eddahab	2	2
Fès-Meknès	221	275
Guelmim-Oued Noun	33	24
Laayoun-Sakia El Hamra	7	15
Marrakech-safé	344	437
Oriental	94	163
Rabat-salé-kénitra	338	426
Sous-Massa	82	192
Tanger-Tetouan- Alhouceima	247	430
Total général	1937	2784
Total General : 4721		

Tableau VII: Incidence annuelle des condylomes ano-génitaux selon les régions et le sexe au Maroc en 2019 [75] :

Régions:	Homme	Femme
Beni Mellal- Khenifra	202	208
Casablanca-Settat	463	534
Draa-Tafilalet	6	8
Dakhla-Oued Eddahab	0	5
Fès-Meknès	144	197
Guelmim-Oued Noun	7	14
Laayoun-Sakia El Hamra	11	22
Marrakech-safé	292	241
Oriental	38	94
Rabat-salé-kénitra	256	292
Sous-Massa	97	237
Tanger-Tetouan- Alhouceima	179	310
Total général	1695	2162
Total général : 3857		



Physiopathologie



III- Physiopathologie:

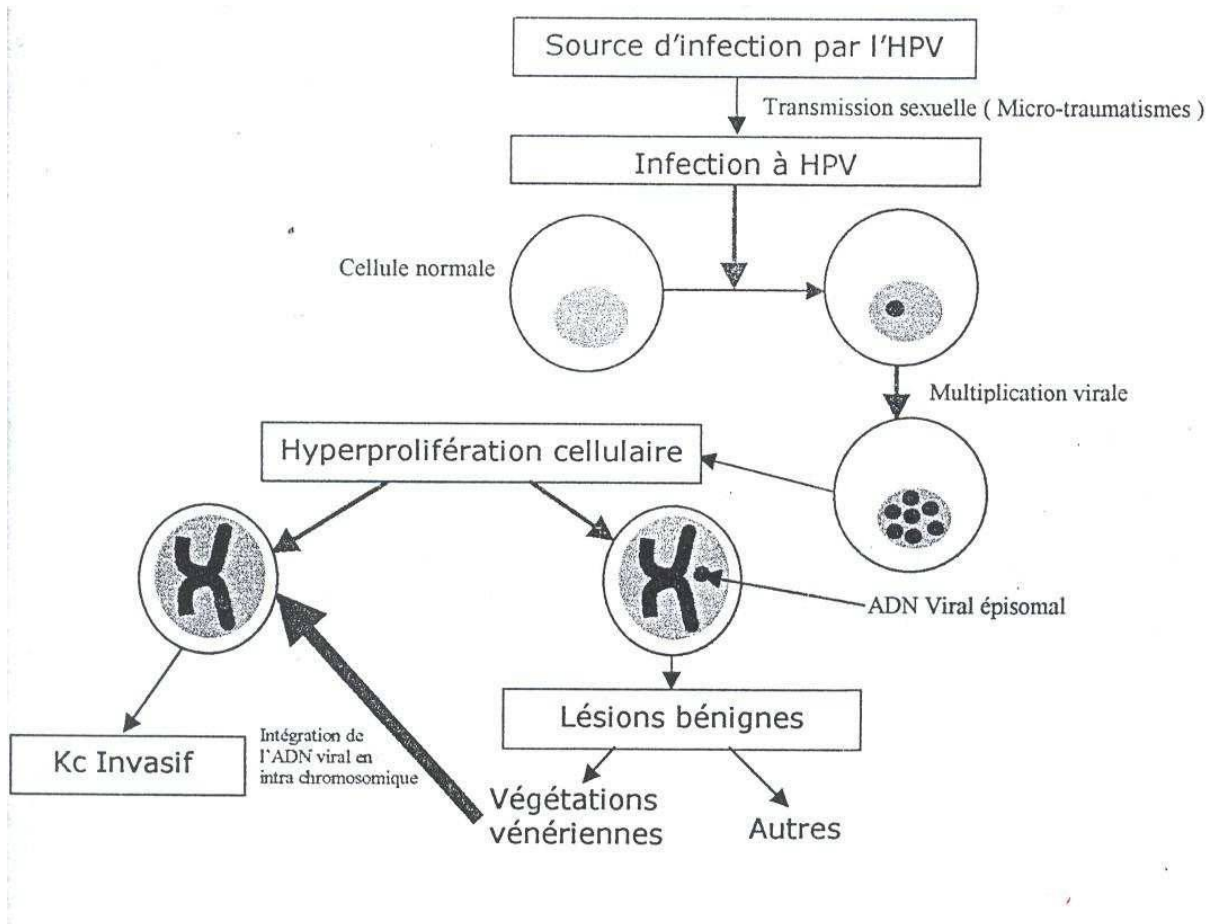


Figure 15: Physiopathologie de l'infection à HPV [76].

Les HPV infectent spécifiquement les épithéliums multi-stratifiés comme ceux de la peau et des muqueuses ano-génitales ou buccales [77]. Le virus pénètre dans les cellules de la couche basale épithéliale à travers une microlésion puis se multiplie dans l'épithélium pluristratifié en tirant profit de la différenciation des kératinocytes. Ainsi la multiplication virale avec formation complète du virion ne s'observe que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium multi-stratifié lorsque la cellule est bien différenciée.

L'étude de l'expression virale par analyse du génome virale et de la synthèse protéique montre que dans les couches basales et intermédiaires, seules les ORFs précoces s'expriment. Ce n'est que dans les couches les plus différenciées qu'on trouve l'expression des ORF tardives avec synthèse des protéines de la capsidie et répllication virale.

Au départ, le génome viral se multiplie dans les cellules germinales de la couche basale de l'épithélium multi-stratifié sous forme épisomale extra-chromosomique 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 qu'a rendu impossible l'étude de la répllication virale. Mais récemment, des cultures des 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 œdémateux, une chromatine irrégulière (témoin de l'activité virale) et surtout l'existence d'une vacuole intracytoplasmique péri-nucléaire refoulant le cytoplasme en périphérie ; cette vacuole semble optiquement vide. À l'échelon tissulaire, on note une prolifération épithéliale, une modification architecturale avec apparition de micro-papilles [78] et au fur et à mesure que le nombre de cellules hôtes infectées par le virus augmente, les couches basales, épineuses et granuleuses de l'épithélium s'épaississent, ce qui entraîne l'acanthose et l'apparition macroscopique du condylome. Il faut généralement trois à quatre mois pour que le condylome acuminé se forme [79], c'est le cas des *HPVs* à bas risque oncogène (*HPV* 6 et 11). Dans le cas des *HPVs* à haut risque oncogène l'ADN de l'*HPV* s'intègre au hasard dans le génome de la cellule hôte, ce qui aura pour effet de déclencher le processus de carcinogénèse. Les cellules anormales vont envahir toute la hauteur de l'épithélium, puis acquérir des propriétés métastatiques et franchir la

lame basale. L'intégration virale est une caractéristique des *HPV* oncogènes; parfois, l'ADN viral de l'*HPV* ne se multiplie pas et ne s'intègre pas : il s'agit d'infections latentes asymptomatiques (portage sain). Aucune anomalie cytologique n'est détectée. Ces infections asymptomatiques peuvent, en présence de certains facteurs endogènes ou exogènes (immunodépression, lésion tissulaire), évoluer vers une infection productive. Ces formes latentes constituent des réservoirs viraux [77,80].

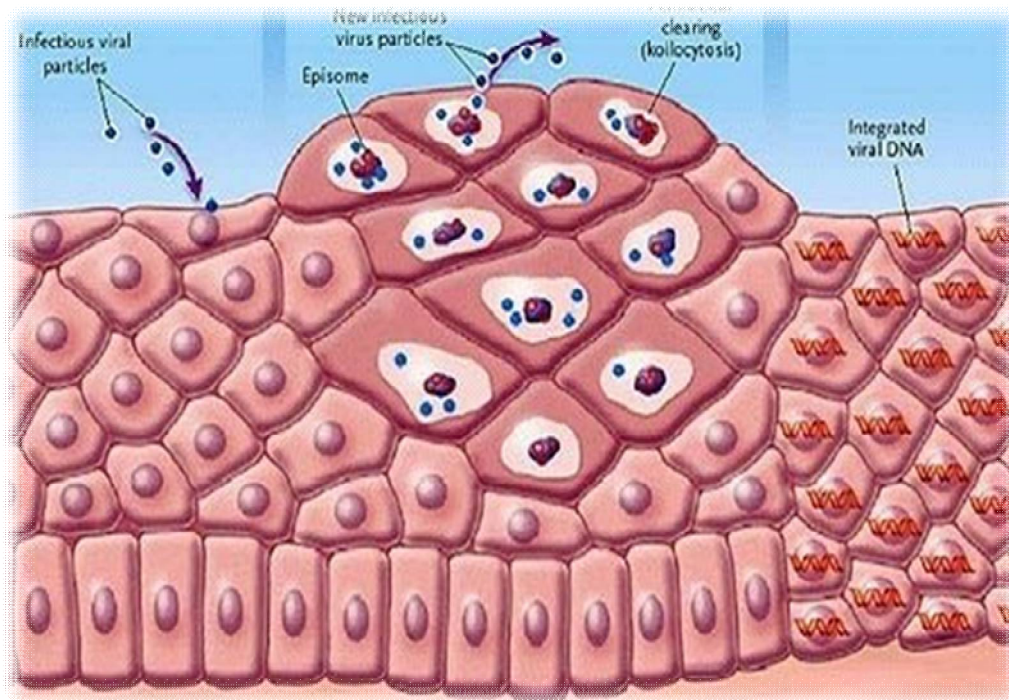


Figure 16: Schéma illustrant la pénétration du virus *HPV* au niveau de la cellule [78].

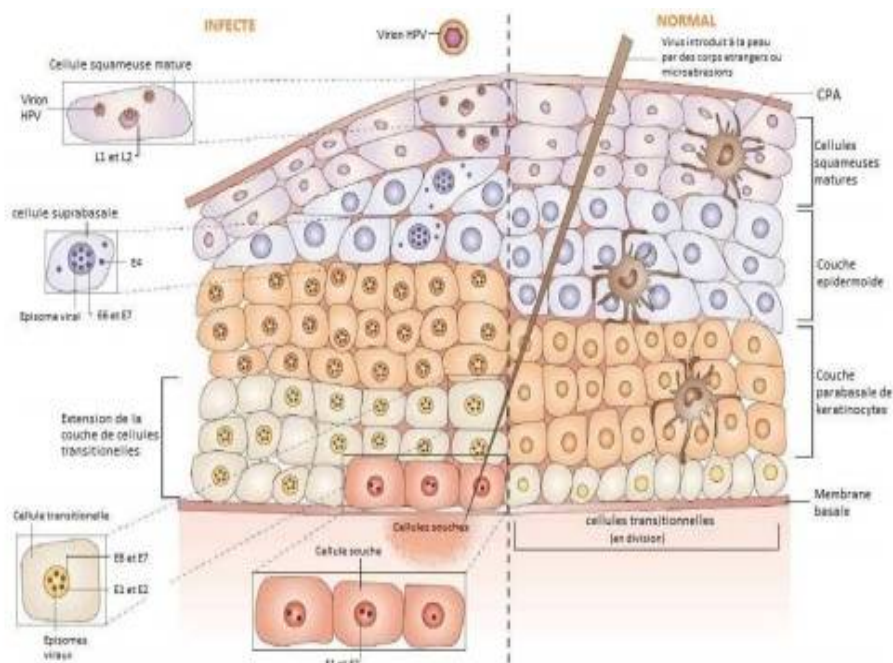


Figure 17: Représentation des principales étapes du cycle des *papillomavirus* dans l'épithélium squameux [78].



Diagnostic positif



IV-Diagnostic positif:

1-Diagnostic clinique:

Les condylomes acuminés ou verrues génitales correspondent aux classiques crêtes de coq, végétations vénériennes, très contagieuses, elles sont liées souvent aux *HPV* 6 et 11 à faible risque cancérigène. Leur fréquence est très élevée chez l'adulte, de l'ordre de 1% (18-28 ans) [81].

La période d'incubation est très variable (de quelques semaines à plusieurs mois voir des années) [82].

Le diagnostic des CAs étant avant tout clinique, leur prise en charge doit être précédée d'un interrogatoire précis. Pour rechercher des facteurs favorisants et des lésions associées, ce diagnostic clinique uro-ano-génital voir bucco-pharyngé doit être complété par un bilan MST et chez la femme un frottis et une colposcopie systématique [82].

Avant le traitement, l'interrogatoire s'attachera notamment à préciser le mode de transmission dans les 2 à 8 mois avant l'apparition des lésions (nouveau partenaire, sauna, jacuzzi, linge échangé, verrues cutanées, etc.) et à rechercher des facteurs favorisants tels que homosexualité, la grossesse, maladie auto-immune ou déficit immunitaire [82].

L'examen clinique précis permet de mettre en évidence la topographie des CAs (isoles, confluents, étendus), leur extension (intra-anales, vulvo-périnéales, col, vagin), leurs caractéristiques selon le mode évolutif des lésions (frais, résistants, récurrents, anciens), et leur association ou non aux néoplasies intra épithéliales ou NIE (au niveau du col, vagin, vulve, anus) [82].

L'examen du (ou des) partenaire(s) sera proposé ; des conseils de prévention seront donnés avec conseils de rapports protégés jusqu'à disparition des lésions et

précisions sur l'inefficacité des préservatifs en cas de lésions siégeant sur des zones non protégées (pubis, grandes lèvres) ; enfin, une prise en charge psychologique sera proposée et un calendrier de soins et de surveillance établi d'un commun accord [82].

1-1-Circonstances de découvertes :

Les condylomes acuminés sont généralement asymptomatiques, bien qu'ils puissent occasionnellement provoquer des saignements, du prurit, des douleurs, leucorrhées, hématurie et métrorragies post-coïtales. Cependant ces symptômes sont souvent le témoin d'une surinfection secondaire des condylomes par un autre agent infectieux. Les patients se présentent généralement préoccupés par l'apparition des lésions, car elles provoquent souvent une détresse psychologique et psychosexuelle. Des condylomes acuminés peuvent également être découverts accidentellement lors d'examens gynécologiques féminins de routine [83].

1-2-Aspect morphologique:

Les lésions prennent l'aspect des masses charnues, roses ou rouge vif, molles à surface hérissée de petites verrucosités plus ou moins kératosiques. Les lésions peuvent être isolées ou confluentes et former des tumeurs de grande taille en « chou-fleur ». Sur les épithéliums kératinisés comme le fourreau de la verge, le pubis ou le périnée, les condylomes peuvent prendre l'aspect de verrues vulgaires, verruqueuses et kératosiques ou celui de kératoses séborrhéiques [84].

Les *HPVs* non oncogènes de types 6 et 11 sont isolés dans environ 90 % des condylomes acuminés [84].

1-3-Topographie des lésions:

Chez l'homme (figure 18) non circoncis, les lésions siègent surtout dans le sillon balano-prépuce, sur le gland, le frein et la face interne du prépuce. Chez l'homme circoncis, les verrues siègent principalement sur le fourreau du pénis. Une atteinte

méatique ou urétrale (figure 23 ; 24) est possible ; elle est très distale (dernier centimètre dans la majorité des cas). L'atteinte péri-anales, plus fréquente chez l'homosexuel, est possible chez l'hétérosexuel. D'autres localisations sont possibles : scrotum, plis inguinaux, périnée [85,86,87].

Chez la femme, les lésions externes affectent le vestibule, les grandes et petites lèvres, le clitoris (figure 20) et sont associées, dans un tiers des cas, à des atteintes cervicales (figure 21) ou endo-vaginales (La paroi vaginale droite est plus souvent atteinte que la paroi gauche). Les atteintes urétrales sont plus rares. L'atteinte péri-anales (figure 19) est associée chez 20 % des femmes ayant une atteinte vulvaire. Les lésions endo-anales sont favorisées par les rapports anaux, la présence de lésions péri-anales, l'existence d'une immunodépression [85,86,87].

Les localisations vésicales, extra-périnéales oro-naso-laryngé (orales, labiales, intra-nasales, laryngées) ou conjonctivales sont très rares chez l'immunocompétent.

Pour les localisations oro-naso-laryngé :

Les condylomes oraux:

La durée de l'incubation est estimée entre 1 à 3 mois. Leur incidence va croissant régulièrement ces 20 dernières années. Ce phénomène est attribué au changement de comportement sexuel et à l'émergence grandissante des contacts orogénitaux et oro-anaux. Les lésions s'observent le plus souvent sur les lèvres, la langue, le palais mou, le plancher buccal. Elles peuvent se multiplier ou s'étendre rapidement, en particulier dans les situations d'immunosuppression ou d'altération de l'état général. Dans ces cas, l'envahissement rapide de la muqueuse peut entraîner déchaussement des dents et/ou impossibilité de porter les prothèses. Des biopsies multiples sont nécessaires car la transformation en carcinome épidermoïde, éventuellement multicentrique, est possible. Le condylome n'est pas une lésion pré-néoplasique mais des *HPV* potentiellement oncogènes (16,18) peuvent avoir été transmis en même temps que les types 6 et 11. D'autres facteurs carcinogènes peuvent s'y associer : tabac, alcool, immunosuppression [88].

Pour la localisation vésicale :

La symptomatologie clinique est peu spécifique et peut inclure une hématurie macroscopique éventuellement associée à des troubles mictionnels irritatifs, une douleur sus pubienne ou lombaire en cas d'atteinte urétérale. La présence des condylomes semble incriminer dans la rétention cristalline et pérennise l'infection urinaire facteur majeur de la lithogénèse. À l'endoscopie, le condylome vésical se présente comme une tumeur large, solide d'aspect verruqueux le plus souvent parfois difficile à visualiser surtout en présence d'une hématurie ou de calculs [89].



Figure 18: Condylome acuminé chez l'homme (localisation : le sillon balano-prépuce, le fourreau de la verge et scrotum) [90, 91, 92, 93].



Figure 19: Condylome acuminé péri-anale [94]



Figure 20: Condylome acuminé de la vulve [95].

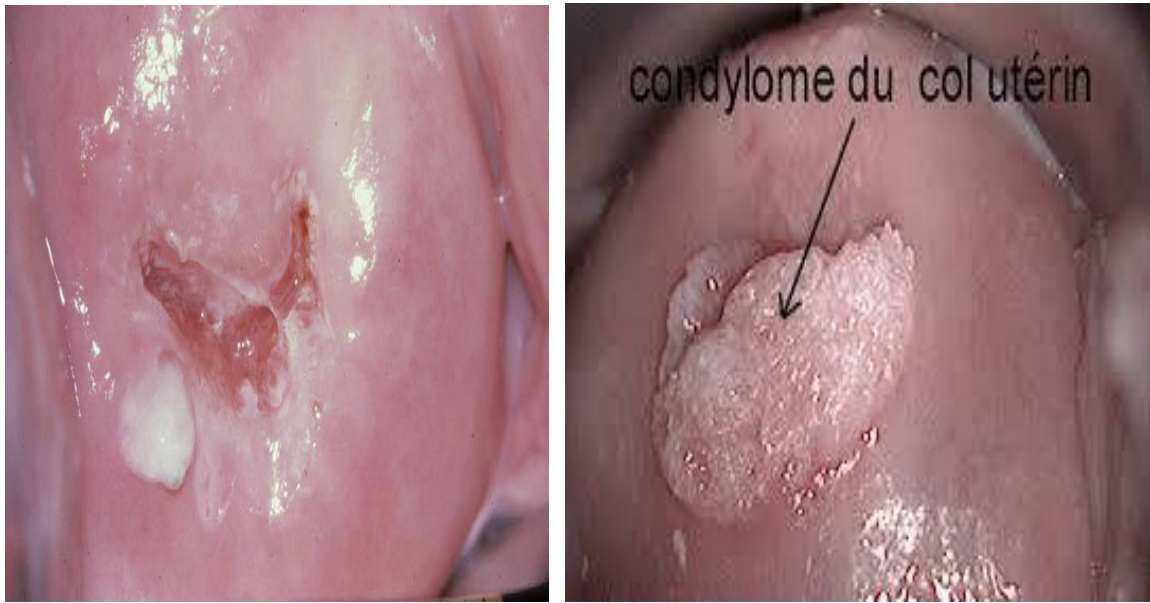


Figure 21: Condylome acuminé du col utérin par colposcopie.

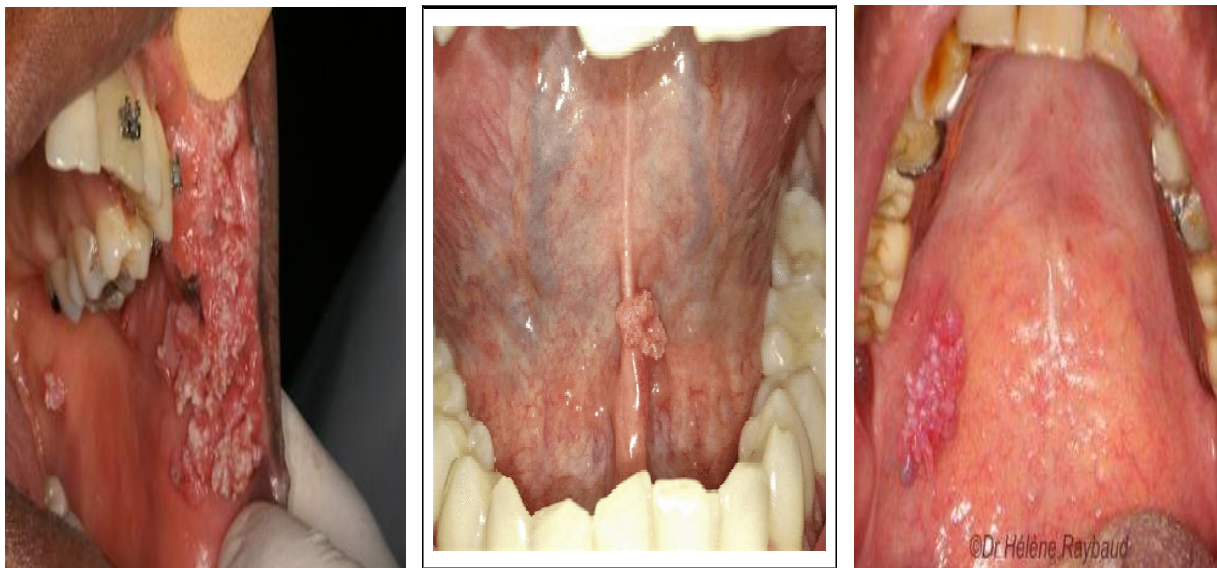


Figure 22: Condylome acuminé (localisations extra-périnéales orales, labiales) [96, 97].



Figure 23: Condylome acuminé urétrale par uretroscopie.



Figure 24: Condylome acuminé du méat.



Figure 25: Condylomes acuminés externes périnéaux.



Figure 26: Condylomes acuminés de la région inguinale [4].

1-4-Formes cliniques selon le terrain:

1-4-1-Formes de l'enfant:

Le condylome acuminé chez l'enfant est un indicateur potentiel d'abus sexuel. Les *papillomavirus humains* 6, 11 sont les espèces les plus courants, la coinfection par les *HPVs* 16 et 18 est très fréquente ; toutefois, la présence de ces espèces ne signifie

pas nécessairement qu'il s'agit d'une transmission sexuelle. L'acquisition de lésions ano-génitales à partir de verrues non génitales semble peu probable, mais possible. Il semble difficile de différencier les condylomes acuminés associés aux *HPV* 6/11 des verrues résultant du *HPV* 2 [98].

La transmission transplacentaire in utero ou la transmission lors de l'accouchement sont à évoquer au premier plan chez les nourrissons atteints de condylomes acuminés [98].

Les grands enfants peuvent rarement être infectés directement par contact manuel ou indirectement par un vecteur intermédiaire passif [98].

Tableau VIII: Les différents modes de transmission du *HPV* chez les enfants [99].

Transmission par voie non sexuelle	Contact direct	Interhumaine
		Auto-inoculation
	Contact indirect	Transmissions croisées via des objets contaminés
		Via une surface contaminée
Transmission maternelle	Contact direct	Lors de l'accouchement
		Lors d'une césarienne ou d'une rupture prématurée des membranes
		Via la salive
		Via le lait maternel ?
	Contact indirect	Lors de l'accouchement, via des surfaces ou des objets infectés
		Lors d'une césarienne, via le contact avec des surfaces ou des objets infectés
	Transmission in utero	Via le contact avec le sperme
		Infection ascendante du tractus génital de la mère
		Passage transplacentaire
Abus sexuel		



Figures 27: Condylomes acuminés péri-anales (formes de l'enfant) [100].

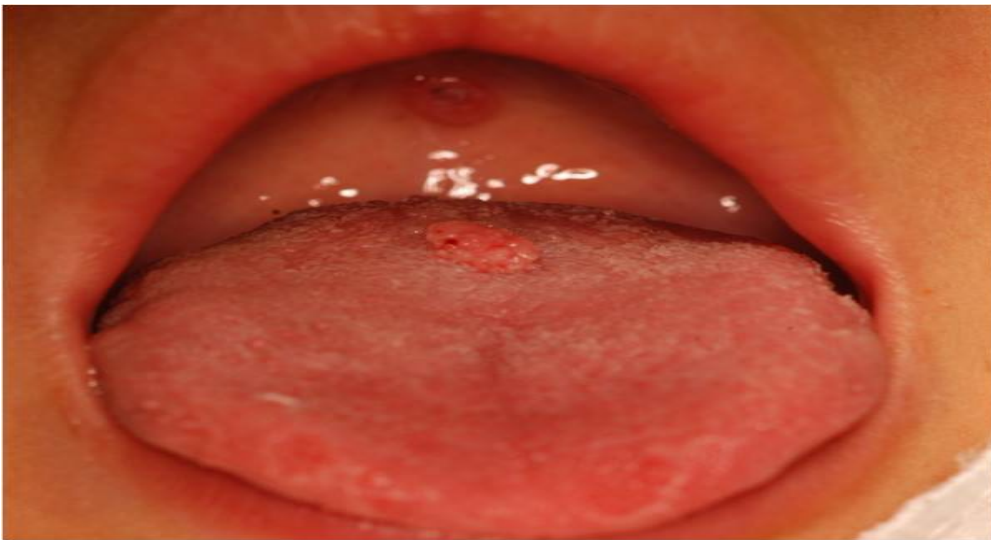


Figure 28: Condylomes acuminés de la voile de palais et de la langue chez un enfant victime d'un abus sexuel [101].

1-4-2-formes de la femme enceinte:

Les condylomes acuminés ano-génitales externes (*HPV* 6, 11) constituent une pathologie non rare au cours de la grossesse [102]. Sa prévalence est presque entre 0,5 et 5 % [102]. Ces lésions exophytiques chez la femme enceinte posent plusieurs problèmes à l'obstétricien:

- Leur prolifération peut causer une obstruction de la filière génitale, nécessitant une césarienne ;
- leur multifocalité, leur extension liées à la déficience immunitaire et à l'hyper-vascularisation gravidiques peuvent entraîner des surinfections avec des hémorragies, des ulcérations locales, des douleurs voire des ruptures prématurées des membranes et des chorio-amniotites. Le caractère floride de ces lésions peut également entraîner des dilacérations périnéales exposant à des déchirures sévères lors des accouchements par voie basse ;
- leur transmission faible mais possible au fœtus lors de l'accouchement peut être responsable de complications sévère comme la papillomatose juvénile laryngée (estimée à 1/1500 enfants nés de femmes porteuses de lésions à *HPV*) ou la survenue de condylomes ano-génitaux et conjonctivaux de l'enfant [102].

1-4-3-Formes de l'immunodéprimé:

- **Les Transplantés:**

Il existe une extension des lésions à *papillomavirus humains* 6 et 11 au-delà des muqueuses (extensives, elles sont un marqueur d'immunodépression) [103].

- **Sujets VIH+:**

Un quart des patients infectés par le *VIH* à des condylomes acuminés et la moitié d'entre eux ont des localisations endo-canalaires [104].

Les infections à *papillomavirus humaine* sont plus fréquentes, plus extensives, souvent multifocales et associées à d'autres MST chez les sujets *VIH*⁺ ; la prévalence des lésions infra-cliniques est plus élevée chez l'homme séropositif et le risque de lésions associées dysplasiques et de coïnfections à *HPV* oncogènes est plus important, surtout en cas d'immunodépression avancée (CD4 inférieur 50/mm³) ; on note une prévalence élevée d'infections à *HPV* multiples et de lésions extensives multifocales, une plus grande résistance thérapeutique et l'absence de régression nette malgré les trithérapies antirétrovirales [103].

- **Sujets traités par immunosuppresseurs, corticoïdes au long court et biothérapies:**

Ces sujets doivent être informés des risques infectieux et les femmes doivent bénéficier d'une surveillance gynécologique régulière [103].



Figure 29: dysplasie anale du *VIH* [105].

2-Diagnostic paraclinique:

2-1- Conduite à tenir paraclinique devant les condylomes acuminés:

Le préalable indispensable avant toute démarche thérapeutique est la réalisation d'un examen génital complet à la recherche d'autres localisations de lésions induites par les *HPV*. En effet, l'infection à *HPV* est souvent multicentrique [82]. Les examens pourront être guidés par la topographie des condylomes :

- Chez la femme, examen au spéculum et frottis systématiques ; colposcopie en cas d'anomalies évocatrices au frottis ; anoscopie en cas de condylomes péri-anaux ;
- chez l'homme, uréthroscopie en cas de condylomes péri-méatiques dont la base d'implantation n'est pas visible ; anoscopie en cas de condylomes péri-anaux et systématique chez les patients homosexuels [82].

La majorité des CAs génitaux est mise en évidence lors de l'examen clinique. Parfois, une application d'acide acétique à 3 ou 5 % (tableau IX) peut être utile pour mieux évaluer les lésions du tractus génital inférieur et anal lors de la colposcopie. Ce test à l'acide acétique peut aider à pratiquer des biopsies dirigées notamment au niveau du col, du vagin, et de quelques sites des lésions intra-anales. La sérologie *HPV* et le typage viral sont en général peu informatifs voire inutiles. Le bilan clinique doit comporter le dépistage des autres MST : *sypilis* TPHA-VDRL, *gonococcie*, *Chlamydiae*, *hépatites B et C* (antigène HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-VHC) selon le contexte, et *HIV* [82].

Les formations à croissance rapide, les lésions pigmentées, les lésions papulaires évoquant une néoplasie intra-épithéliale ou un cancer, les anomalies résistantes ou aggravées après un traitement et les condylomes chez les patients immunodéprimés peuvent nécessiter une biopsie. Toutes les lésions acuminées du canal anal chez les hommes homosexuels et les femmes après 45 ans, ainsi que les lésions papillaires de la zone de transformation du col exigent systématiquement un contrôle histologique en raison du risque de cancer associé [82].

Bien que les *HPV* de type 6-11 ne soient pas impliqués dans le processus de transformation, l'existence d'infections mixtes associant le *HPV* à bas risque et à haut risque, justifient de pratiquer un dépistage du cancer du col. Pour ce dépistage, il est recommandé de faire un frottis, une colposcopie avec ou sans biopsies dirigées du col et, en cas de lésions associées, du vagin, de la vulve, du périnée, de l'anus et du canal anal. Il est également suggéré de pratiquer un dépistage cytologique annuel chez les patients indemnes de toute lésion, mais dont le partenaire est concerné par des condylomes, étant donné le risque possible de lésions métachrones [82].

Aucune recommandation n'existe pour le dépistage du cancer anal. Cependant, compte tenu du risque accru d'AIN et de cancer anal, ce dépistage est justifié notamment chez les homosexuels masculins, les patients *HIV* positifs et les femmes après 45 ans. À ce jour, les évaluations cliniques manquent pour confirmer l'intérêt réel de la cytologie et de la colposcopie anale [82].

Enfin, l'examen du (ou des) partenaire(s) devrait être systématique. En effet, 40 % des partenaires masculins ou féminins ayant des CAs génitaux sont concernés par cette pathologie. Il est recommandé de pratiquer une péniscope du partenaire masculin ou une colposcopie du partenaire féminin. Les homosexuels hommes et femmes sont à risque de lésions anales et génitales au même titre que les hétérosexuels. Une étude récente a montré que dans la pratique des médecins généralistes français, des condylomes internes sont recherchés dans 63 % des cas et un frottis cervico-vaginal demandé chez 65 % des patientes. Un bilan MST a été demandé systématiquement dans 54 % des cas (avec présence d'une ou de plusieurs infections dans 15 % des cas). L'examen du partenaire est demandé dans près de 80 % des cas [82].

Ces chiffres sont encore moins bons chez les dermatologues français avec un bilan MST systématique dans seulement 52 % des cas, un examen du (ou des) partenaire(s) dans 38 % des cas et un examen locorégional systématique dans seulement 17 % des cas [82].

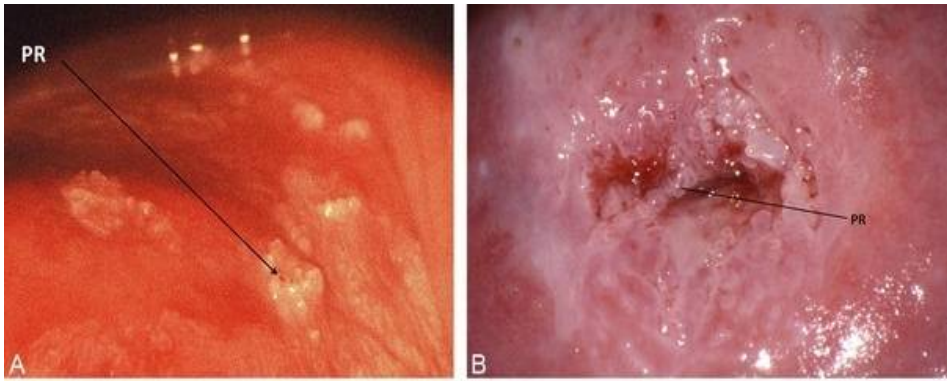


Figure 30: Colposcopie sans préparation : Condylomes acuminés du col [106].



Figure 31: Colposcopie après application de l'acide acétique : condylome du col [107].

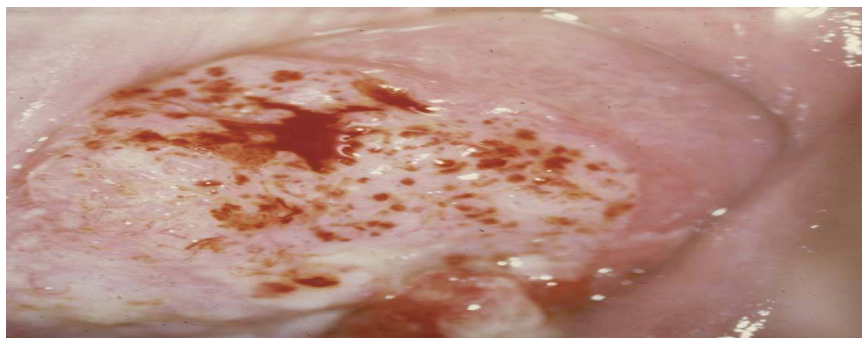





Figure 32: Colposcopie après application de l'acide acétique : néoplasies cervicales intraépithéliales grade 3 [107].

Tableau IX: Résultats du test à l'acide acétique [108].

Catégories d'IVA :	Résultats cliniques :
<p>Test négatif :</p> 	<p>Pas de lésions acidophiles ou légèrement acidophiles, polype, cervicite, inflammation, kystes de Naboth.</p>
<p>Test positif :</p> 	<p>Zones blanches (blanc opaque/terne ou blanc d'huître) précises, distinctes, bien définies, denses avec ou sans marges vers la zone de jonction pavimonto-cylindrique, leucoplasie et verrues.</p>
<p>Suspicion de cancer :</p> 	<p>Lésions ulcérées visibles, excroissances, saignant ou suintant au toucher.</p>

2-2-Diagnostic virologique:

C'est l'essor de la biologie moléculaire qui a révolutionné le diagnostic virologique des infections virales à *papillomavirus humaine*.

2-2-1-Microscope électronique:

L'*HPV* 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 d'observer les virions dans les tissus grâce à la ME. Elle permet de visualiser les particules virales à partir d'un produit obtenu par ultrasonication des broyats d'une tumeur riche en kératinocytes. Mais elle ne permet pas de reconnaître les différents types viraux et nécessite la présence d'une importante réplication virale (Figure 33). Un autre moyen consiste à détecter les Ags de structure par des anti-sérums spécifiques du genre *HPV*. Cette méthode se réalise sur coupes ultrafines à partir de biopsie. L'utilisation des techniques immuno-histochimiques, montre des inclusions dans le noyau et le cytoplasme des koilocytes situées dans les couches les plus superficielles. Elle nécessite la présence d'une quantité importante d'Ag viral donc d'une réplication du *HPV* [107].

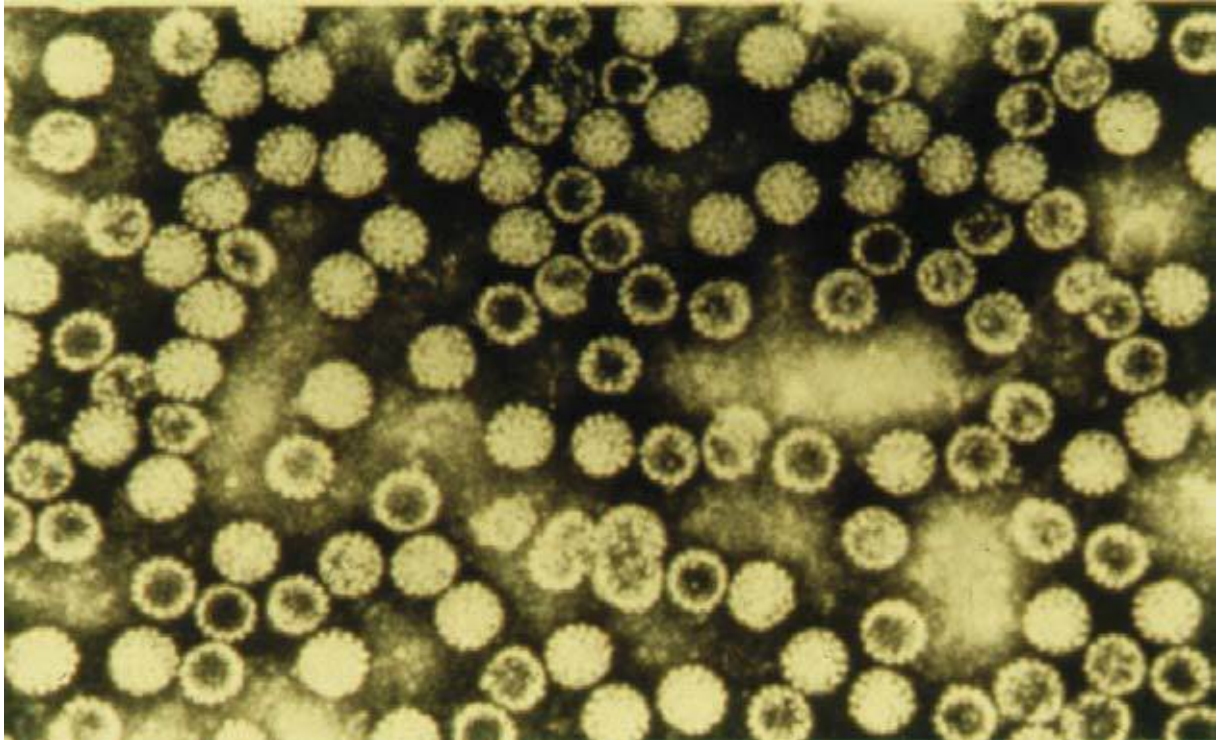


Figure 33: *papillomavirus humain (HPV)* en microscopie électronique [107].

2-2-2-Sérologie virale:

La recherche des Acs dirigés contre les protéines non structurales a été faite grâce à des protéines de fusion ou des peptides de synthèse. La sensibilité faible, l'absence de valeur pronostique et la grande variabilité inter-laboratoires ont fait rejeter leur utilisation en routine. L'utilisation de pseudo-particules virales (VLP) 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 hautement spécifique de type malgré l'existence de réactions croisées entre génotypes proches. Ainsi, plus d'une dizaine d'*HPV* génitaux et 5 *HPV* cutanés ont pu être étudiés grâce à la production spécifique de pseudo-particules virales. L'utilisation ensuite de batterie d'Acs monoclonaux anti-VLP pour ces différents types a permis l'étude des épitopes neutralisants. La cinétique d'apparition des Acs anti-VLP a permis l'analyse de la réponse humorale dans différentes situations cliniques [107].

2-2-3-Biologie moléculaire:

Les différents tests développés peuvent être répartis en techniques de dépistage, qui reposent sur la détection de plusieurs *HPV* sans distinction de génotype et en techniques de génotypage, qui permettent la détection spécifique de différents types d'*HPV*.

2-2-3-1- Détection qualitative de l'ADN d'HPV :

2-2-3-1-1-Techniques de détection :

➤ Southern-Blot:

C'est une technique inventée par M. Southern en 1975. Elle vise à mettre en évidence et à caractériser l'ADN. Elle nécessite une extraction de l'ADN à partir des prélèvements, suivie d'une digestion lytique par des enzymes de restriction (endonucléases). Le résultat de cette lyse enzymatique permet de distinguer l'état de l'ADN viral : épisomique ou intégré. Les différents fragments de l'ADN sont séparés par migration électro-phorétique 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. Bien que spécifique et fiable cette technique est longue et nécessite une quantité importante de matériel biologique. Elle a finalement été abandonnée en pratique quotidienne en raison de sa complexité technique [107].

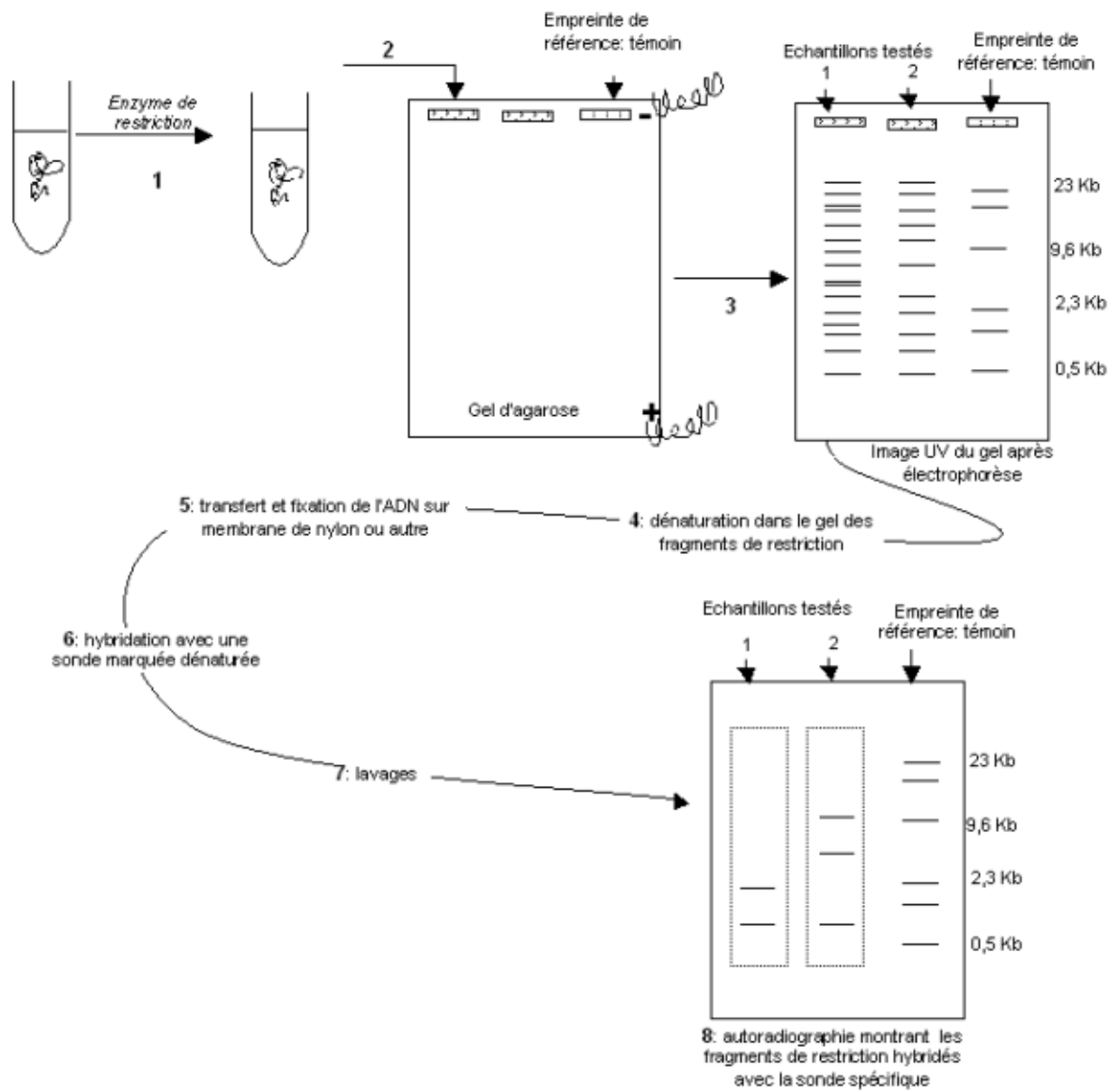


Figure 34: Schéma des différentes étapes d'un Southern blot [109].

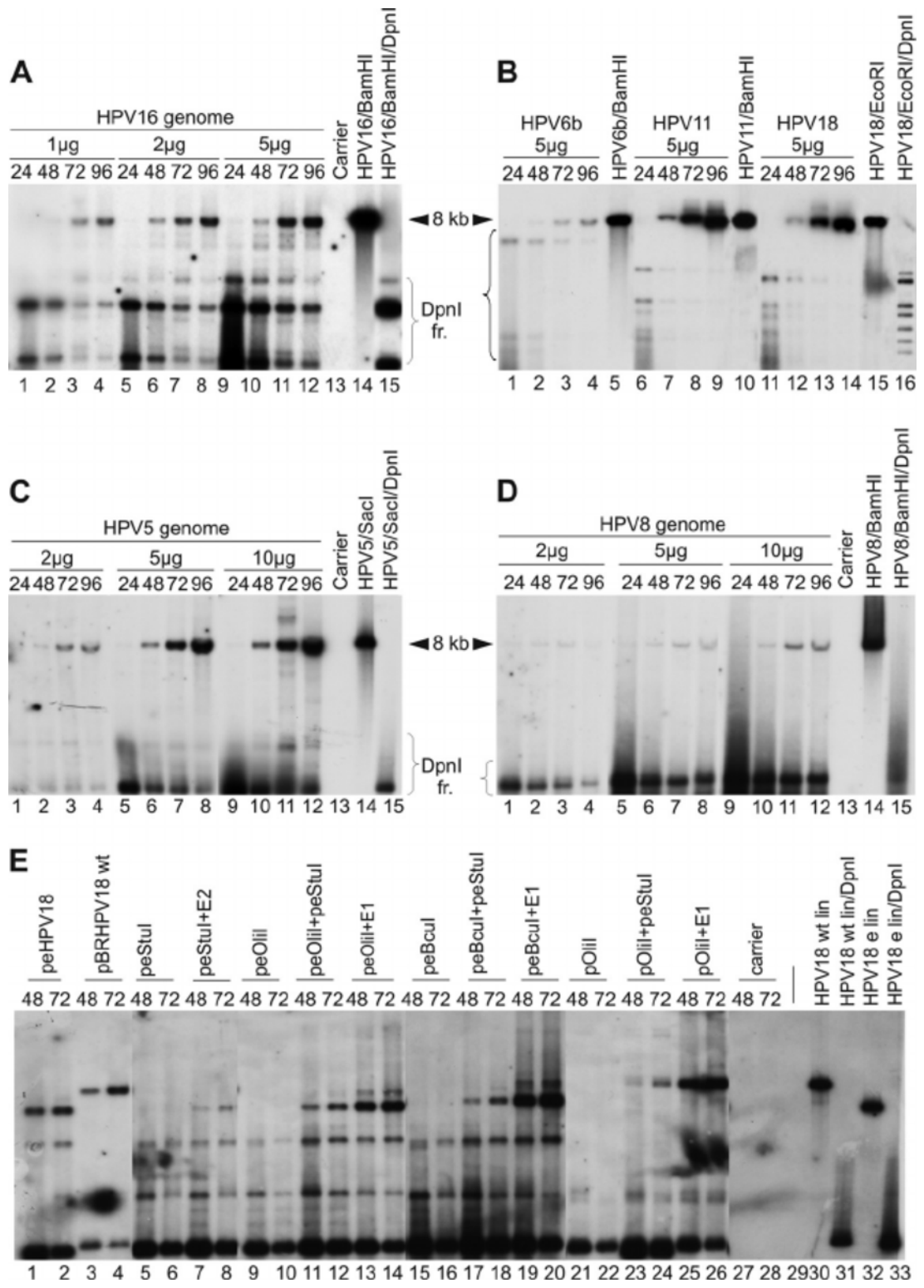


Figure 35: Analyse par Southern blot de la répléation transitoire de l'ADN du HPV à haut et bas risque des muqueuses et du HPV cutanée [110].

➤ **Dot blot:**

Il s'agit d'une méthode plus simple puisqu'elle ne nécessite ni digestion de l'ADN ni de migration. Le génome est extrait puis directement déposé sur une membrane de nylon où il sera hybridé avec les sondes spécifiques. Cette méthode est plus rapide, applicable à de grandes séries d'échantillons mais à une sensibilité moindre par rapport au Southern-Blot. Le seuil de sensibilité est d'environ une copie virale par cellule. Cette technique est actuellement utilisée après une PCR pour augmenter la sensibilité et identifier le type de virus *HPV*. 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 [107].

➤ **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 moléculaire sur des cellules précises. L'hybridation est effectuée sur des suspensions cellulaires ou sur des coupes histologiques. Un aspect ponctué, en grains d'hybridation, évoque une intégration de l'ADN d'*HPV*, alors qu'un aspect homogène diffus du marquage serait plutôt en faveur d'une forme épisomale de l'ADN viral [107]. Malgré la facilité de la méthode, ses performances sont limitées (faible sensibilité analytique) pour son utilisation en pratique clinique dans le cadre du dépistage [111].

➤ **Hybridation en phase liquide (hybride capture) :**

Il s'agit d'une hybridation en solution utilisant des sondes d'ARN reconnaissant plusieurs types d'*HPV*. L'ADN des cellules est dénaturé au contact de la soude, puis hybridé avec un mélange de sondes d'ARN spécifiques pour donner des molécules hybrides ADN/ARN. Ces derniers sont transférés dans une microplaque et sont reconnus par des anticorps spécifiques et la détection se fait par chimioluminescence.

La radiation lumineuse qui est émise est mesurée en unités RLU. Une intensité RLU égale ou supérieure à la valeur du seuil critique est en faveur de la présence de séquences d'ADN d'*HPV* dans l'échantillon. Les résultats sont semi quantitatifs et permettent d'avoir une idée sur la charge virale au niveau de la lésion [107, 112].

C'est un test simple, reproductible et objectif. Cependant l'utilisation du test Hybrid capture ne permet pas d'identifier chaque génotype, mais un groupe de virus sans distinction du génotype [113].

Le test Hybrid Capture 2® (HC2) est commercialisé depuis 1998. Ce test peut révéler 18 types d'*HPV* à l'aide de deux mélanges de sondes :

- Un mélange de sondes spécifiques de 13 types d'*HPV* oncogènes ou à haut risque : *HPV* 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,59 et 68.
- Un mélange de sondes spécifiques de 5 types d'*HPV* non oncogènes ou à bas risque: 6, 11, 42, 43 et 44 [112].

Principales étapes de la technologie Hybrid Capture 2

Les échantillons cliniques sont préparés en ajoutant une solution dénaturante afin de libérer l'ADN cible des *HPV* présents.

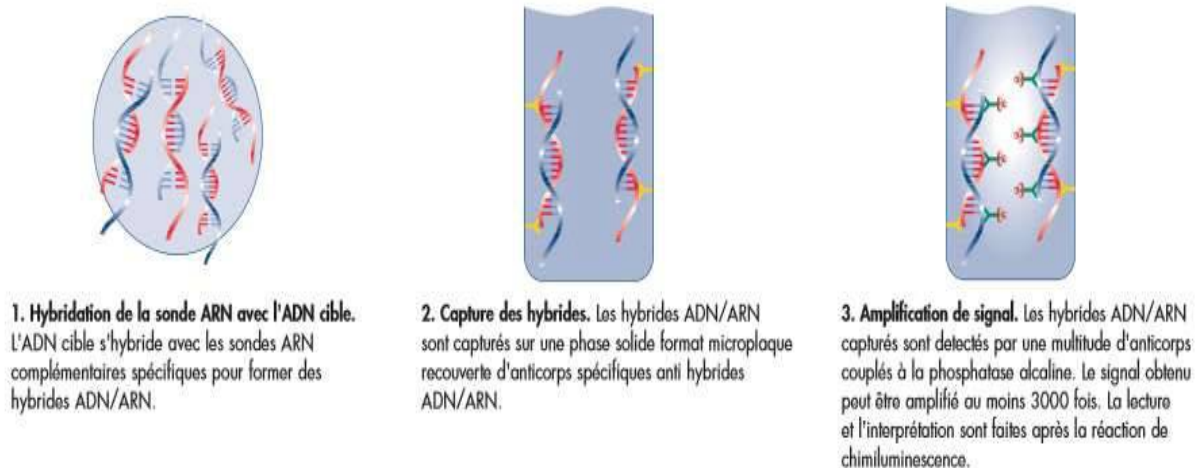


Figure 36: Principe de l'hybridation en phase liquide [109].

➤ **Polymérase chain réaction (PCR):**

La PCR a été mise au point dans les années 1980 par Kary Mullis. A l'heure actuelle, elle est la technique la plus sensible, elle nécessite 10 à 100 copies d'ADN dans le prélèvement pour être positive et détecter l'*HPV* au niveau des prélèvements [109].

La technique de PCR permet d'amplifier in vitro un fragment d'ADN spécifique délimitée par deux amorces grâce à une polymérase bactérienne (Taq polymérase). Chaque cycle est répété 30 à 40 fois, amplifiant ainsi exponentiellement l'ADN cible et produisant théoriquement des millions de copies à partir d'une seule molécule d'ADN, ce qui permet de résoudre le problème de la faible quantité d'ADN viral présente dans les échantillons biologiques. Cette méthode est automatisable et elle est d'une très grande sensibilité. La mise en évidence et la détection du produit amplifié se fait généralement par migration électro-phorétique sur gel [107, 114].

Le choix des amorces est important pour rentabiliser cette technique. Actuellement, des amorces consensus reconnaissant plusieurs types viraux différents sont les plus utilisées. Sa spécificité est définie donc par le choix des amorces et l'absence de contamination [114].

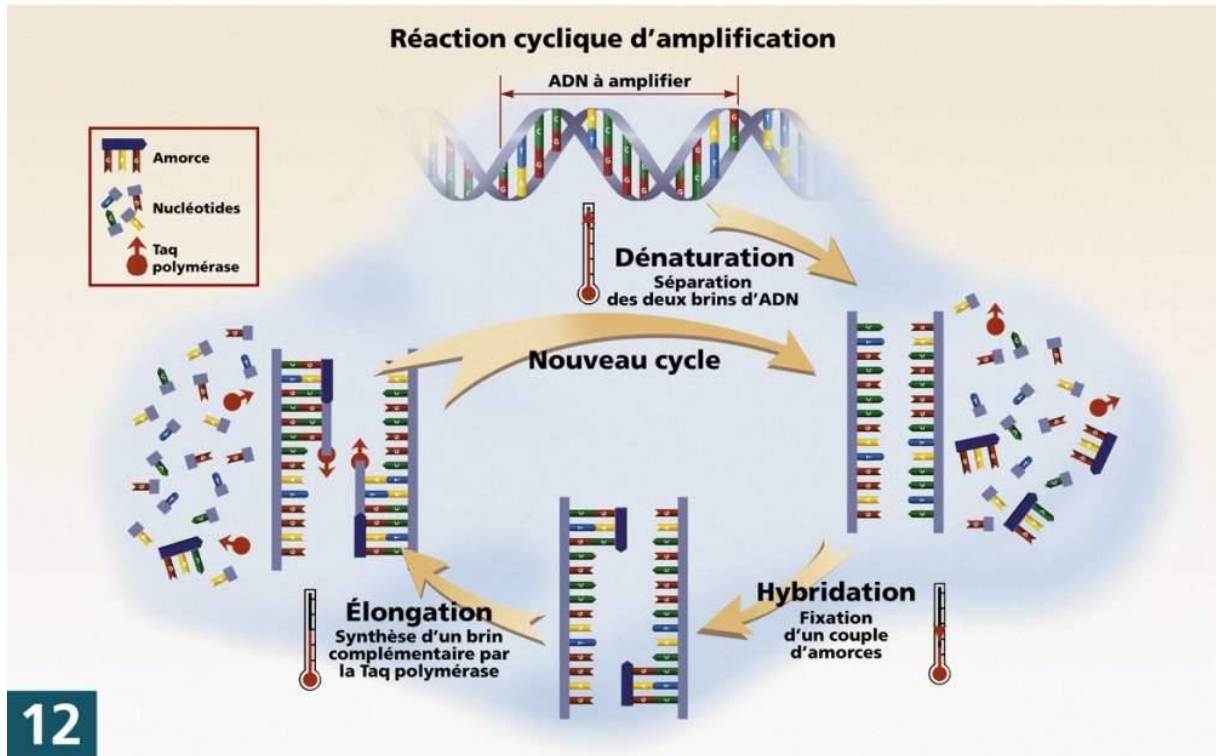


Figure 37: Principe de La technique de PCR [115].

NB : Actuellement, en pratique courante, ce sont les techniques à base de PCR, l'hybridation *in situ* et l'hybride capture qui sont les techniques utilisées pour détecter l'infection virale à *HPV* [107].

2-2-3-1-2-Techniques de génotypage des HPV :

Le génotypage repose sur une technique d'amplification par PCR suivie d'une technique de révélation. Les techniques de génotypage permettent de préciser quel génotype est présent dans l'échantillon et ainsi de détecter les infections multiples.

➤ Génotypage par séquençage:

Le principe du séquençage repose sur la détermination de la séquence du genome cible amplifié pour la comparer à l'ensemble des séquences d'ADN d'*HPV* disponibles dans la banque de données GenBank à l'aide du logiciel Blast [116]. La région la plus fréquemment utilisée pour le génotypage des *HPV* est située au niveau du gène codant la protéine L1 de capsid, car les différents génotypes des *HPV* ont été définis par alignement de la séquence complète de cette région. Après séquençage, les échantillons sont ensuite classés en *HPV* LR ou *HPV* HR d'après les données de la littérature [117]. Cette méthode est considérée comme la référence mais elle présente comme inconvénient principal d'analyser difficilement les infections multiples. Par contre, tous les variantes intra-typiques peuvent être révélées. De plus, son utilisation en routine reste relativement fastidieuse [118].

➤ Génotypage par hybridation moléculaire inverse:

Une PCR est faite avec des amorces biotinylées. Les amplicons ainsi obtenus sont ensuite hybridés sur une bandelette de cellulose sur laquelle sont fixés des oligonucléotides spécifiques des différents génotypes d'*HPV*. Ces sondes sont immobilisées en bandes parallèles sur les bandelettes. Après hybridation et lavage, la streptavidine marquée à la phosphatase alcaline est rajoutée et vient se lier à la biotine. L'ajout de substrat en fin de réaction entraîne la constitution d'un précipité coloré visualisé par une bande [118].

Les tests INNO-LiPA *HPV* Genotyping Extra® (Innogenetics), Linear Array® *HPV* Genotyping test® (Roche Diagnostics) et digene *HPV* Genotyping HR Test® (Qiagen) utilisent cette technologie.

Le premier permet la détection de 28 génotypes d'*HPV* dont 15 à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), 3 potentiellement à haut risque (26, 53, 66), 7 à bas risque (6, 11, 40, 43, 44, 54, 70) et 3 types non classés (69, 71, 74). La région amplifiée pour ce test est un fragment de 65 pb du gène codant L1 (amorces SPF10). L'intégralité des étapes d'hybridation peut être réalisée sur un système d'automatisation Autoblott® (MedTec Inc.) ou Auto-LiPA 48® (Tecan). La lecture de la position des bandes, réalisée manuellement (Figure 38) ou de façon automatisée (logiciel LIRAS®), permet de définir le(s) type(s) d'*HPV* présent(s) dans l'échantillon analysé [119, 120].

Le test Linear Array® *HPV* Genotyping Test® (Roche Diagnostics) permet le génotypage des *HPVs* révélés suite à un test de dépistage Amplicor *HPV*. Il est basé sur le même principe que le test INNO-LiPA *HPV* Genotyping Extra® (Innogenetics). Cependant, l'amplification est faite avec les amorces PGMY09/11 biotinylées et l'amplicon obtenu est de 450 pb. Ce test permet la détection de 37 types d'*HPV* dont 24 types à bas risque (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP108) et 13 types d'*HPV* à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) et le contrôle interne utilisé est la β -globine [109, 121].

Pour le test Digene *HPV* Genotyping HR Test® (Qiagen) ; Le gène L1 est amplifié grâce aux amorces GP5+/GP6+. Cette technique permet de génotyper 5 *HPV* potentiellement oncogènes (26, 53, 66, 73, 82) et 13 *HPV* HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68). Le principe est similaire à celui des autres tests utilisant cette technologie [109].

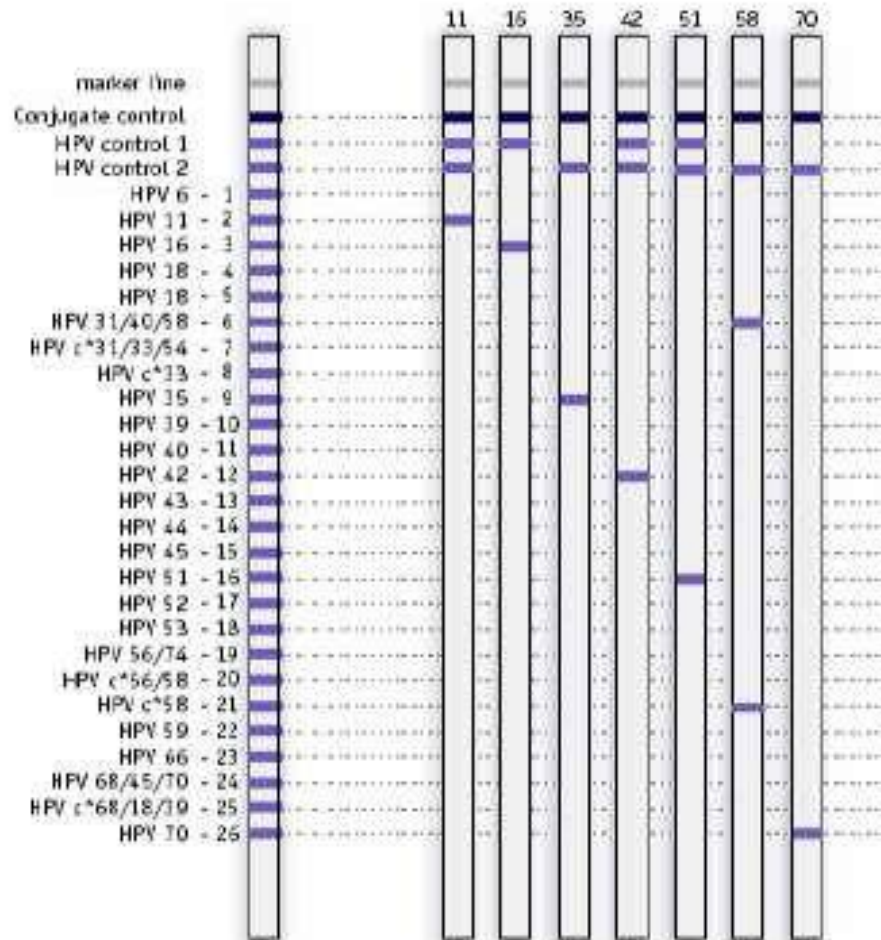


Figure 38: Bandelette du kit INNO-LiPA HPV Genotyping Extra ® (Innogenetics) [109].

➤ Génotypage par puce à ADN:

Le principe de cette technique ressemble à celui de l'hybridation inverse sur bandelettes mais les sondes spécifiques sont fixées sur divers supports. Celles-ci sont fixées sous forme de spots sur différents supports (lame en verre ou en plastique, fond de tube tronqué) de tailles différentes (macro- ou micro rays). La mise en évidence peut être soit fluorimétrique soit colorimétrique selon le marquage des amorces utilisées pour la PCR (respectivement biotine ou fluorochrome), et la lecture est automatisée. Cette technique, simple et rapide, permet aussi de détecter les infections multiples (Figure39) [109].

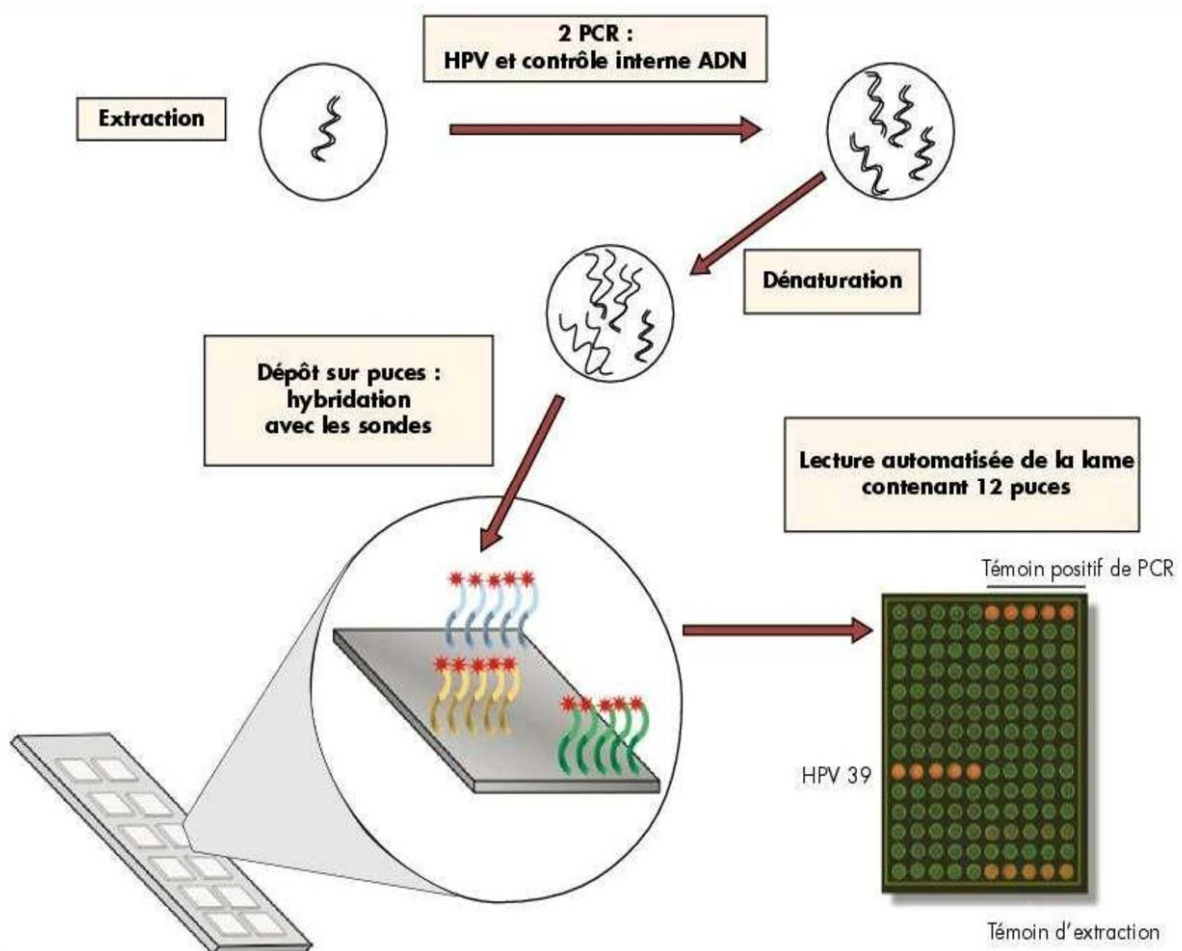


Figure 39: Principe de génotypage par hybridation inverse sur puce a ADN [109].

➤ **Génotypage par technologie d'array en suspension : Luminex® (figure40)**

Il s'agit d'une technologie utilisant la cytométrie de flux. Des sondes spécifiques de chaque génotype sont fixées sur des microbilles de polystyrène, elles-mêmes marquées par un fluorophore. Deux lasers permettent ensuite de révéler les amplicons par cytométrie de flux. Différentes approches ont été décrites dans la littérature mais une seule est commercialisée à ce jour. Il s'agit du test Digene *HPV* Genotyping LQ Test® (Qiagen), qui amplifie le gène L1 à partir des amorces GP5+/GP6+ et permet de génotyper les 13 *HPV* HR et 5 *HPV* probablement à HR [122].

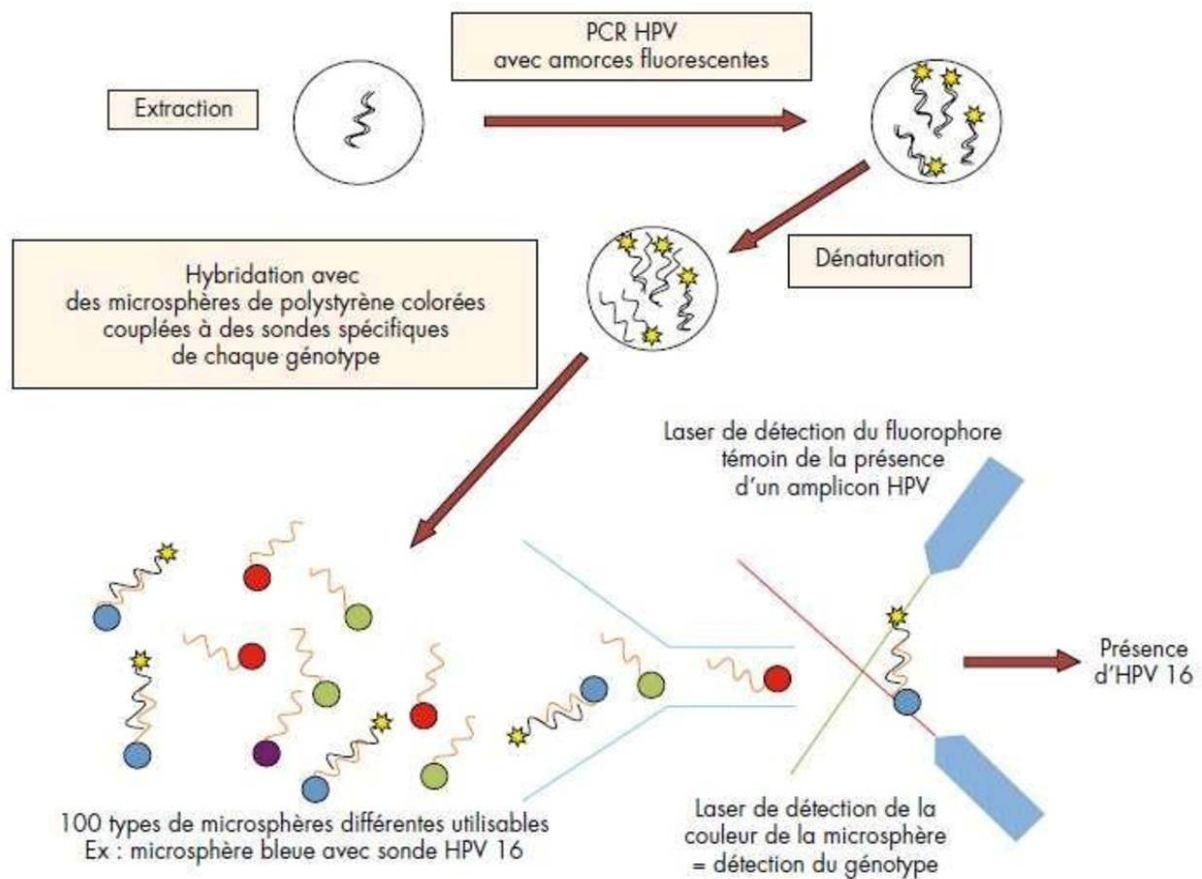


Figure 40: Principe de génotypage par technique de Luminex [109].

2-2-3-2-Détection quantitative de l'ADN d'HPV :

Cette approche utilise la Real Time PCR (RT-PCR) ou PCR en temps réel pour évaluer la charge virale *HPV* présente dans un échantillon qui pourrait être un biomarqueur des lésions du col de l'utérus [123]. Différentes techniques de RT-PCR ont été développées reposant sur le principe d'une amplification d'un fragment relativement court d'ADN d'*HPV* à l'aide de deux amorces de PCR et détection des amplicons simultanément avec un agent intercalant de type SYBR Green® ou une sonde oligonucléotidique spécifique par mesure de la fluorescence émise à chaque cycle de PCR. La fluorescence émise est proportionnelle à la quantité de cible présente [123]. Elle permet entre autres la quantification précise du nombre de copies d'*HPV* grâce à l'utilisation de standards internes (gamme étalon) comportant un nombre de copie connu.

Cette technique en pratique est plus souvent utilisée pour la détection et la quantification d'*HPV* 16 et 18 [124, 125]. Certains auteurs ont rapporté que la détermination de la charge virale en *HPV* 16 pouvait avoir un intérêt en pratique clinique pour identifier les patientes présentant plus un risque de développer une lésion néoplasique [126].

2-3-Diagnostic anatomo-pathologique:

Il se traduit histologiquement par une hyperplasie de l'épithélium malpighien (acanthose). Celui-ci comporte souvent une papillomatose sous forme d'axes conjonctivo-vasculaires soulevant l'épithélium. Il s'y associe des troubles de maturation à type de parakératose à la surface du revêtement. Ce dernier héberge parfois des cellules dyskératosiques. C'est surtout la koïlocytose qui est indispensable pour porter le diagnostic. Le koïlocyte est une cellule superficielle ou intermédiaire caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique périnucléaire avec un cytoplasme périphérique densifié, associée à un noyau augmenté de volume et à une chromatine irrégulière. On observe parfois des cellules binucléées ou multinucléées [127].

L'hyperplasie épithéliale et la papillomatose sont très marquées donnant une lésion végétante d'aspect polypoïde [127].

Dans le cadre de Diagnostic différentiel histologique :

Condylome plan: Présence de la papillomatose, l'acanthose, la parakératose et la koilocytose mais l'hyperplasie est à peine perceptible et le relief de l'épithélium malpighien est peu modifié, d'où le terme de condylome plan [127].

Condylome spiculé: Présence de la papillomatose, l'acanthose, la parakératose et la koilocytose mais avec de multiples franges conjonctivo-vasculaires hérissant la surface de petits spicules [127].

Condylome endophytique: Présence de la papillomatose, l'acanthose, la parakératose et la koilocytose mais avec une hyperplasie à développement interne avec atteinte des glandes endo-cervicales [127].

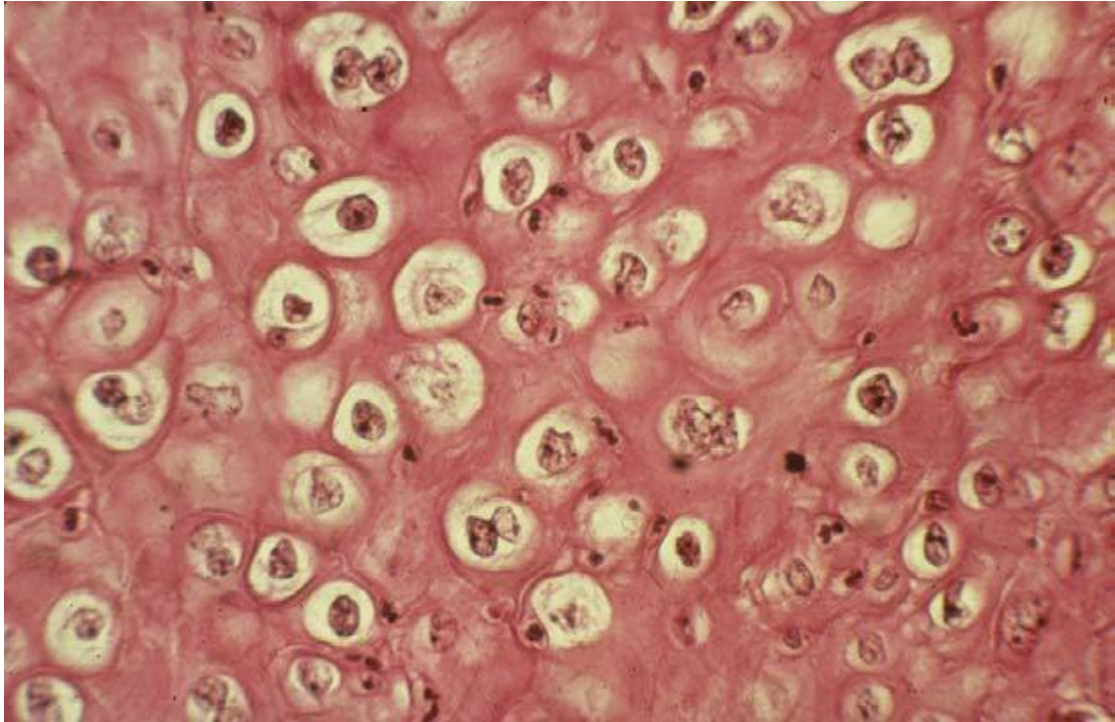


Figure 41: Koilocytes en histologie [107].

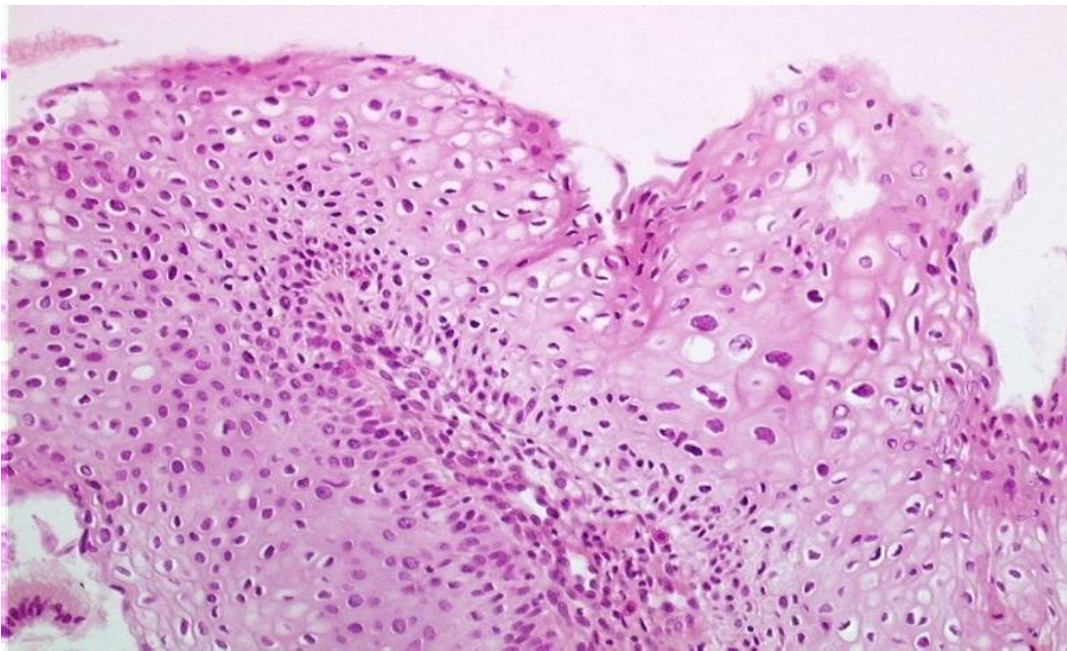


Figure 42: Condylome (aspect microscopique) : hyperkératose, papillomatose, aspects cytopathogènes d'une infection *HPV*: halos clairs périnucléaires, cellules multinucléées [128].



Figure 43: Aspect histologique du condylome acuminé de la cavité buccale (HE x 50) [129].

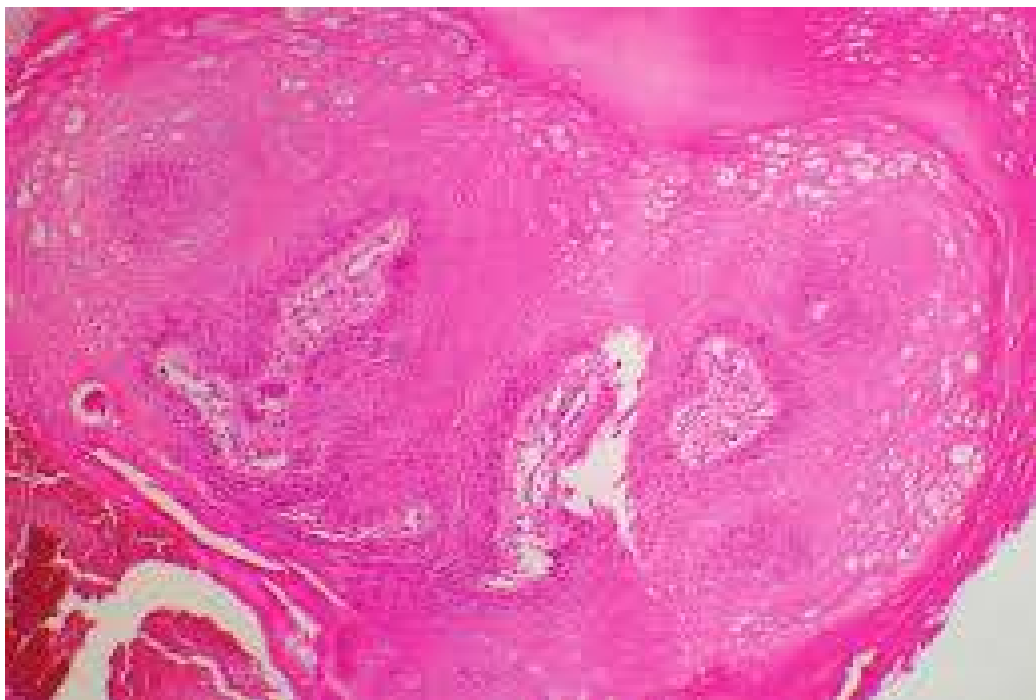


Figure 44: Aspect histologique du condylome acuminé de la cavité buccale (HE x 200) [129].



Diagnostic différentiel



V-Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel des condylomes acuminés est généralement facile devant un aspect clinique évocateur et la notion de contagion [130].

Les condylomes acuminés doivent être différenciés des :

- **Condylomes papuleux:**

Ils apparaissent sous l'aspect des papules pigmentées, rosées ou de couleur de peau normale, multiples, à surface lisse, isolées ou en nappe [131].

- **Condylomes plans:**

Ils apparaissent sous l'aspect des macules rouges ou rosées de la muqueuse génitale ou anale, qui peuvent être rendues plus visibles par application d'acide acétique à 5% et examen à la loupe ou au colposcope [131].

- **Verrues vulgaires:**

Ils sont causés par *HPV 2* sont des formations tumorales cutanées à bord net, à surface rugueuse et kératosique. Leur taille varie de 1 à plusieurs millimètres [132].

Des lésions très proches les unes des autres peuvent être confluentes.

Elles peuvent siéger sur l'ensemble du revêtement cutané, mais surtout sur le dos des mains et sur la face d'extension des doigts. On note parfois un phénomène de Koebner (localisation des verrues sur des sites de traumatismes). Une verrue sous-unguéale ou péri-unguéale peut retentir sur la conformation de l'ongle et le déformer [132].

Les verrues des bouchers et des poissonniers sont un cas particulier : elles sont dues au *HPV 7* alors que ce virus n'a jamais été isolé chez les animaux manipulés [132].

- **Xanthome verruciforme:**

Il représente une condition hyperplasique de l'épithélium de la peau, la bouche et des organes génitaux qui se caractérisent par une accumulation sous-épithéliale d'histiocytes riches en lipides. Malgré que le xanthome verruciforme représente une lésion papillaire, *HPV* y a été retrouvé que dans un faible nombre de lésions. Cette lésion est probablement une réaction peu commune ou une réponse immunitaire à un traumatisme épithélial [133].

Les lésions apparaissent comme une masse légèrement surélevée, bien limitée, molle, asymptomatique avec une surface de couleur blanche, jaune ou rouge de texture papillaire ou rugueuse [133].

- **Syndrome de Cowden:**

C'est une maladie génétique rare caractérisé par des hamartomes disséminés, et par un risque néoplasique accru [134].

- **Pseudos condylomes rencontrés au cours de certaines affections générales (maladie de crohn, *bilharziose* urogénitale) [130].**

- **Couronne perlée du gland ou couronne sous balanique:**

C'est physiologique, se présente chez certains hommes à la puberté et essentiellement dans la seconde et troisième décennie de vie. Elle se caractérise par la présence de petites surélévations cutanées blanches (les follicules sébacés, présents chez tous les hommes, mais généralement non visibles ou peu visibles) sur la couronne pénienne. La structure histologique tissulaire évoque l'angiofibrome [135].

- **Papillomatose vestibulaire vulvaire physiologique:**

Elle est présente chez plus d'un 1/3 des femmes [136]. Le caractère filiforme, translucide et la disposition symétrique sur les faces internes des petites lèvres, s'étendant parfois sur tout le vestibule, permet de la différencier des condylomes.

Plusieurs études ont démontré l'absence du rôle étio-pathogénique des *HPVs* dans ce phénomène [137]. En effet, lorsque ceux-ci sont trouvés dans ces lésions, leur taux ne dépasse pas celui des infections génitales latentes à *HPV* (soit environ 10 %) [136,138]. Au plan histologique, ce sont des lésions papillomateuses exophytiques, centrées par un axe conjonctivo-vasculaire recouvert d'un épithélium souvent orthokératosique. La présence de quelques cellules d'aspect koïlocytaire ne signifie pas la présence d'une infection à *HPV*.

- **Syphilides secondaires végétantes:**

Elles sont non prurigineuses, non douloureuses, multiples, molles, papuleuses ou érosives et très contagieuses. La recherche de *tréponèmes* par le microscope à fond noir est très souvent positive en cas de lésions érosives [139].

- **Keratose séborrhéique:**

Il s'agit là d'une dermatose palpable, mais dont la coloration est plus pigmentée (dans les tons marron), et l'aspect, plus gras (comme "huileux" en quelque sorte). Elle est bénigne, ses contours sont bien délimités, et on peut l'extraire, même en la grattant. C'est le genre de lésion qui apparaît avec l'âge (elle est propre à la vieillesse). Elle n'est pas contagieuse [140].

- **Donovanose:**

C'est une IST due au *Calymmatobacterium granulomatis* qui réalise une ulcération génitale ou périnéale granulomateuse irrégulière surélevée sur les berges.

- **Maladie de Bowen:**

C'est un carcinome épidermoïde (ou spinocellulaire) intra-épidermique (carcinome in situ), favorisé par le soleil et l'arsenic. Elle peut toucher la peau mais aussi les muqueuses. Elle apparaît sous forme d'une lésion brun rougeâtre arrondie ou arciforme et bien délimité dont la surface est un peu surélevée et squameuse. Son

diagnostic est histologique. Son évolution est très lente et la maladie présente un excellent pronostic de guérison. En revanche, en l'absence d'un diagnostic et d'un traitement approprié, elle évolue lentement mais sûrement vers un véritable carcinome épidermoïde invasif [141]. Ce dernier est une lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale. Il peut prendre parfois un caractère végétant ou bourgeonnant [130].

- **Cancer du col utérin:**

C'est un cancer invasif qui se développe à partir de l'épithélium malpighien du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus ne se développe que très lentement mais dans une immense majorité des cas après une infection persistante par un *papillomavirus humain* oncogène (HPV), un virus sexuellement transmissible avec un tropisme pour les épithéliums malpighiens. Les lésions sont soit ulcérales soit bourgeonnantes du col utérin ou même parfois ulcéro-bourgeonnantes [142].

- ***Molluscum contagiosum:***

C'est une dermatose cutanée contagieuse causée par un virus de la famille des *poxvirus*. Elle est caractérisée par une papule arrondie ombiliquée de quelques millimètres de diamètre, généralement non prurigineuse, d'où une matière blanchâtre (composée de cellules épidermiques altérées) sort parfois à la pression [143].

Ce sont les enfants qui sont le plus souvent touchés par une insuffisance de défense immunitaire contre le virus de la famille des *Poxviridae* responsable de la dissémination des lésions.

- **Lichen plan :**

Il s'agit de papules de couleur brunâtre ou violine recouvertes de petites stries blanchâtres en réseau prédominant à la face antérieure du poignet, avant-bras, coude, genou, région lombaire de façon symétrique [130].



Evolution et complication



VI-Evolution et complication:

1-Evolution :

Dans la majorité des cas le *papillomavirus* est détruit spontanément par l'immunité en quelques mois. Quand il persiste dans l'organisme, il peut devenir responsable, selon le type d'*HPV* en cause, de lésions bénignes (condylomes) ou de lésions cancéreuses [144].

Dans L'infection à *HPV* inactive ou latente le virus est présent au niveau des muqueuses ou de la peau sans symptôme ou lésion visible. Le *HPV* peut rester "dormant" ou "quiescent" des mois, voire des années, sans développer d'anomalie. Les virus dormants ne se multiplient pas ; l'infection n'est donc pas contagieuse [144].

Dans la majorité des cas, la réponse immunitaire induite en réaction à l'infection par le *HPV* permet d'éliminer spontanément le virus. Le temps nécessaire à l'élimination du virus est appelé temps de clairance. À un an, le *HPV* est éliminé trois fois sur quatre. Avec l'augmentation de ce temps de clairance le risque de la persistance de l'infection augmente. Les infections à *HPV* à bas risque sont éliminées plus facilement que celles à *HPV* à haut risque. On estime que la clairance des *HPV* à bas risque oncogènes (ex : *HPV* 6 ,11) est de l'ordre de 3 à 6 mois tandis que celle des *HPV* à haut risque oncogènes (ex : *HPV* 16,18) est de l'ordre de 12 à 16 mois [144, 145].

L' *HPV* devient persistante et active lorsque la personne ne développe pas l'immunité nécessaire pour éliminer le virus. Une femme de plus de 30 ans sur dix est concernée. Les personnes immunodéprimées éliminent moins facilement le *papillomavirus*, ce qui explique la sensibilité des personnes vivant avec le *VIH* aux formes diffuses et résistantes aux traitements des CAs ; et aux cancers dus aux *HPVs* (cancer du col de l'utérus chez la femme, cancer de l'anus chez l'homme) [144].

Les condylomes acuminés induites par des *HPV* à bas risque (*HPV* 6 et 11 dans 90 % des cas) sont bénignes mais la coexistence de condylomes (*HPV* à bas risque) et de dysplasies (*HPV* à haut risque) est possible [144].

La régression spontanée des CAs génitaux externes est évaluée à environ 20 %. Cinquante pour cent restent stables et 30 % ont un risque d'extension et de progression à d'autres sites ano-génitaux [82].

Les condylomes acuminés du col utérin : régressent dans 50 % des cas ; se stabilisent dans 40 % des cas ; s'aggravent dans 10 % des cas.

83 % des condylomes acuminés génitaux que l'on met en évidence pendant la grossesse disparaissent après l'accouchement (dans le post-partum) [146].

2-Complications :

- Le récurrence: le taux de récurrence est important malgré l'instauration d'un traitement.

- Psychologiques : Le condylome acuminé peut avoir des effets psychologiques importants sur les patients, notamment l'anxiété, la culpabilité et la colère. Les patients peuvent également avoir des inquiétudes quant à la perte de fertilité et au cancer [147].

- La tumeur de Buschke-Löwenstein ou condylome acuminé géant :

La tumeur de Buschke-Löwenstein est une prolifération verruqueuse géante de la région ano-génitale dont les risques évolutifs sont l'envahissement local et la transformation maligne. Le potentiel évolutif local agressif a conduit certains auteurs à l'inclure dans les carcinomes verruqueux. Initialement décrite sur la verge, la tumeur de Buschke-Löwenstein atteint plus rarement la vulve et la région péri-anales. Elle est responsable de 5 à 24 % des carcinomes de la verge. La tumeur de Buschke-Löwenstein de la verge survient principalement chez des hommes non circoncis et dans deux tiers des cas de moins de 50 ans. Elle débute par des condylomes dans le

sillon balano-préputial qui s'étendent pour former une tumeur bourgeonnante en « chou-fleur » qui détruit les structures normales. L'examen histologique montre une hyperpapillomatose endo et exophytique, une hyperacanthose, un épithélium bien différencié, régulier, sans anomalies cytonucléaires. Dans les couches superficielles, il existe des koilocytes. La membrane basale est respectée. La bénignité histologique qui contraste avec l'importance clinique de la tumeur permet d'affirmer le diagnostic. La transformation maligne sous forme de carcinome micro-invasif ou de carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié invasif peut survenir et rend nécessaire l'examen histologique avec coupes en série de la totalité de la pièce opératoire. Dans plusieurs observations, les *HPVs* de types 6 ou 11 ont été mis en évidence. En cas de transformation maligne, les métastases, en majorité locales, sont rares [84].



Figure 45: Tumeur de Buschke-Löwenstein [84].



Traitement



VII-Traitement

1-Principes:

On ne dispose pas de traitement antiviral efficace utilisable sur les CAs. L'objectif du traitement est d'une part la disparition des lésions visibles (l'éradication virologique est illusoire) et d'autre part d'éviter la contamination du ou des partenaires sexuels. Le traitement repose sur une collaboration multidisciplinaire (dermatologues, gynécologues, urologues, proctologues). Tous les traitements ont un taux élevé d'échec et des taux élevés de récurrences à 3 mois [103].

L'information du patient sur les points suivants est primordiale avant tout traitement [103]:

- Expliquer les modes de contamination et préciser les délais d'incubation des CAs (environ 3 mois, mais les délais peuvent être de 3 semaines à plusieurs années) pour éviter des conséquences dramatiques dans des couples stables ;
- préciser le degré de contagiosité élevé des CAs ;
- insister sur la possibilité de régression spontanée des lésions et sur la fréquence des formes asymptomatiques expliquant des survenues retardées ou la négativité du bilan chez le(s) partenaire(s) ;
- souligner la bénignité des lésions externes, la fréquence des récurrences, la transmission possible de CAs externes « non couverts » par le préservatif ou lors des « préliminaires » amoureux sans préservatif ;
- insister sur la nécessité d'une surveillance pour évaluer la réponse au traitement ;
- expliquer l'absence d'influence du traitement sur l'histoire naturelle de l'infection virale à *HPV* non oncogènes qui persistera pendant un certain temps par la suite [103] ;
- insister sur l'abstinence ou le rapport protégé pendant la durée du traitement.

2-Moyens thérapeutiques:

Les méthodes utilisées pour traiter les CAs sont diverses et peuvent être médicaux ou chirurgicaux, destructrices ou non destructrices.

Les traitements destructeurs utilisent des méthodes physiques : (chirurgie, électrocoagulation, cryothérapie et laser CO₂) ou des méthodes chimiques (podophylline, podophyllotoxine, 5 fluoro-uracile et acide trichloracétique), tandis que les traitements non destructeurs sont basées sur l'immunomodulation (imiquimod, interféron). On peut également distinguer les moyens thérapeutiques selon qu'ils soient appliqués par les patients eux-mêmes ou administrés par le médecin.

2-1- Traitements chimiques:

2-1-1- Podophylline et dérivés :

Au début des années quarante, l'introduction de la podophylline dans le traitement des condylomes a ouvert une voie thérapeutique nouvelle. Elle s'agit d'une résine poudreuse obtenue en précipitant une alcoolature du rhizome de podophylle pelté (*Podophyllum peltatum*) ou de *Podophyllum hexandrum* avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique [148], c'est une molécule à effet kératolytique et antimitotique, Elle intervient en inhibant les mitoses en métaphase, et par son action directe sur la microcirculation, crée un vaso-spasme des petits vaisseaux et une nécrose [62, 107]. Il est utilisé à des concentrations de 10 à 25 % dans de la vaseline. Du fait du risque de complications systémiques (troubles neurologiques, coma, leucopénie, thrombopénie), ce traitement n'est plus recommandé [107].

Sullivan et ses collaborateurs ont montré que parmi les constituants qui ont été retirés de cette drogue, la podophyllotoxine, aussi bien que l' α -peltatine et la β -peltatine, sont biologiquement actifs [149].

La podophyllotoxine, est aujourd'hui recommandée plutôt que la podophylline en raison de sa plus meilleure efficacité et de sa plus grande innocuité [148]. La podophyllotoxine à 0,5 % est commercialisée sous forme de solution pour application locale sous le nom de (Condyline®, Wartec®). C'est un dérivé de la podophylline, elle est obtenue par extraction à l'aide de solvants organiques et isolée par chromatographie. Elle est commercialisée depuis 1988. Cette molécule a une action antimitotique et cytolytique puissante qui entraîne la nécrose des condylomes. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte. Elle est appliquée 2 fois par jour par le patient matin et soir, à l'aide d'un applicateur pendant trois jours consécutifs, chaque semaine pendant un maximum de 5 semaines successives. Ce traitement s'applique sur le CA, si besoin en protégeant la peau péri lésionnelle par une pâte à l'eau, de la vaseline ou une pommade épaisse à base de zinc. Les effets secondaires se produisent dès le deuxième ou troisième jour, lors du début de la nécrose du condylome. Il s'agit le plus souvent d'un érythème 64 %, érosions 63 %, œdème 16 %, brulures 59 %. Cette réaction fréquente s'estompe après quelques jours de corticoïdes topiques. Pour minimiser les effets indésirables locaux, la podophyllotoxine doit être éliminée par lavage 1 à 4 heures après l'application et Les rapports sexuels doivent être évités lorsque la podophyllotoxine est toujours sur la peau. Elle est utilisée dans le traitement des condylomes acuminés externes de surface inférieure à 4 cm², en excluant les localisations vaginales, endocanalaire et péri- anales et en alternative aux autres thérapeutiques (cryothérapie, méthodes chirurgicales...). Après plus de deux ou trois récurrences ou la non disparition des lésions après cinq semaines de traitement par la podophyllotoxine, il y a lieu d'abandonner ce traitement [103,150,151,152,130].

La podophyllotoxine est utilisée quatre semaines en crème à la concentration 0,15 % [151].

Une large étude contrôlée sur 709 patients ayant des CAs a montré une efficacité significative par rapport au placebo avec des taux de disparition de 58 à 77 % et de récurrence de 4 à 33 %. [82].

2-1-2- 5 fluoro-uracile:

Le 5 fluoro-uracile (Efudix 5 %®) est un antimétabolite fluoré de la pyrimidine qui fonctionne comme un agent antinéoplasique en bloquant la synthèse de l'ADN [154].

La crème dosée à 5 % peut rester en place 12 heures de suite puis doit être rincée soigneusement, ceci pendant 5 à 10 jours [82]. Il est souvent responsable d'irritation ou de sensation de brûlure et parfois des nécroses à l'origine d'ulcérations douloureuses nécessitant une protection des tissus de voisinage par une pâte d'oxyde de zinc [103,107].

Son efficacité est d'environ 50 % sur les lésions muqueuses mais reste très décevante pour les lésions cutanées [107]. Aujourd'hui ce produit est réservé aux condylomes récidivants du méat urétral [82]. Il est contre-indiqué pendant la grossesse [154].

2-1-3-Acide trichloracétique:

L'acide trichloracétique c'est un agent kératolytique utilisé à des concentrations de 50 à 85 % en application locale, il entraîne une destruction de l'épithélium par dénaturation des protéines cellulaires. Appliqué en solution aqueuse ou alcoolique par le praticien avec un coton-tige une fois par semaine pendant trois semaines, il est plus efficace sur le versant muqueux que sur le versant cutané, parfois utile sur des lésions méatiques ou urétrales distales. N'étant pas absorbé, il ne nécessite pas de rinçage et n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. Les effets secondaires sont à type de brûlures ou d'érosion. S'il est appliqué sur des tissus sains, il faut laver l'endroit touché avec du savon liquide ou du bicarbonate de soude. Les dommages aux tissus avoisinants peuvent être minimisés grâce à une protection avec de la Vaseline [155].

Il permet une guérison complète dans 64 à 80 % des cas. Le taux de récurrence est de 36 % [82].

2-2- Traitements antiviraux:

Le cidofovir est un analogue nucléosidique acyclique du monophosphate de désoxycytidine, qui agit en inhibant sélectivement l'ADN polymérase et en bloquant la synthèse et la réplication de l'ADN viral, ce qui entraîne l'apoptose des cellules infectées par le virus. Le cidofovir n'est pas encore autorisé pour le traitement du condylome acuminé et n'a été approuvé actuellement que pour le traitement de la rétinite à *cytomégalo*virus chez les patients atteints du sida. Cependant, le cidofovir est actif contre un large spectre de virus à ADN, et l'administration topique du cidofovir s'est avérée efficace contre l'*herpès simplex*, le *molluscum contagiosum* et les lésions du HPV. Au cours de la dernière décennie, ce médicament a été de plus en plus comme thérapie pour les condylomes ano-génitales graves et récurrentes. À ce but, Le cidofovir peut être utilisé comme un traitement topique appliqué par le patient et en intra lésionnel administré par le médecin [156].

Il existe un nombre croissant de preuves montrant la sécurité et l'efficacité du cidofovir topique pour le traitement des condylomes anogénitales (preuves de niveau IIB). Snoeck et al ont mené la première étude en double aveugle, étude contrôlée par placebo sur l'utilisation des cidofovir (cidofovir 1%, appliqué une fois par jour pendant 5 jours toutes les deux semaines pour un maximum de 6 cycles) chez les patients immunocompétents, présentant au moins une réduction de la moitié de la surface lésionnelle chez 16 des 19 patients à 12 semaines, avec neuf patients ayant une régression lésionnelle complète. Douglas et al ont évalué l'utilisation du gel topique de cidofovir pour le traitement du condylome chez des patients atteints du SIDA dans un essai clinique de phase I/II, et ont montré des réponses complètes ou partielles chez 65% des patients (n = 46). Enfin, Matteelli et al, dans une étude randomisée et contrôlée par placebo sur les condylomes ano-génitales externes chez les patients infectés par le VIH, ont montré que la crème de cidofovir à 1 % était significativement plus efficace que les topiques habituels dans le l'éradication des condylomes ano-

génitales. De nombreuses études de cas menées chez des patients immunodéprimés et immunocompétents confirment également l'utilisation du cidofovir dans le traitement des condylomes ano-génitales [156].

L'effet secondaire le plus courant du cidofovir topique est une réaction légère à modérée au site d'application (douleur, prurit et éruption) ressentie par 39 % à 68 % des patients, et plus rarement une érosion ou une ulcération au site d'application. Un seul cas de complication systémique (insuffisance rénale aiguë) a été signalé avec le traitement topique au cidofovir, survenant chez un receveur d'une greffe de moelle avec une insuffisance rénale chronique sous-jacente. Ce patient a développé une insuffisance rénale aiguë avec des caractéristiques d'acidose tubulaire au 19^{ème} jour d'une cure d'application topique de cidofovir. Une guérison spontanée a été observée après le retrait du cidofovir. Bien que la toxicité systémique semble être extrêmement rare, il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients avec des antécédents d'insuffisance rénale [156].

2-3-Traitements immunomodulateurs:

En l'absence de traitement antiviral spécifique efficace contre ce virus et en prenant compte la disparition spontanée possible des lésions, Les traitements immunomodulateurs sont envisagées depuis de nombreuses années. Ceux-ci visent à stimuler l'immunité générale ou locale de manière non spécifique. Si les résultats de l'interféron sont très décevants, le développement plus récent d'un immuno-modulateur typique génère des espoirs plus sérieux pour le traitement des lésions génitales aux *HPVs*.

2-3-1-Interféron:

L'interféron, à cause de ses propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodultrices, a été utilisé dans le traitement des condylomes. Que ce soit par voie topique locale, en intra-lésionnel ou par voie systémique, sa faible efficacité, ses effets secondaires et son coût ont limité son utilisation [84].

L'interféron par voie topique locale, en intra-lésionnel a vu son efficacité évaluée de façon contradictoire dans la littérature. On en réserve l'usage aux lésions limitées résistant aux autres traitements [107].

L'interféron par voie systémique reste limité aux formes diffuses et récidivantes, en particulier chez les immunodéprimés [107].

2-3-2-Imiquimod (Aldara®):

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire utilisé depuis 1998 [150]. C'est une molécule ligand des récepteurs de l'immunité innée Toll-like de type 7 (TLR-7), dont la fixation sur les macrophages et les monocytes entraîne la production de l'interféron gamma et du TNF alpha et autres cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 6, 8, 10 et 12. Il stimule la réponse immunitaire cytotoxique, ce qui se manifeste généralement par une exacerbation de l'inflammation cutanée. Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le sujet immunocompétent [157].

Il est indiqué dans le traitement local des condylomes génitaux externes et péri-anaux externes de l'adulte [158].

Les données de sécurité préclinique n'ont pas révélé de risque mutagène ou carcinogène chez l'homme [150].

L'imiquimod 5 % crème est utilisé en couche mince 3 fois par semaine le soir au coucher en massage prolongé jusqu'à sa pénétration. Elle doit être rincée le matin de façon soigneuse. La durée maximale du traitement est de 16 semaines. Une rougeur associée à une sensation de brûlure, des érosions ou ulcérations sont quasiment toujours observés. Plus rarement, des manifestations générales avec fièvre élevée et syndrome pseudo-grippal sont observées. Des vitiligos induits localement sont décrits [157]. Ces effets indésirables représentent des témoins de l'efficacité du traitement. Dans le but d'éviter un arrêt intempestif du produit, il faut soit des applications espacées d'imiquimod soit des applications d'un topique cicatrisant en pommade les jours sans imiquimod.

Ce traitement montre une efficacité de 45 % à 67 % des cas au mieux, avec des résultats moins bons chez l'homme circoncis [159]. Une étude européenne a confirmé le taux de guérison comparable à celui des femmes chez les hommes non circoncis. Cependant, la tolérance est moins bonne. Un autre intérêt de ce produit réside dans le fait que le taux de récurrence après traitement est plus faible qu'avec les autres traitements du fait de la réduction de la charge virale (13%) [159]. L'imiquimod est inefficace en cas d'immunodépression sévère (moins de 200 CD4 chez des sujets *VIH* positif). Une évaluation récente chez le suivi *VIH* positif contrôlé par HAART (plus de 200 CD4) montre des résultats intermédiaires [160,161].

Parmi le nombre limité des cas signalés, aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été remarqué. Bien que l'imiquimod ne se soit pas révélé nocif pour le fœtus dans les études chez l'animal, et compte tenu du peu d'informations disponibles, l'imiquimod ne doit être prescrit qu'avec prudence pendant la grossesse [162].

2-4-Traitements physiques et chirurgicaux:

2-4-1-Exérèse chirurgicale:

Rarement de première intention, l'exérèse chirurgicale des condylomes génitaux peut être réalisée soit avec des ciseaux soit avec une lame de bistouri. Elle est utile en particulier pour les lésions de grande taille et celles impliquant le méat urétral. La circoncision est parfois indiquée pour des lésions endo-préputiales profuses ou récidivantes ; elle permet l'exérèse de toute ou partie des condylomes, complétant le traitement avec une autre méthode [103,163].

Ce traitement est effectué quand on souhaite un examen anatomopathologique de confirmation. Un bistouri électrique est nécessaire pour l'hémostase car l'excision est hémorragique [103,163].

2-4-2-Cryothérapie:

C'est un traitement de choix, souvent de première intention pour les condylomes externes et exophytiques de petite taille. Ce traitement est possible chez la femme enceinte.

La cryothérapie induit une lésion vasculaire et un œdème et conduit à la nécrose cellulaire épidermique et dermique [103,107,163].

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, le nombre d'applications sont variables, fonction du type des lésions, de leur localisation, de leur étendue et du statut immunitaire du patient. Les effets observés sont inhérents aux méthodes destructrices: douleurs et ulcérations. La fréquence des séances est fonction des délais de cicatrisation après la première séance test (1 séance par semaine à 1 séance par mois). L'application préalable d'un anesthésique local en diminue le caractère désagréable [103,107,163].

Attention aux condylomes génitaux sur le frein du prépuce qui ont une tendance à la fibrose cicatricielle après traitement. La cicatrisation se produit habituellement en 1 à 2 semaines. Une disparition des lésions est obtenue dans 70-96 % des cas mais les récurrences sont fréquentes malgré la multiplication des séances. On estime que le taux de récurrence est de l'ordre de 25 à 39 % [82].

2-4-3-Électrocoagulation:

Elle nécessite une anesthésie locale (lésions externes), voire une anesthésie générale (lésions internes, étendues ou multifocales) [163].

Les systèmes à courant alternatif produisent une coupe, une coagulation ou un mélange des deux. Des études anciennes montrent une disparition des lésions dans 61 à 94 % des cas dans les 3-6 semaines suivant ce traitement. Deux essais randomisés

montrent une meilleure efficacité de l'électrocoagulation par rapport à la cryothérapie, toutefois, la différence est seulement à court terme et ne persiste pas après 3 mois de suivi [163].

La boucle diathermique (LEEP) a été comparée au laser CO2 pour les condylomes génitaux chez 28 femmes. Cette étude a montré une disparition de l'ADN viral chez 86 % des patientes traitées par LEEP et 75 % des patientes traitées par laser CO2 [163].

Le taux de récurrences est de 25-51% [82].

C'est à notre avis la meilleure option au cabinet lorsque le nombre de lésions n'est pas trop important et en cas d'échec de la cryothérapie, mais un système d'aspiration des fumées est nécessaire comme pour le laser CO2 ainsi que le port du masque adapté (FFP2) [163].

Elle est indiquée en cas de condylomes très exophytiques avec une fine base d'implantation [82]. Elle peut être pratiquée sur les condylomes de la marge anale et en intra-canalair (rectum vide sous peine de risque d'explosion) [163].

2-4-4-Vaporisation au laser CO2 :

L'anesthésie locale à la xylocaïne est indispensable, voire une anesthésie générale (lésions profuses ou multifocales) et la grossesse n'en contre-indique pas l'usage [103].

Ses indications : les lésions externes et les lésions endocanalaïres internes, sous contrôle visuel (loupe ou colposcope) [103].

Le laser CO2 utilise la lumière infrarouge focalisée pour détruire les tissus atteints. Il permet outre la vaporisation des lésions, l'hémostase et limite les dommages thermiques par rapport à l'électrocoagulation ce qui favorise la guérison rapide. Le laser CO2 est surtout utile lorsque les condylomes sont très profus. On utilise habituellement des puissances de 2 à 10 W ce qui permet d'avoir une bonne

profondeur d'action. Un liseré de sécurité autour de la lésion est toujours vaporisé pour diminuer le risque de récurrence. Lors du traitement laser, les tissus infectés sont échauffés et volatilisés. Le terme « fumées laser » désigne la fumée dégagée par les cellules lors de cet échauffement. Cette fumée est composée à 95 % de vapeur d'eau et à 5 % de substances nocives, parmi lesquelles se trouvent des substances chimiques toxiques (oxydes d'azote et de soufre...), des particules de taille respirable, des cellules viables, des bactéries et des virus. La vapeur d'eau sert de véhicule à ces différents composants. Plusieurs études ont mis en évidence la présence d'ADN d'*HPV* dans la fumée laser de lésions chez l'homme sans pouvoir préjuger de façon formelle du caractère infectieux de cet ADN. Le risque, s'il existe, paraît peu important mais ne doit pas être sous-estimé en raison des conséquences d'une infection respiratoire à *HPV* qui a été rapportée à deux reprises. Un équipement approprié est donc nécessaire : système d'aspiration des fumées à vide aspirant au plus près du site opératoire, ventilation de la pièce, appareils de protection respiratoire FFP2. Le risque de formation de cicatrices (souvent hypochromie prolongée), bien que faible, est supérieur à la cryothérapie. Il n'y a pas d'études récentes évaluant le bénéfice du laser CO2 [163].

Le taux de guérison est entre 72-97% et le taux de récurrence est entre 6-49% [82].

3-Indications thérapeutiques :

3-1-Condylomes acuminés génitaux externes:

Selon une enquête nationale effectuée en 2001 auprès de 652 dermatologues français, les traitements les plus souvent pratiqués en première intention devant des CA génitaux externes étaient respectivement pour les femmes et les hommes : la cryothérapie (84 à 93 % des cas) et la podophyllotoxine (40 à 55 %), suivis de l'imiquimod (30 à 32 %) et du laser CO2 (32 et 16 %). Cet ordre était bouleversé en seconde intention avec une place de choix pour le laser CO2 (70 et 60 %) suivi de l'imiquimod (38 et 47 %), puis de la cryothérapie (32 et 34 %) et de la podophyllotoxine (26 et 38 %) [82].

Les facteurs de choix thérapeutique sont :

- La localisation des lésions ;
- l'étendue des lésions externes ;
- les performances de chaque traitement ;
- les effets secondaires attendus et les contre-indications de chaque traitement ;
- la préférence du patient ;
- la préférence du médecin ;
- les cas particuliers : grossesse, récurrences, immunodépression (sujets *VIH* positifs) [82].

Le tout repose initialement sur le bilan d'extension. En présence de lésions externes isolées, ce sont la taille et le nombre de lésions qui guident le geste thérapeutique [82].

✓ Si les lésions sont très limitées ($n < 5$ ou $< 1 \text{ cm}^2$), elles seront détruites immédiatement lors de la consultation par applications d'azote liquide ou électrocoagulation. Trois à cinq séances peuvent être nécessaires pour éliminer totalement les lésions. Si le patient refuse ces traitements physiques souvent douloureux, des applications d'imiquimod ou de podophylotoxine peuvent être proposées. La résistance aux traitements physiques se définit par l'absence de disparition ou par la récurrence des lésions au même endroit avant trois mois. Si tel est le cas après 3 à 5 séances, un changement de traitement sera proposé (imiquimod ou laser CO₂) [82].

✓ Si les lésions sont de moyenne importance (entre 5 et 15 condylomes ou surface totale de 1 à 3 cm²), le traitement repose sur un compromis entre les souhaits du patient et les habitudes du médecin. Si le patient préfère un traitement immédiat, réalisé dans le cabinet du médecin, des applications d'azote liquide ou une séance

d'électrocoagulation seront pratiquées. Si le patient préfère un traitement médical plus progressif, à faire lui-même, et si le médecin juge que le patient est apte à appliquer régulièrement et correctement le traitement sur des lésions facilement accessibles, des applications d'imiquimod seront prescrites [82].

✓ Si les lésions sont très étendues ($n > 15$ ou $> 3 \text{ cm}^2$), c'est le statut immunologique du patient qui est déterminant.

Chez les patients immunocompétents, ces atteintes étendues sont l'indication préférentielle de l'imiquimod. En cas de résistance ou d'absence de disparition totale des lésions après seize semaines d'applications régulières, le traitement sera complète par une séance de laser CO₂ si les lésions sont toujours volumineuses, ou par des applications d'azote liquide ou de bistouri électrique si elles le sont moins [82].

Chez les patients immunodéprimés, le laser CO₂ sera le traitement de choix (ou éventuellement l'azote liquide si les condylomes sont petits et nombreux) [82].

✓ En présence de lésions internes associées (col, vagin, urètre, anus), celles-ci devront impérativement être détruites par un traitement physique, le plus souvent par laser CO₂ sous anesthésie générale [82] :

– Si les condylomes externes sont peu nombreux ou peu étendus ($n < 5$ ou $< 1 \text{ cm}^2$), ils peuvent être détruits en consultation par applications d'azote liquide ou électrocoagulation, avant la séance de laser CO₂. Ils peuvent également être détruits en une seule fois lors de la séance de laser CO₂ (préférence du patient).

– Si les condylomes externes sont nombreux ou étendus ($n > 5$ ou $> 1 \text{ cm}^2$), des applications préalables d'imiquimod seront proposées en attendant la date de l'intervention par laser CO₂ (souvent une ou plusieurs semaines). Le but de ce traitement sera de diminuer le nombre et la taille des lésions externes en période préopératoire et ainsi de limiter la morbidité du laser CO₂ [82].

3-2-Condylomes acuminés des muqueuses et semi-muqueuses:

Les modalités thérapeutiques varient en fonction du site des lésions : les condylomes du versant cutané de la vulve, du périnée et de la zone périanale régressent mieux sous la cryothérapie à l'azote liquide [164]. Pour les autres localisations, les indications sont variables :

- **Condylomes acuminés urétral :**

En première intention : cryothérapie ou l'acide trichloracétique.

En deuxième intention : excision, électrocoagulation ou laser co2 en cas d'intolérance ou d'échec de la thérapie de première intention [165].

Le 5 fluor-uracile, interféron sont des thérapies à utiliser seulement si les thérapies ci-dessus ne sont pas tolérées, ne sont pas disponible ou ont échouées.

- **Condylomes acuminés vésicale :**

Plusieurs agents intra-vésicaux ont été utilisés (podophylline, 5-fluorouracil, BCG thérapie) sans efficacité avérée. White a décrit le premier cas d'une résolution complète et sans récurrence d'un condylome de vessie après radio-chimiothérapie chez une patiente de 54 ans traitée pour cancer du canal anal. Le traitement conservateur repose sur des résections itératives ou la vaporisation au laser co2 si les lésions sont peu nombreuses. Cependant, en cas de gros volume tumoral ou de maladie extensive le seul recours demeure la chirurgie radicale avec un remplacement vésical [166].

- **Condylome acuminé anal:**

En cas de condylomes acuminés peu nombreux de la marge et/ou du canal anal, une destruction au bistouri électrique sous anesthésie locale est indiquée [155].

En cas de condylomes acuminés nombreux de la marge et/ou du canal anal, une destruction au bistouri électrique sous anesthésie générale est indiquée [155].

La cryothérapie, l'acide trichloracétique constituent aussi des alternatives thérapeutiques [167]

La présence d'un condylome rectal associé doit faire l'objet d'une consultation spécialisée en vue de réaliser une biopsie permettant d'écartier une lésion néoplasique. Le traitement des lésions intra-canalaires nécessite l'utilisation de 5 fluoro-uracile. Ce dernier pourrait être utilisé pour éviter les récives [167].

- **Condylomes acuminés cervicaux :**

L'attitude thérapeutique dépend de l'étendue des lésions. La possibilité de régression spontanée des condylomes acuminés justifie l'abstention thérapeutique à condition qu'une surveillance soit possible chez ces patientes. Le contrôle de ces lésions doit être systématique, comportant, dès leur découverte, un frottis cervico-vaginal et une colposcopie avec biopsies dirigées, en particulier si les condylomes acuminés siègent près de la jonction. La persistance de ces lésions rend légitime un traitement local qui comporte, le plus souvent, une destruction par vaporisation au laser co2 [168, 169].

- **Condylomes acuminés vaginaux :**

En première intention : la cryothérapie (ne doit pas être utilisée à l'aide d'un spray en raison du risque de perforation et/ou de fistule vaginales, L'azote liquide doit être appliqué à l'aide d'un coton-tige) ou l'acide trichloracétique [165].

En deuxième intention : électrocoagulation ou laser co2 en cas d'intolérance ou d'échec de la thérapie de première intention [165].

- **Condylomes acuminés extra-périnéaux :**

Condylomes oraux :

La destruction par chirurgie (au bistouri à lame froide ou au bistouri électrique) ou vaporisation au laser sous anesthésie locale est indiquée pour éviter la transmission

de la maladie et la multiplication des lésions. Malheureusement, l'élimination des condylomes ne suffit pas à éradiquer les *papillomavirus* et les récurrences sont fréquentes, surtout chez les individus immuno-compromis [170].

Localisation laryngée :

Le traitement de choix est le laser CO2 éventuellement associé à de l'interféron [84].

3-3-Terrains particuliers :

- **Condylomes de l'enfant :**

Envisagez toujours l'abstention thérapeutique en premier, car il peut y avoir une guérison spontanée. La difficulté est d'amener les parents à admettre cette stratégie de non-intervention.

Lorsque les lésions persistent plusieurs mois et sont vécues comme gênantes par l'enfant ou sa famille du fait de leur taille ou de leur nombre, le premier critère du choix thérapeutique est la sécurité du traitement. Il faut toujours choisir en premier les méthodes les plus simples qui peuvent être utilisées en consultation externe. Chez le petit enfant, le traitement chimique est le premier choix. Pour les enfants de plus de 7 ans, si les condylomes sont peu nombreux, un choix peut être fait entre la cryothérapie et le traitement chimique. La podophyllotoxine est toujours efficace et peu coûteuse. Vous pouvez également proposer l'imiquimod; le traitement est plus cher mais mieux supporté. Les lésions ulcérées sont une contre-indication à l'utilisation de la podophyllotoxine en raison du passage transcutané, qui pourrait être néfaste par effet systémique. Chez le grand enfant et l'adolescent, tous les traitements peuvent être envisagés.

En cas de lésions nombreuses et peu sensibles au traitement, il est possible de faire succéder les différents traitements topiques. Il est également possible de combiner les traitements chimiques et physiques et de ne recourir au traitement chirurgical qu'en dernière intention, notamment en cas de récurrence.

Lorsqu'une transmission par abus sexuel est envisagée, L'hospitalisation dans un centre de référence pour cette pathologie est souvent nécessaire pour protéger l'enfant et faire une enquête familiale. Quand une anesthésie générale est nécessaire pour effectuer un bilan lésionnel, les traitements par excision chirurgicale, électrocoagulation ou laser CO2 peuvent être réalisés en même temps [150].

- **Femme enceinte:**

Chez la femme enceinte, les petites lésions peuvent être uniquement surveillées dans l'attente de leur régression spontanée. En revanche, l'ablation des volumineux condylomes est recommandée car ils risquent de provoquer un obstacle mécanique lors de l'accouchement. Les traitements physiques sont alors indiqués (laser CO2 le plus souvent) [82].

Quel que soit le traitement initial, les condylomes récidivants seront traités préférentiellement par imiquimod [82].

Surveillance : examen de contrôle quelques mois après éradication à la recherche de récurrences (en moyenne trois mois) [82].

- **Sujets immunodéprimés :**

Le traitement des condylomes des sujets immunodéprimés est difficile, les patients répondent mal au traitement. Les principaux facteurs de résistance sont:

Le degré de l'immunodépression, l'étendue des lésions, la présence concomitante des atteintes dysplasiques, et l'association à des lésions anales [171].

Si la cryothérapie, podophylotoxine, le 5 fluoro-uracile et l'acide trichloracétique sont actives sur les lésions localisées, ils sont moins efficaces sur les formes diffuses qui répondent mieux au laser CO2 avec un pourcentage élevé de récurrence à long terme [171].

Pour les condylomes anaux, l'électrocoagulation et la chirurgie sont les plus efficaces [171].

Dans le cadre des alternatives thérapeutiques La vaporisation au laser co2 peut être utilisée [171].

L'électrocoagulation et La vaporisation au laser co2 doivent être utilisées avec prudence chez les patients séropositifs ; les fumées chirurgicales doivent être évacuées, comme chez tous les patients atteints de condylomes. On ignore si des particules virales actives (*VIH, HPV, hépatite viral b ou c*) peuvent être transmises dans ces fumées, bien que des particules actives de *HPV* aient été retrouvées [172].

La place de l'interféron dans le traitement des patients immunodéficients est incertain ; il a été associé à une augmentation des rejets de greffes et n'est actuellement pas recommandé pour les greffés. Son utilisation pour les patients séropositifs est encore en cours d'évaluation. Certains chercheurs ont constaté que l'interféron ne présente aucun avantage dans le traitement des condylomes chez les patients séropositifs, mais d'autres ont constaté un succès de l'interféron en relais des traitements par électrocoagulation, chirurgie ou vaporisation au laser [171,172].

Un traitement répété et un suivi étroit sont nécessaires pour traiter les patients immunodéficients [172].

L'effet de la trithérapie sur les condylomes et leur évolution reste à évaluer chez les malades dont la survie se trouve prolongée.

La fréquence de l'association des condylomes et des lésions dysplasiques chez les sujets *VIH+*, impose la pratique régulière d'un examen ano-génital avec anoscopie et la réalisation des biopsies en cas de lésions anales. La pratique régulière d'une cytologie cervicale et anale systématique et d'une détection d'ADN d'*HPV* proposée par certains auteurs paraît souhaitable [171].

3-4-Formes évolutives:

- **Tumeur de Buschke-Lowenstein :**

Le traitement des TBL est souvent difficile, même si l'histologie confirme la bénignité. La chirurgie reste le traitement de choix pour la majorité des auteurs. Elle doit être suffisamment large voire mutilante pour écarter le spectre de récurrence et espérer une guérison définitive. Elle est variable selon la localisation [173]. Dans les localisations péniennes une chirurgie conservatrice a été tentée, mais elle a généralement donné des résultats décevants [174]. Dans les localisations péri-anales, une exérèse avec conservation du sphincter et reconstruction est réalisée aussi souvent que possible, mais des interventions plus lourdes à type d'amputation du rectum ou d'amputations abdominopérinéales sont parfois nécessaires. Le caractère complet de l'exérèse chirurgicale de la TBL doit être confirmé par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Si l'exérèse chirurgicale est incomplète, la reprise chirurgicale est indiquée. Les patients présentant des lésions étendues avec plusieurs trajets fistuleux et/ou surinfection peuvent nécessiter une colostomie temporaire de décharge [173].

Les topiques locaux (podophylotoxine, 5 fluoro-uracile), l'électrocoagulation, la cryothérapie, et la destruction au laser largement utilisés dans le traitement des condylomes banaux sont inefficaces dans le traitement de la TBL. Ces moyens ont l'inconvénient majeur de ne pas fournir un tissu pour l'analyse histologique [173].

La chimiothérapie à base de méthotrexate ou de bléomycine peut être utilisée mais elle reste sans véritable apport, elle est surtout indiquée en préopératoire afin de réduire le volume tumoral et de diminuer l'agressivité de l'acte chirurgical. L'utilisation de la radiothérapie est controversée. Elle est utilisée en préopératoire pour diminuer la masse tumorale, ou en dernier recours pour des tumeurs non opérables. Pour certains auteurs, L'association de la radiothérapie à la chimiothérapie en neo-

adjuvant pourrait donner des résultats remarquables, elle a été utilisée avec succès pour traiter des TBL dégénérées. Pour d'autres, La chimiothérapie et la radiothérapie ne doivent être administré que dans les TBL non résécables ou récidivantes puisque leur efficacité n'a pas été pleinement documenté [173].

Les récidives sont l'une des caractéristiques de cette tumeur, elles sont la conséquence directe d'un geste chirurgical trop limité. Le risque de récidives après excision est de 60 à 66% [173].

L'immunothérapie par autovaccination semble avoir une certaine efficacité dans le traitement des TBLs anciens et récidivants [173].



Prévention-Surveillance



VIII- Prévention-Surveillance:

1- Prévention:

La prévention aura deux objectifs fondamentaux :

- Couper la chaîne de transmission.
- Prévenir les complications.

Stratégie préventive :

– la stratégie ABC (Abstain, Be faithful, use Condom) commun dans la prévention des infections sexuellement transmissibles, qui repose sur la réduction du nombre des partenaires sexuelles, la fidélité au sein du couple et l'utilisation du préservatif. Si l'efficacité des deux premières recommandations semble indiscutable, l'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à *HPV* est discutée. Leur intérêt est reconnu lorsque des lésions cliniques sont présentes mais ils ne protègent peu ou pas de l'infection (Ils n'empêchent pas la contamination qui se fait essentiellement par contact de peau à peau). Enfin, dans le cadre de l'infection à *HPV*, l'intérêt de la circoncision reste débattu [57].

– Dépistage des autres IST: *syphilis* (TPHA-VDRL), *gonococcie*, *Chlamydiae*, *hépatites B et C* (antigène HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-VHC) selon le contexte, et *HIV* [82].

– La vaccination prophylactique : elle a avant tout une efficacité préventive et doit être administrée avant toute contamination préalable. Elle est donc proposée avant tout rapport sexuel ou dans la première année d'activité sexuelle [175].

– Une prévention secondaire qui repose sur le traitement des maladies et des sujets contacts [176].

Vaccination:

La découverte est venue de la constatation de la possibilité d'auto assemblage spontané de la protéine L1 de la paroi du virus, la capside, en pseudo virion d'*HPV*. Ces structures pseudo-virales ne sont pas infectantes et, associées à un adjuvant, sont très immunogènes [177].

Les adolescentes sont la cible privilégiée de la vaccination anti-*HPV* avant le début de leur activité sexuelle car l'infection à *HPV* a une prévalence chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et leur réponse immunitaire est satisfaisante [103].

Gardasil® sur le marché depuis 2006 développé par Merck utilisant la technique des virus-like particles, c'est un vaccin quadrivalent contre *HPV* 16 et 18 et les 2 types principaux d'*HPV* à bas risque : 6 et 11, responsables des condylomes acuminés dont on sait la fréquence chez les jeunes, La protection comprend ainsi à la fois le cancer du col de l'utérus et les condylomes. Il y a aussi Gardasil9® par Merck est un vaccin nonavalent contre *HPV* 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Le schéma de vaccination comporte 3 injections intramusculaires [103,177].

Ces vaccins ont montré une efficacité sur la prévention des infections persistantes de 95 % et des dysplasies cervicales de 100 % avec un recul de plusieurs années [103].

L'immunité humorale induite par ces vaccins est stable et durable, avec près de 10 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle. La nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée à ce jour.

En France Depuis 2013, le ministère des Affaires sociales et de la Santé, après l'avis du Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination des jeunes filles contre le *HPV* entre 11 et 14 ans et que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans, soit mise à profit pour initier la vaccination avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin (vaccin tétravalent *diphtérie-tétanos-coqueluche-polio*, vaccin *hépatite B*) ou pour compléter un schéma vaccinal

incomplet et notamment pour administrer la 3^e dose de vaccin. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus [103].

Les essais thérapeutiques ont montré la bonne tolérance de Gardasil®, puisque les effets secondaires ne diffèrent pas significativement de ceux du placebo [177].

Le vaccin quadrivalent (6, 11, 16, 18) Gardasil® qui est commercialisé coûte chère 135,59 € qu'il faut multiplier par trois injections [177].

2-Surveillance:

Une surveillance clinique est nécessaire (contrôle clinique 3 et 6 mois après disparition des lésions visibles) ainsi que le frottis cervico-vaginal annuel chez la femme en raison de risque élevé de coïnfection avec des *HPVs* à haut risque oncogène notamment type 16 et 18 [103].

Une surveillance anoscopique en cas de lésions anales chez les homosexuels, les femmes ayant des rapports sodomiques et les immunodéprimés [82].



Conclusion



Les condylomes acuminés (CA) ou verrues génitales sont des manifestations cutanéomuqueuses dues à une infection par des sérotypes de *HPV* à faible pouvoir oncogène notamment les types 6 et 11.

Le diagnostic est principalement clinique, les CAs se manifestent généralement sous forme de lésions exophytiques cutanéomuqueuses en forme de fougère, de chou-fleur ou de crête de coq de localisation ano-génitale, oral ou laryngé causent occasionnellement du prurit et/ou des saignements.

Les CAs sont bénignes et ne se transforment qu'exceptionnellement en cancer, mais ils récidivent fréquemment malgré le traitement et sont la source d'une souffrance psychologique importante sur les patients.

Si les connaissances sur cette pathologie ont considérablement évolués ces dernières années, leur gestion n'a pas beaucoup changé. Elle repose essentiellement sur des traitements destructeurs physiques (chirurgie, électrocoagulation, cryothérapie et laser CO₂) ou chimiques (podophyllotoxine, 5 fluoro-uracile et acide trichloracétique) et des méthodes non destructrices immunomodulatrices (imiquimod, interféron). La guérison de la patiente dépend de son comportement et de son observance. Par conséquent, les patients doivent connaître la contagiosité importante du *HPV* et l'importance de se protéger et de protéger leur partenaire en rendant systématique l'utilisation du condom afin de minimiser le risque de transmission du virus.

Cependant, la mise au point à grande échelle des vaccins protégeant contre *HPV* 6, 11, 16 et 18, permet d'envisager une réduction importante des CAs de la jeune génération. En effet, sous réserve d'une couverture vaccinale de 100 %, il est possible d'espérer une prévention d'environ 85 % des infections anogénitales à *HPV*.

La coinfection avec des *HPVs* à haut pouvoir oncogène impose une surveillance annuelle chez les femmes par le frottis cervico-vaginale afin de dépister l'installation des lésions précancéreuses du col utérin.



Résumés



Résumé

Titre: Condylome acuminé : épidémiologie, virologie, traitement.

Auteur : Yassine Elkadiri.

Directeur de thèse: Pr. Yassine SEKHSOKH.

Mots clés : condylome, Gardasil®, imiquimod, koilocyte, *papillomavirus humain*.

Les condylomes acuminés sont des tumeurs bénignes cutanéomuqueuses fréquentes qui touchent 1 % des adultes sexuellement actifs dues à des génotypes de *HPV* à faible pouvoir oncogène (surtout les types 6 et 11).

Le diagnostic est avant tout clinique devant l'aspect caractéristique de la lésion en chou-flour de localisation ano-génitale, buccale ou laryngé.

La biologie moléculaire (PCR) permet la détection et le génotypage de virus responsable notamment le *papillomavirus humain* de type 6 et 11.

L'histopathologie montre des Lésions papillomateuses verruqueuses, l'acanthose, l'Hyperkératose et la Koilocytose.

Le traitement repose essentiellement sur des méthodes destructrices physiques (chirurgie, électrocoagulation, cryothérapie et laser CO₂) ou chimiques (podophyllotoxine, 5 fluoro-uracile et acide trichloracétique) et des méthodes non destructrices immunomodulatrices (imiquimod, interféron).

Les principaux contraintes sont le taux de récurrence important malgré l'instauration d'un traitement adéquat et la coïnfection avec des *HPVs* à haut pouvoir oncogène.

La vaccination prophylactique (gardasil) représente la meilleure solution pour vaincre l'infection à *Papillomavirus*.

Summary

Title: Condyloma acuminatum: epidemiology, virology, treatment.

Author: Yassine Elkadiri.

Thesis supervisor: Pr. Yassine SEKHSOKH.

Keywords: condyloma, Gardasil®, *Human Papillomavirus*, imiquimod, koilocyte.

Condylomata acuminata are common benign mucocutaneous tumors that affect 1% of sexually active adults due to low-risk *HPV* genotypes (especially types 6 and 11).

The diagnosis is clinical in front of the characteristic cauliflower lesion anogenital, oral or laryngeal.

Molecular biology (PCR) is used for the detection and the genotyping of viruses causing Condylomata acuminata: *human papillomavirus* types 6 and 11.

Histopathology reveals papillomatous lesions, Acanthosis, Hyperkeratosis and Koilocytosis.

The treatment is essentially based on destructive physical methods (surgery, electrocoagulation, cryotherapy and CO₂ laser) or chemical methods (podophyllotoxin, 5 fluorouracil and trichloroacetic acid) and non-destructive immunomodulatory methods (imiquimod, interferon).

The principal problems are the high rate of recurrence even with the introduction of a proper treatment and the co-infection with high-risk *HPV* genotypes.

Prophylactic vaccination (gardasil) is the best solution to defeat *Papillomavirus* infection.

ملخص

العنوان: الورم اللقمي المؤنف: الدراسة الوبائية، الفيروسية والعلاج

المؤلف: ياسين القادري

المشرف: البروفسور ياسين السخسوخ

الكلمات الأساسية: إيميكيمود، خلايا مقعرة، غارداسيل، فيروسات الورم الحليمي البشري، ورم لقمي.

الأورام اللقمية المؤنفة هي أورام حميدة جلدية مخاطية شائعة تصيب 1% من البالغين النشطين جنسياً وسببها راجع إلى فيروسات الورم الحليمي البشري من نوع 6 و 11 قليلة الخطر.

التشخيص يقوم قبل كل شيء على الفحص السريري أمام وجود تورم على شكل عرف الديك في الجهة الشرجية، الأعضاء التناسلية، الفم، البلعوم أو الحنجرة.

تمكننا البيولوجية الجزيئية (تفاعل البوليمراز المتسلسل) من كشف و تحديد النمط الجيني لفيروس الورم الحليمي البشري من نوع 6 و 11 المسؤول عن المرض.

يظهر التشريح المجهرى الدقيق لهذا الورم بروزات في الخلايا الطلائية النامية بشكل يشبه سعف الإصبع، فرط تنسج أو شواك، فرط التقرن وتقرن الخلايا.

يعتمد العلاج أساساً على الطرق الفيزيائية (الجراحة والتخثير الكهربى والعلاج بالتبريد و التبخير بليزر ثاني أكسيد الكربون) أو الطرق الكيميائية (بودوفيلوتوكسين و 5-فلورويوراسيل وحمض الخليك ثلاثي الكلور) وطرق تعديل المناعة (إيميكيمود ، إنترفيرون).

تتمثل المشاكل الرئيسية في النسبة المرتفعة لرجوع التورم بعد العلاج و إمكانية حصول عدوى بفيروسات الورم الحليمي البشري عالية الخطر المسببة لسرطان عنق الرحم.

أخيراً يبقى التطعيم الوقائي (غارداسيل) هو أفضل الطرق للتغلب على عدوى فيروسات الورم الحليمي.



Bibliographie et webographie



- [1] Crickx, Béatrice. Structure de la peau. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2005,132:8, pages 5-48.
- [2] Fmpmc-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4&IMG45.html>
- [3] Définition | Peau | Futura santé [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/>.
- [4] Coupe histologique de peau avant et lors d'une réaction inflammatoire aiguë — Site des ressources d'accès pour enseigner la science de la vie et de la terre [Internet]. [Cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/nouveau-programme-immunologie-2012/la-reaction-inflammatoire-aigue-mecanisme-essentiel-de-limmunité-innée/ressources/scientifique/coupe-histologique-de-peau-avant-et-lors-dune-reaction-inflammatoire-aigue-1>.
- [5] Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann dermatol vénéréologie*. oct. 2009;136:S247-51.
- [6] Stratum lucidum - Wikipedia [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/wiki/Stratum_lucidum.
- [7] La peau en détail | Dossier [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-acne-tout-savoir-acne-1269/page/3/>
- [8] Prost-Squarcioni C. Actualités sur les mélanocytes de la peau et la mélanogénèse chez l'homme. *Morphologie* 2001 ; vol 85 : 5-9.

- [9] Prost-Squarcioni, Catherine. « Histologie de la peau et des follicules pileux ». *M/S : médecine sciences* (2006), vol 22, n° 2, 131-37.
- [10] Les caractéristiques de la peau [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://tpe-vieillissement-de-la-peau-du-visage-1s4.e-monsite.com/pages/content/i-la-peau-un-organe-et-son-vieillissement/les-caracteristiques-de-la-peau.html>.
- [11] Le derme et la jonction dermo-épidermique : structure et fonctions [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/le-derme/>.
- [12] Structure normale et pathologique de la peau [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur : <https://cedef.org/enseignement>.
- [13] Les caractéristiques de la peau [Internet]. [Cité 4 févr 2020]. Disponible sur : <http://tpe-vieillissement-de-la-peau-du-visage-1s4.e-monsite.com/pages/content/i-la-peau-un-organe-et-son-vieillissement/les-caracteristiques-de-la-peau.html>.
- [14] Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale dermatologie .2002 ; vol 10 : 85-89.
- [15] Cosmeticofficine. Les annexes cutanées de la peau : appareil pilo-sébacé et sudoripare [Internet]. [Cité 3 févr 2020]. Disponible sur : <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>.
- [16] Histologie de la peau et de ses annexes [Internet]. [Cité 6 févr. 2020]. Disponible sur : https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402908117 .

- [17] Pénétration transcutanée des substances actives : application en dermo-cosmétologie | Semantic scholar [Internet]. [Cité 8 févr. 2020]. Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/P%C3%A9n%C3%A9tration-transcutan%C3%A9e-des-substances-actives-%3A-Georgel/ad9e2ed467406c7fec7654ab111159e5782b5154>.
- [18] Mouglin C, Bernard B, Lab M. Biology of the *papillomavirus* infections. I. General characteristics. *Ann biol clin (Paris)*. 20 nov 1997; 55(6):555-63.
- [19] Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med*. 31 oct 1933; 58[5]:607-24.
- [20] Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (SHOPE). *J Exp Med*. 30 sept 1935; 62(4):523-48.
- [21] Strauss MJ, Shaw EW, Bunting H, Melnick JL. Crystalline virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949;72:46–50.
- [22] Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 20 févr 2009; 384(2):260-5.
- [23] Monsonego J, Zerat L, Catalan F, Coscas Y. Genital *Human papillomavirus* Infections: Correlation of cytological, colposcopic and histological features with viral types in women and their male partners. *Int J STD AIDS*. janv 1993;4[1]:13-20.
- [24] De Villiers EM. Heterogeneity of the *human papillomavirus* group. *J Virol*. nov 1989;63(11):4898-903.
- [25] Human *Papillomaviruses*. *Iarc Monogr eval carcinog risks hum*. 1995; 64:1-378.

- [26] Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of *HPV*-related cancers. *Vaccine*. 21 août 2006; Vol24:S11-25.
- [27] De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T., Bernard H.U., zur Hausen H., Classification of papillomaviruses, *Virology*.2004;vol 324: 17-27.
- [28] Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 25 mai 2010; 401[1]:70-9.
- [29] Chen EY, Howley PM, Levinson AD, Seeburg PH (1982) The primary structure and genetic organisation of the bovin *papillomavirus* type 1 genome. *Nature* 299. 529-34
- [30] Conway MJ, Meyers C. Replication and Assembly of Human Papillomaviruses. *J Dent Res*. avr 2009; 88(4):307-17.
- [31] Mariaggi A-A, Descamps D, Charpentier C. Diversité génétique des *papillomavirus* humains. *J Anti-Infect*. déc 2017;19(3-4):125-33.
- [32] Carcopino X, Henry M, Olive D, Boubli L, Tamalet C. Détection et quantification des infections génitales à *papillomavirus* humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques. *Médecine Mal Infect*. févr 2011;41(2):68-79.
- [33] Alain S, Hantz S, Denis F. *Papillomavirus* : les virus et la physiopathologie de l'infection. janvier-février 2010; vol. 13 : 5-19.
- [34] Ribeiro A, Caodaglio A, Slichero L. Regulation of *HPV* transcription. *Clinics* [Internet]. 9 oct 2018 [cité 7 sept 2020];73(Suppl 1). Disponible sur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157067/?report=classic>

- [35] *HPV* actualisation des connaissances [Internet]. 9 oct 2018 Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/HPV-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
- [36] Segondy, Michel. Classification des *papillomavirus* (HPV). *Revue Francophone des Laboratoires* 2008, octobre 2008. n° 405: 23-25. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74274-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74274-6).
- [37] De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T., Bernard H.U., zur Hausen H., Classification of *Papillomaviruses*, *Virology*. 2004, 324:17-27.
- [38] Forslund O., Genetic diversity of cutaneous human *Papillomaviruses*, *J. Gen. Virol.* 2007, 88: 2662-2669.
- [39] Muñoz N., Bosch X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J.F., Meijer C.J.L.M., Epidemiologic classification of *human papillomavirus* types associated with cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 518-527.
- [40] Muñoz N., Castellsagué X., Berrington de Gonzalez A., Gissmann L., *HPV* in the etiology of human cancer, *vaccine*. 2006, 24 (Suppl. 3) : 1-10.
- [41] Verssimo J, de Medeiros Fernandes TAA. Human Papillomavirus: Biology and pathogenesis. In: Vanden Broeck D, éditeur. *Human papillomavirus and related diseases - From bench to bedside - A clinical perspective* [Internet]. InTech; 2012 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/human-Papillomavirus-and-related-diseases-from-bench-to-bedside-a-clinical-perspective/human-Papillomavirus-biology-and-pathogenesis>

- [42] Bousarghin L, Touze A, Sizaret PY, Coursaget P. *Human papillomavirus* types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J Virol.* 2003, 77: 3846-3850
- [43] Richards RM, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Cleavage of the *papillomavirus* minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006, 103:1522-1527
- [44] Laniosz V, Holthusen KA, Meneses PI. Bovine *Papillomavirus* type 1: from clathrin to caveolin. *J Virol.* 2008, 82:6288-6298
- [45] Cerqueira C, Schiller JT. *papillomavirus* assembly: an overview and perspectives. *Virus Res.* 2 mars 2017;231:103-7.
- [46] Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; epithelial tropisms, and the Development of neoplasia. *Viruses.* 16 juill 2015;7(7):3863-90.
- [47] Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod A-Z. *HPV* et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. *Rev Francoph Lab.* oct 2008;2008(405):35-42.
- [48] Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine.* nov 2012;30:F55-70.
- [49] McBride, A.A. Replication and partitioning of *papillomavirus* genomes. *Adv. Virus Res.* 2008, 72, 155–205.
- [50] Les *papillomavirus* Humains [Internet]. 9 mars 2020 Disponible sur:http://bibfac.univ-tlemcen.dz/snvstu/opac_css/doc_num.php?explnum_id=1888.

- [51] Strauss MJ, Bunting H, Melnick JL. Virus-like particles and inclusion bodies in skin papillomas. *J Invest Dermatol* 1950;15:433-43.
- [52] Melnick J. Papovavirus group. *Science* 1962; 135:1128-30.
- [53] Vitali, Marine. Rôle du chirurgien-dentiste omnipraticien dans la prise en charge des lésions buccales liées aux *papillomavirus humains (HPV)*, *s. d.*, 253. [Internet]. 9 oct 2018 Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733007/document>.
- [54] Nicolas Clere, Verrues, cors et durillons, quel conseil à l'officine ?, *Actualités Pharmaceutiques*. November 2008, Volume 47, Issue 479 : Pages 29-30.
- [55] Monsonogo J., *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*, Springer, Editor. 2006, p. 189-356.
- [56] Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 748-52.
- [57] Aubin F, Pretet JL, Mouglin C, Riethmuller D. Human papillomavirus infection. *Ann Dermatol Venereol* 2007 Jan;134[1]:94-9.
- [58] Bosch FX. Épidémiologie des infections à HPV de type muqueux. In : Aubin F, Prétet JL, Mouglin C, eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. Paris: Editions TEC & DOC 2003. p. 335-57.
- [59] Marra F, Ogilvie G, Colley L, et al. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect* 2009; 85(2):111e5.
- [60] Aynaud O, et al. Incidence rates of genital warts in young women and men in France. *Eurogin* 2011. Abstract P 1-3.

- [61] Laurent R, Meynadier J, Souteyrand P, Roujeau J-C, Bedane C Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Tumeurs à papillomavirus humains (*HPV*). *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 25137-25142.
- [62] Aractingi A. Quel espace aujourd'hui pour de nouveaux traitements dans les condylomes acuminés ? *Ann Dermatol Venereol* 2000; 3511-3514.
- [63] Barasso R. Les condylomes génitaux. *Le concours médical* 1992; 111-116.
- [64] Hughes G, Painet T, Thomas D. Surveillance des infections sexuellement transmissibles en Angleterre et au pays de Galles. *Euro surveillance* 2001 ; 6[5] : 71-81.
- [65] Pirotta M, Stein AN, Conway EL, et al. Genital warts incidence and healthcare resource utilisation in Australia. *Sex Transm Infect* 2010;86(3):181e6.
- [66] Roudiere-Ladoue J L, Naraido B. Association Papillomavirus, seropositivité *VIH* et grossesse au Gabon. *La presse médicale* 9 avril 1994 ; 23 n 14 ; 674.
- [67] Ghedamsi S, Mokhtar I, Ben Tekaya N, Kharfi M, Zghal M, Ridha Kamoun M. Profil épidémiologique des condylomes dans un service de dermatologie. A propos de 232 cas. *La Tunisie médicale* 2000 ; n 12 ; vol.78 ; 723-726.
- [68] Maher A, Laniece I, Ndoye I. Infections sexuellement transmissibles au Sénégal : épidémiologie et modalités de lutte. *Bulletin épidémiologique du PNLS*, juillet décembre 2000, n 11-12, 16: 1-5.
- [69] Meda N, Ndoye I, Fall O D, Samb N, Thiam S. Low and stable *HIV* infection rates in Senegal: natural course of the epidemic or evidence for success of prevention? *AIDS* 1999; 13: 1396-1405.

- [70] Wade AS. Evaluation d'un algorithme de l'écoulement vaginal chez les femmes enceintes à Dakar. Thèse Med, Dakar 1999; n 9.
- [71] Astori G, Beltram A, Pipan C, Raphenon G. PCR-RFLP detected Human papilloma virus infection in a group of Senegalese women attending an STD clinic and identification of a new *HPV*-68 subtype. *Interviologie* 1999; 42(4): 221-227.
- [72] Langley CL, Benga-DE E, Critchlow CW. *HIV*-1, *HIV*-2, Human papillomavirus infection and cervical neoplasia in high risk African women. *AIDS* 1996; 10(4): 413-417.
- [73] Seck AC, Faye MA, Critchlow CW. Cervical intra epithelial neoplasia and *HPV* infection among senegalese women seropositive for *HIV*1 or *HIV*2 or seronegative for *HIV*. *Int.J.STD. et AIDS* 1994; 5 (3): 189-193.
- [74] Betz SJ. *HPV*-related papillary lesions of the oral mucosa: A review. *Head Neck Pathol.* 2019 Mar; 13[1]:80-90.
- [75] Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, service des IST. Rabat; Maroc.
- [76] Benali M. La tumeur de Buschke Löwenstein. Thèse Med, Rabat 2001, n 16.
- [77] Sophie Alain, Sébastien Hantz, François Denis, *papillomavirus* : les virus et la physiopathologie de l'infection, 2010.
- [78] De Villiers EM, Lavergne D, McLaren, Benton EC. Prevalling papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipient. *Int J cancer* 1997; 73: 356 -361.
- [79] Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol.* 2017 Sep-Oct;92[5]:675-681.

- [80] V. Lehmann, E. Kiep, C. Pobel- Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de la littérature - 2005.
- [81] F. Boralevi, Condylomes de l'enfant, *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:913-9.
- [82] Monsonogo J. Condylomes acuminés génitaux externes. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus* Paris; 2007. p. 393-403.
- [83] Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol*. Sep-Oct 2017; 92[5]:675-681.
- [84] Bocquet H, Bagot M. Lésions tumorales bénignes associées aux *papillomavirus* humains. *EMC - Dermatol-cosmétologie*. mai 2004;1(2):97-112.
- [85] Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D; Edith Study Group. *Human papillomavirus* genotype distribution in external acuminata condylomata: A large french national study (Edith IV). *Clin Infect Dis* 2008 Sep 1;47[5]: 610-5.
- [86] Aubin F, Pretet JL, Mouglin C, Riethmuller D. *Human papillomavirus* infection. *Ann Dermatol Venereol* 2007 Jan;134[1]:94-9.
- [87] Bouscarat F, Dupin N, Janier M. Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol* 2006;133(8):36-8.
- [88] Parent D. Bouche et infections virales. *Presse médicale*. Févr 2016;45(2):196-214.
- [89] Moufid K, Abbaka N, Touiti D, Zoubir Y, Labraimi A. Les condylomes accuminés urinaires. *Médecine Mal Infect*. juin 2012;42(6):282-3.

- [90] Assistant médical [Internet]. [Cité 6 févr. 2020]. Disponible sur: <http://www.assistant-medical.fr/sheet?idSheet=824>.
- [91] Condyloma [Internet]. [Cité 6 févr. 2020]. Disponible sur : <http://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumorcondyloma.html>.
- [92] Condilomas [Internet]. [Cité 6 févr. 2020]. Disponible sur: https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1171307054-acidos-para-remoco-de-verrugas-genitais-HPV-condilomas-_JM.
- [93] Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent *HPV* vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 19 févr 2015;372(8):711-23.
- [94] Natal E. Clinical manifestations of genital *HPV* infection. In: Vanden Broeck D, éditeur. *Human papillomavirus and related diseases - From bench to bedside - A clinical perspective* [Internet]. InTech; 2012 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/human-Papillomavirus-and-related-diseases-from-bench-to-bedside-a-clinical-perspective/clinical-manifestations-of-genital-HPV-infection>.
- [95] Reis, Ferreira DC, Forattini AG, Souza PG, Curvelo JA da R, Passos MRL. Genital and oral *human papillomavirus* infection in a patient from the group of women who have sex with women. *Clinics*. 2010;65(12):1383-5.
- [96] Henn IW, Galina F, Chaiben CL, Kula J, dos Santos JN, de Lima AAS. Multiple oral condyloma acuminatum in a patient with *HIV/AIDS* – A case report. *Pol Przegląd Otorynolaryngologiczny*. 1 juill 2014;3(3):160-4.
- [97] Papillome buccal / Condylome acuminé / Verrue vulgaire – Dermatologie buccale [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: http://dermatologiebuccale-nice.fr/lesions_nodulaires/papillome-buccal-condylome-acumine-verrue-vulgaire/.

- [98] Sykes NL. Condyloma acuminatum. *Int J Dermatol.* mai 1995;34[5]:297-302.
- [99] Syrjänen S, Puranen M. *Human papillomavirus* infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11: 259-274.
- [100] Condylomes anaux de l'enfant [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/17/1/full/figure.php?FigId=1>
- [101] Percinoto ACC, Danelon M, Crivelini MM, Cunha RF, Percinoto C. Condyloma acuminata in the tongue and palate of a sexually abused child: a case report. *BMC Res Notes.* déc 2014;7[1]:467.
- [102] Gay C, Terzibachian JJ, Gabelle C, Reviron S, Ramanah R, Mougin C. Prise en charge des lésions exophytiques condylomateuses pendant la grossesse par vaporisation laser au CO2. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2003;31(3):214-9.
- [103] Bouscarat F, Pelletier F, Fouéré S, Janier M, Bertolotti A, Aubin F. Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol Vénérologie.* nov 2016;143(11):741-745.
- [104] Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, Bouvet E, Soulé JC, Leport C, Duval X. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in *HIV*-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007 Jul 11;21(11):1457-65.
- [105] Dysplasie anale du *VIH* [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/dysplasie-anale-du-VIH/>.

- [106] Colposcopie des viroses et des dysplasies | *Medicine Key* [Internet]. [Cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/8-colposcopie-des-viroses-et-des-dysplasies/>
- [107] Douvier S, Dalac S. Infections à Papillomavirus. *EMC - Mal Infect.* nov 2004;1(4):235- 261.
- [108] Inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) [Internet]. [Cité 10 mars 2020]. Disponible sur: http://www.rho.org/files/ACCP_via_evidence_fr.pdf.
- [109] Les tests de détection des infections à *HPV*. [Internet]. [Cité 10 mars 2020]. Disponible sur: http://bibfac.univ-tlemcen.dz/snvstu/opac_css/doc_num.php?explnum_id=1893.
- [110] (PDF) Development of a cellular assay system to study the genome replication of high- and low-risk mucosal and cutaneous Human Papillomaviruses [Internet]. ResearchGate. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/49767877_Development_of_a_Cellular_Assay_System_To_Study_the_Genome_Replication_of_High-_and_Low-Risk_Mucosal_and_Cutaneous_Human_Papillomaviruses/figures.
- [111] Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al: *HPV* testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81:554–558.
- [112] Joseph Monsonogo. *Traité des infections et pathologies génitales à Papillomavirus*.2007; 43-45.
- [113] Lörincz AT. *HPV* testing by hybrid capture. In: Monsonogo J, éditeur. *Emerging issues on HPV infections*. 2006; p. 54-62.

- [114] Joseph Monsonogo. Traité des infections et pathologies génitales à *Papillomavirus* .2007; 46-53.
- [115] Définition | PCR - Amplification par PCR - Polymerase Chain Reaction | Futura santé [Internet]. [Cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-pcr-91/>.
- [116] Altschul, S. F., Madden, T. L., Schaffer, A. A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W. & Lipman, D. J. (1997). Gapped blast and psi-blast: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 25, 3389–3402.
- [117] Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. (2003) Epidemiologic classification of *human papillomavirus* types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-27
- [118] Hantz S, Alain S, Denis F. Diagnostic des infections à *papillomavirus*: état des lieux et perspectives. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 janv 2010;13[1]:20-32.
- [119] Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L et al. (1999) Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human *Papillomavirus*. *J Clin Microbiol* 37: 2508-17.
- [120] Castle PE, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Schiffman M. Comparison of linear array and line blot assay for detection of *Human papillomavirus* and diagnosis of cervical precancer and cancer in the atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *J Clin Microbiol*. 1 janv 2008; 46[1]:109-17.
- [121] Coutlee F, Gravitt P, Richardson H et al. (1999) Nonisotopic detection and typing of *human papillomavirus* DNA in genital samples by the line blot assay. The Canadian Women's *HIV* study group. *J Clin Microbiol* 37: 1852-7.

- [122] Nazarenko I, Kobayashi L, Giles J, Fishman C, Chen G, Lorincz A. A novel method of *HPV* genotyping using hybrid capture® sample preparation method combined with GP5+/6+ PCR and multiplex detection on luminex® XMAP®. *J Virol Methods*. 1 déc 2008; 154[1]:76-81.
- [123] Prétet J-L, Dalstein V, Monnier-Benoit S, Delpout S, Mouglin C. High risk *HPV* load estimated by hybrid capture II® correlates with *HPV16* load measured by real-time PCR in cervical smears of *HPV16*-infected women. *J Clin Virol*. 1 oct 2004; 31(2):140-7.
- [124] Cubie HA. Rapid real time PCR to distinguish between high risk *human papillomavirus* types 16 and 18. *Mol Pathol*. 1 févr 2001;54[1]:24-9.
- [125] Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Sherman ME, Wacholder S, Rodriguez AC, Burk RD. High load for most high risk *human papillomavirus* genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only *HPV16* load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer*. 2007;121(12):2787–2793.
- [126] Carcopino X, Henry M, Olive D, Boubli L, Tamalet C. Détection et quantification des infections génitales à *papillomavirus* humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques. *Médecine Mal Infect*. févr 2011;41(2):68-79.
- [127] Joseph Monsonogo. *Traité des infections et pathologies génitales à Papillomavirus*. 2007; 105-115.
- [128] Cours [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_10/site/html/1.html.

- [129] Mahroug L, Maja N, Allaoui M, Oukabli M, Boui M, El Khatib K. Le condylome acuminé isolé de la cavité buccale : à propos d'un cas clinique. *Médecine Buccale Chir Buccale*. oct 2015;21(4):257-60.
- [130] Collège des enseignants de dermato- vénérologie de France (CEDEF). Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques: tumeurs à *papillomavirus humain (HPV)*. *Connaissances et pratique dermatologie*, 2e éd. Paris: Masson, 2002: 197- 204.
- [131] Dermato-Info. les condylomes. [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/les-condylomes>.
- [132] Verrue. [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Verrue&oldid=168399639>.
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Verrue&oldid=168399639>.
- [133] Xanthome verruciforme maxillopedia. [Internet]. [Cité 17 avr 2020]. Disponible sur: http://www.specialisteschirurgie.ca/wiki/Xanthome_verruciforme.
- [134] Syndrome de Cowden. [Internet]. [Cité 17 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_de_Cowden&oldid=165290897.
- [135] C. Sonnex et W.G. Dockerty (1999) « Pearly penile papules: a common cause of concern » *International Journal of STD & AIDS* 1999; 10(11):726-7.
- [136] Moyal-Barracco M, Leibowitch M, Orth G. Vestibular papillae of the vulva lack of evidence for *human papillomavirus* etiology. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1594-1598.

- [137] De Deus JM, Focchi J, Stavale JN, De Lima GR. Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human *Papillomavirus*. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 758-763.
- [138] GarzettiGG,CiavattiniA,GoteriG,MenzoS,DeNictolisM, Clementi M et al. Vaginal micropapillary lesions are not related to *human papillomavirus* infection: in situ hybridization and polymerase chain reaction detection techniques. *Gynecol Obstet Invest* 1994 ; 38 : 134-139.
- [139] [Internet]. [Cité 17 avr 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_13/site/html/3.html.
- [140] Doctissimo. La kératose séborrhéique - Les différents types de verrue. [Internet]. [Cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/diaporamas/les-differents-types-de-verrue/la-keratose-seborrheique>.
- [141] Maladie de Bowen. [Internet]. [Cité 17 avr 2020]. Disponible sur:https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Maladie_de_Bowen&oldid=149408635.
- [142] Cancer du col utérin. [Internet]. [Cité 17 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cancer_du_col_ut%C3%A9rin&oldid=170009908.
- [143] Molluscums contagiosums - Attendre leur disparition spontanée : une option raisonnable. *Rev. Prescrire* 2015 ; 35 (378) : 276-278.
- [144] Symptômes et évolution du *papillomavirus humain* | *HPV* | Crips ile-de-France [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/Papillomavirus-humain-cancers/symptomes-evolution-infectionhvp.htm>.

- [145] Dubertr et L. Végétations vénériennes. Thérapeutique dermatologique, 1e éd. Paris : Médecine- sciences flammariion, 1991: 282- 3.
- [146] Condylomes génitaux (verrues génitales) et *Humain Papilloma virus (HPV)* [Internet]. [Cité 14 août 2020]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/condylomes.html.
- [147] Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. mars 2013;27(3):e263-270.
- [148] Longstaff E, von Krogh G. Condyloma eradication: Self-Therapy with 0.15–0.5% podophyllotoxin versus 20–25% podophyllin preparations—An integrated safety assessment. Regul Toxicol Pharmacol. avr 2001;33(2):117-37.
- [149] Press J, Brun R. Sur quelques constituants de la podophylline et sur la structure de la podophyllotoxine, de l’alpha-peltatine et de la beta-peltatine. Helv Chim Acta. 1954;37[1]:190-202.
- [150] Dommergues C, Quinet B. Traitement des verrues génitales de l’enfant en pratique clinique. Arch Pédiatrie. avr 2008;15(4):469-72.
- [151] Krishna S. Comparison of podophyllotoxin and imiquimod as anal condyloma acuminata therapy. Dermatol Online J 2009 Jan 15;15[1]:14.123.
- [152] Lehmann V, Kiep E, Pobel C. Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de la littérature. J Pharm Clin. 1 avr 2005; 24(2):61-9.
- [153] Leung AK, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Penile warts: an update on their evaluation and management. Drugs Context. 19 déc 2018; 7: 1-14.

- [154] Batista CS, Atallah ÁN, Saconato H, da Silva EM. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. Cochrane STI Group, éditeur. Cochrane database syst rev [Internet]. 14 avr 2010 [cité 10 juin 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006562.pub2>.
- [155] Prise en charge pratique des condylomes [Internet]. FMC-HGE. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-pratique-des-condylomes/.
- [156] Gormley RH, Kovarik CL. Human *Papillomavirus*-related genital disease in the immunocompromised host. J Am Acad Dermatol. juin 2012;66(6):883.e1-883.e17.
- [157] Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. Clin Exp Dermatol 2008 Jan;33[1]:74-6.
- [158] Lepoutre R. Comment traiter les condylomes. Gynecol. Obstet. Prat. 1991, tome 24: 1- 4.
- [159] Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *HPV Study Group. Human Papillomavirus. Arch Dermatol* 1998 Jan; 134[1]:25-30.
- [160] Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C, Locatelli A, Alessi E. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in *HIV*-infected patients under HAART therapy. Int J STD AIDS 2004 Jan; 15[1]:17-20.

- [161] Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, Aquilina C, Ortonne JP, Dupin N, Mougin C. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, non comparative study. *Br J Dermatol* 2009 Oct; 161(4):904-9.
- [162] Bourgault Villada I, Aractingi S. Condylomes. *Thérapeutiques Dermatologiques* 2001; 140-143.
- [163] Cogrel O. Traitements destructeurs des condylomes. *Ann Dermatol Vénérologie*. nov 2016;143(11):793-5.
- [164] Voltz J M, Drobachef C, Derancourt C, Coumes- Marquets S, Mougin C, L. R. Lésions anogénitales à *papillomavirus* chez 121 hommes séropositifs pour le *VIH*. Etude clinique, histologique, virale, et évolution. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126.
- [165] Lopaschuk CC. Nouvelle approche à la prise en charge des condylomes. *Can Fam Physician*. juill 2013;59(7):e304-10.
- [166] Moufid K, Abbaka N, Touiti D, Zoubir Y, Labraimi A. Les condylomes accumulés urinaires. *Médecine Mal Infect*. juin 2012;42(6):282-3.
- [167] Maw R. The management of anal warts: topical self treatment, ablative therapy, and counseling should all be available. *Brit. Med. J.*, 2001 June; 321: 910- 11.
- [168] Corn BW, Lanciano RM. Combined modality treatment for carcinomas of the uterine cervix and vulva. *Current Opinion in Oncol* 1994 ; 6 : 524-30.
- [169] Sopena B. Surveillance et traitement des néoplasies intra-épithéliales du col utérin (tendances actuelles). *Ann Pathol* 1996 ; 5 : 356-63.

- [170] Parent D. Bouche et infections virales. Presse Médicale. févr 2016;45(2):196-214.
- [171] Olsson S.E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent *human papillomavirus (HPV)* types 6/ 11/16/ 18 L1 virus- like particule (VLP) vaccine. Vaccine, 2007; 25: 4931-9.
- [172] Congilosi SM, Madoff RD. Current therapy for recurrent and extensive anal warts: Dis Colon Rectum. oct 1995;38(10):1101-7.
- [173] Njoudi N, Tarchouli M, Ratbi MB, Elochi MR, Yamoul R, Hachi H, et al. La tumeur de Buschke-Lowenstein anorectale: à propos de 16 cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J [Internet]. 8 déc 2013 [cité 14 août 2020];16[131].
Disponiblesur:https://www.panafricanmed_journal.com/content/article/16/131/full/
- [174] Ilkay AK, Chodak GW, Vogelzang NJ, Gerber GS. Buschke-lowenstein tumor: Therapeutic options including systemic chemotherapy. Urology. nov 1993;42[5]:599-602.
- [175] Item 158 – UE 6 Infections sexuellement transmissibles (IST). Ann Dermatol Vénérologie. mars 2018;145:S73-87.
- [176] GSK Australia. Cervarix® product information: *human papillomavirus* vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007. (Consulté le 12 octobre 2009). Mise à jour le 9 Avril 2009.
- [177] Boulanger J-Ch. Vaccination anti-HPV . Rev Sage-Femme. déc 2007;6(4):188-91.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في 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 بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 316

سنة : 2020

الورم اللقمي المؤنف

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد ياسين القادري

المزاداد في 28 يناير 1993 بالبروج

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: إيميكيمود؛ خلايا مقعرة؛ غارداسيل فيروسات الورم الحليمي البشري؛
ورم لقمي مؤنف

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية