

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°9-2

Dermatoses virales de l'enfant

Juliette MIQUEL

Unité Fonctionnelle de Dermatologie Pédiatrique
CHU Saint Pierre de la Réunion



OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- ✓ Connaître les principales dermatoses d'origine virale chez l'enfant
 - ✓ Les infections au virus Herpès simplex (HSV)
 - ✓ La varicelle et le zona (VZV)
 - ✓ Les verrues et les condylomes (HPV)
 - ✓ Les molluscum contagiosum, le nodule d'Orf et celui des trayeurs (Poxvirus)
- ✓ Connaître l'épidémiologie de ces dermatoses
- ✓ Connaître la pathogénie
- ✓ Connaître les aspects cliniques
- ✓ Connaître les outils diagnostiques
- ✓ Connaître les principes thérapeutiques

SOMMAIRE

1 LES INFECTIONS AU VIRUS HSV

• **Epidémiologie Pathogénie**

- ▶ La primo-infection
- ▶ Les récurrences
- ▶ L'excrétion virale asymptomatique
- ▶ L'infection initiale non primaire

• **Les aspects cliniques**

- ▶ La gingivostomatite herpétique
 - ▶ Les récurrences orolabiales ou « bouton de fièvre »
 - ▶ Le panaris herpétique
 - ▶ La conjonctivite aiguë superficielle et kératite herpétique
 - ▶ La primo-infection génitale : vulvovaginite et balanite herpétique
 - ▶ Les récurrences génitales herpétiques
 - ▶ Autres infections cutanées herpétiques
 - ▶ Formes cliniques graves
- ### • **Diagnostic Traitement**
- ▶ La gingivostomatite herpétique et la vulvovaginite/balanite aiguë
 - ▶ Les récurrences herpétiques
 - ▶ La kératite herpétique
 - ▶ L'herpès néonatal
 - ▶ L'eczéma herpeticum ou Kaposi-Juliusberg, l'herpès chez l'immunodéprimé ou la méningite herpétique

2 LES INFECTIONS AU VIRUS VZV

• **Epidémiologie Pathogénie**

• **Clinique**

- ▶ La varicelle
- ▶ Cas particulier : la varicelle congénitale, néonatale et post-natale

- ▶ Le zona

• **Diagnostic Traitement**

- ▶ La varicelle classique
- ▶ Les recommandations de la conférence de consensus sur l'utilisation d'aciclovir
- ▶ Les immunoglobulines intraveineuses (Varitect®)
- ▶ La vaccination préventive contre la varicelle
- ▶ Le zona ophtalmique
- ▶ Le zona chez l'immunodéprimé
- ▶ La vaccination contre le zona

3 LES INFECTIONS AU VIRUS HPV

• **Les verrues**

- ▶ Epidémiologie
- ▶ Pathogénie
- ▶ Clinique
- ▶ Diagnostic
- ▶ Traitement

• **Les condylomes**

- ▶ Clinique
- ▶ Traitement

4 LES INFECTIONS A POXVIRUS

• **Les molluscum contagiosum**

- ▶ Epidémiologie
- ▶ Clinique
- ▶ Traitement

• **Les infections à parapoxvirus**

• **Les infections à cowpoxvirus**

1. LES INFECTIONS AU VIRUS HERPES SIMPLEX (HSV)

1.1. Épidémiologie

Les virus HSV sont des virus à ADN double brin, appartenant à la sous famille alpha des Herpes viridae. Il existe deux types antigéniques : HSV1 et 2, qui ont 50 % d'homologie entre leurs séquences d'ADN, et sont différenciés sur des critères structuraux et épidémiologiques. Les glycoprotéines de l'enveloppe virale ont un rôle important dans le processus infectieux et contiennent des motifs antigéniques reconnus par le système immunitaire de l'hôte. La contamination est exclusivement inter-humaine. La survie du virus dans l'environnement extérieur est courte. Le virus HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps (sphère orofaciale) tandis que le virus HSV2 infecte plutôt la région génitale : il est responsable de l'herpès génital et de l'herpès néonatal. Mais cette distinction n'est plus absolue : HSV1 a été mis en évidence dans 50% des primo-infections génitales et 20% des récurrences. 1

Il existe deux pics d'infestation pour le virus HSV :

- dans les 5 premières années: entre 20 à 50 % des enfants ont des anticorps. L'infestation est inhabituelle avant l'âge de 6 mois en raison du passage transplacentaire passif d'anticorps maternels.2
- après le début de l'activité sexuelle.

Quatre-vingt pour cent de la population adulte ont des anticorps contre l'HSV. L'incidence globale des infections à HSV est en augmentation dans la population générale. En 2012, l'OMS estime que plus de 400 millions de personnes dans le monde sont porteuses d'HSV2 (267 millions de femmes, 150 millions d'hommes)

En Europe, l'épidémiologie d'HSV-1 s'éloigne de son schéma historique d'acquisition orale dans l'enfance. Chaque année, la séroprévalence diminue de 1% et la proportion de HSV-1 dans l'herpès génital augmente de 1%. Près des deux tiers des enfants atteignent leurs débuts sexuels sans être exposés, et à risque d'acquisition génitale HSV-1 à l'âge adulte. (Yousuf W, Ibrahim H, Harfouche M, and al. Herpes simplex virus type 1 in Europe: systematic review, meta-analyses and meta-regressions. BMJ Glob Health. 2020 Jul;5(7):e002388)

1.2. Pathogénie

- La primo-infection

Il s'agit du premier contact infestant avec l'HSV1 ou l'HSV2, d'une muqueuse, d'une peau lésée d'un enfant non immunisé avec des lésions cutanées, de la salive, des sécrétions pharyngées, lacrymales d'une personne infestée, qu'elle soit porteuse ou non de lésions cliniques herpétiques (lors d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique). Un porteur asymptomatique sécrète 10 à 1000 fois moins de virus qu'un sujet symptomatique. La réplication virale survient au site d'inoculation d'HSV dans les cellules épithéliales dont il provoque la ballonnisation. C'est l'effet cytopathique caractéristique des Herpes viridae, aboutissant à la formation de vésicules intra-épidermiques. Un virion intact ou une capside est ensuite transporté via le nerf sensitif dans le ganglion du territoire atteint (ganglion de Gasser pour la gingivostomatite herpétique, ganglion sacré pour l'herpès génital) pour entrer en phase de latence. A cet endroit, le virus est peu accessible au système immunitaire ou aux moyens thérapeutiques.

- Les récurrences

Elles sont principalement liées à la réactivation du virus, qui circule par le nerf sensitif pour réinfecter le territoire cutané initial. L'atteinte clinique est moins importante et plus localisée que la primo-infection. Elles peuvent être asymptomatiques lorsque la réplication virale est minime. Les ré-infections exogènes sont cependant possibles.

- **L'excrétion virale asymptomatique (EVA)**

Elle correspond à la présence d'HSV sur les muqueuses en dehors de toute manifestation clinique. Elle serait le mode majeur de transmission de l'herpès génital et le mode d'acquisition principal de l'herpès néonatal. Elle est plus importante en cas d'infection génitale à HSV2, dans l'année suivant la primo-infection, chez les adolescentes qui ont plus de 12 récurrences annuelles, et dans les 7 jours qui précèdent ou suivent une récurrence. L'EVA diminue avec le temps³.

- **L'infection initiale non primaire**

Elle est le premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV1 ou HSV2, chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral. Les symptômes cliniques sont alors généralement moins sévères.

1.3. Aspects cliniques

- **La gingivostomatite herpétique**

C'est la forme la plus commune de primo-infection herpétique chez les enfants dès l'âge de 6 mois, le plus souvent due au virus HSV1. Elle est **asymptomatique dans 90% des cas**.

Dans 10% des cas, l'infestation peut débuter par un malaise, de la fièvre après une incubation de 3 à 6 jours, puis apparaissent des vésicules pouvant être coalescentes, sur les lèvres, les gencives, la muqueuse buccale, le palais dur et mou, la langue, le plancher buccal et le pharynx (figure 1).



*Figure 1. Gingivostomatite herpétique de l'enfant :
érosions croûteuses labiales, gingivite, érosions linguales, et vésiculo-croûtes péri-buccales*

On peut observer des vésicules péri-buccales et à distance des lèvres. Ces vésicules laissent place à de nombreuses ulcérations douloureuses à base jaunâtre, exsudatives, cernées d'un halo érythémateux. Les

gencives et les lèvres sont érythémateuses, œdématisées, saignant facilement au contact. Les diagnostics différentiels sont cités dans l'encadré 1.

Diagnostics différentiels de la gingivostomatite herpétique
Erythème polymorphe
Syndrome de Stevens-Johnson
Apthose buccale
Stomatite candidosique
Stomatite à Coxsackie virus/entérovirus

La sévérité des symptômes est variable d'un enfant à l'autre. Les ulcérations peuvent persister entre 2 et 3 semaines, durée raccourcie par l'aciclovir.

Cette éruption s'accompagne de douleurs, d'une hypersalivation, d'une halitose et du refus de l'enfant de s'alimenter ou de boire, avec un risque de déshydratation. La fièvre persiste entre 2 et 7 jours, une pharyngite est souvent présente ainsi que des adénopathies cervicales sensibles.

Des auto-inoculations herpétiques sont possibles : panaris, visage, œil et autres sites cutanéomuqueux.

- Les récurrences orolabiales ou « bouton de fièvre »

Elles concernent entre 20 à 40% de la population, dues le plus souvent à HSV1, atteignant surtout les lèvres (figure 2), la jonction cutanéomuqueuse, plutôt que les muqueuses, le vestibule narinaire, la joue, le menton.



Figure 2. Récurrence herpétique labiale : vésicules confluentes en bouquet

Vingt-cinq pour cent d'entre eux présentent plus de deux récurrences annuelles.

Les **facteurs déclenchants** sont variés : exposition solaire, traumatisme local, infection concomitante, fièvre, chirurgie dentaire ou locale, les menstruations, la fatigue, le stress (1). La lésion est unique dans 80% des cas, localisée et moins sévère que la primo-infection. Des prodromes sont décrits par 60% des patients, à type de douleurs, picotements, sensation de cuisson, environ 6 heures avant l'apparition d'un érythème puis d'une papule et enfin de vésicules en tête d'épingle, groupées en bouquets. Ces dernières se rompent en 2 à 3 jours, et laissent place à une ulcération croûteuse, guérissant en 6 à 10 jours.

La récurrence peut être occasionnellement accompagnée de fièvre, de changements d'humeur, de céphalées, d'une adénopathie. L'herpès récurrent peut siéger n'importe où, mais pour un malade donné la récurrence a lieu au même endroit, déterminé par le siège de la primo-infection herpétique. La fréquence des récurrences diminue avec l'âge.

- **Le panaris herpétique**

Les vésicules sont présentes sur le doigt (pulpe et faces latérales) dans 67% des cas (figure 3). Le pouce, la paume et le poignet sont moins souvent atteints, par ordre décroissant. La transmission se fait chez les enfants lors d'une auto-inoculation en présence d'une gingivostomatite herpétique en suçant un doigt, chez les plus grands en se rongant les ongles, et les adolescents en cas de primo-infection herpétique génitale. Il s'agit moins fréquemment d'un contact avec une personne proche infectée ou après un traumatisme physique. Il est dû le plus souvent à HSV1. Lors d'une primo-infection digitale par une inoculation exogène, l'atteinte est le plus souvent sévère, fébrile, douloureuse avec un doigt érythémateux et œdématié. Apparaissent secondairement des vésiculo-pustules qui ont tendance à se rompre. On peut palper des adénopathies locorégionales et observer une lymphangite. La guérison est obtenue en une quinzaine de jours. Les récurrences sont habituellement moins sévères et plus courtes (7 à 10 jours), et surviennent dans 20% des cas. Les complications peuvent être une hypoesthésie locale, une auto-inoculation oculaire ou génitale.

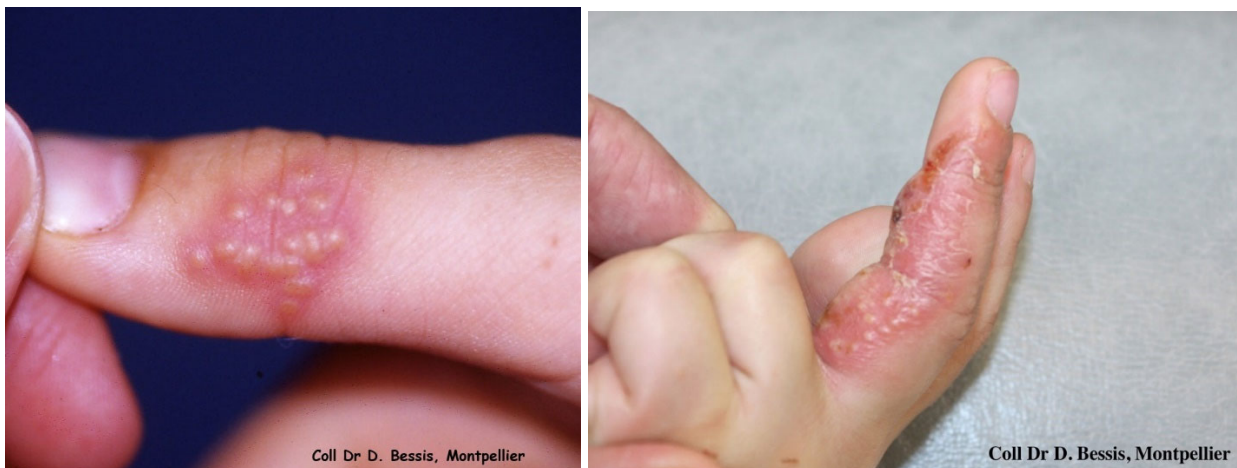


Figure 3. Panaris herpétique : vésicules groupées en bouquet sur une macule érythémateuse, sur les faces latérales des doigts

- **Conjonctivite aiguë ponctuée superficielle et kératite herpétique.**

L'œil est rouge, douloureux, larmoyant, prurigineux, avec une photophobie, un œdème palpébral et des adénopathies jugulo-carotidiennes (figure 4).

La conjonctivite expose au risque de kératite et d'ulcérations cornéennes qui imposent une surveillance

ophtalmologique.



Figure 4. Conjonctivite herpétique. Notez l'hyperhémie conjonctivale, le larmoiement et les vésicules à distance sur le nez et la paupière inférieure.

- **La primo-infection génitale : vulvovaginite ou balanite herpétique**

Elles sont dues principalement à HSV2, bien que l'on observe une augmentation de l'incidence d'HSV1. L'herpès génital concerne les adolescents après le début de leur activité sexuelle. Il s'agit d'une infection sexuellement transmise, pouvant être longtemps cliniquement muette et se réveiller des années plus tard.

Dans une étude (Herpimax) menée en 2002 sur 12000 patients, la séroprévalence d'infection génitale à HSV2 était estimée à 18% chez les femmes et 14% chez les hommes (3). Elle était proche de 50% en cas de co-infection par le VIH. La transmission s'effectuerait plus facilement dans le sens homme-femme que dans le sens femme-homme (3). La contamination est plus fréquente en cas de lésion symptomatique qu'en cas d'excrétion virale asymptomatique.

Les facteurs de risque d'infection à HSV2 sont le sexe féminin, la précocité du premier rapport sexuel, le nombre élevé de partenaires sexuels, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, l'infection VIH et un niveau socio-économique faible. La circoncision chez l'homme réduit le risque de contracter l'infection à HSV2, ainsi que le port régulier et correct de préservatifs.

La primo-infection génitale à HSV1 survient plus précocement chez la fille que chez le garçon, elle est plus symptomatique que celle à HSV2. Elle est associée à une excrétion virale asymptomatique moins fréquente, un risque de transmission plus faible et un risque de récurrences plus faible que l'infection génitale à HSV2 (3). Les facteurs de risque d'infection génitale à HSV1 sont l'âge et un nombre élevé de rapports sexuels, en particulier par contact orogénital (homosexuels, femmes) (3).

Pour les plus jeunes, il peut être secondaire à une auto-inoculation, ou à une hétéro-contamination par un parent atteint de panaris herpétique, ou rarement à un abus sexuel.

La primo-infection peut être asymptomatique ou sévère, plus souvent chez la fille en raison d'une plus grande surface atteinte. L'incubation est habituellement de 2 à 7 jours. L'éruption est initialement papuleuse, puis vésiculeuse du 3ème au 5ème jour, puis ulcéreuse avec des érosions arrondies à contours polycycliques, parfois aphtoïdes, puis croûteuses, guérissant sans séquelle. Elle peut s'étendre au pubis, à l'anus, aux fesses et à la racine des cuisses (figure 5). Les signes associés sont la douleur, le prurit, la dysurie, l'écoulement urétral ou vaginal, les adénopathies inguinales sensibles (50%), la fièvre, les lipothymies, les céphalées, les myalgies, la pharyngite ulcérée (10 à 15% des cas) et moins fréquemment la méningite aseptique.

L'éruption dure entre 2 et 3 semaines. Les complications sont l'infection bactérienne, la rétention urinaire, le phimosis, les adhérences labiales et les auto-inoculations (panaris). La co-infection par la syphilis chez les adolescents varie entre 3 et 10% et augmente le risque de celle par le VIH.



Figure 5. Primoinfection herpétique génitale chez un adolescent

- **Les récurrences herpétiques génitales**

L'infection à HSV2 donne plus souvent des récurrences que celle à HSV1. La fréquence des récurrences est estimée à 20 à 50% des patients porteurs d'anticorps anti HSV (3). Elles sont plus fréquentes dans les 18 mois suivant la primoinfection, quand la primoinfection est grave et quand elle survient à un âge précoce (3).

Le diagnostic peut être difficile (lésions aphtoïdes, fissuraires, discrètes érosions, papules érosives surinfectées, œdème localisé d'une lèvre...) ; l'existence de prodromes et le caractère récurrent au même

endroit sont des arguments diagnostiques. En cas de doute, il est préférable de confirmer le diagnostic par la PCR cutanée. Les récurrences sont responsables d'un inconfort physique, d'un retentissement psychologique, du risque de transmettre un herpès néonatal et du sur-risque d'infection par le VIH.

- **Autres infections cutanées herpétiques**

L'infection peut survenir à n'importe quel endroit du corps. Elle est favorisée par des contacts : l'herpès de la joue (baiser), l'herpès gladiatorum par des sports de contact (rugby, lutte), donnant lieu à des érosions multiples.

- **Formes cliniques graves**

1. **Herpès néonatal (HN)**

L'HN est rare (environ 20 cas annuels en France), malgré une fréquence élevée d'exposition des nouveau-nés au virus HSV, suggérant un rôle protecteur des anticorps maternels transmis au fœtus (2). La contamination serait due à HSV1 dans 50% des cas. Deux études rétrospectives récentes sur deux populations anglo-saxonnes montraient une positivité d'HSV1 dans 62% des cas d'herpès néonatal (4). L'HN dû à HSV2 diminue. La contamination est le plus souvent périnatale, par contact direct avec les muqueuses maternelles lors de l'accouchement (85% des cas) (2). Elle est plus élevée en cas de primo-infection maternelle (estimé à 25 à 41% des cas) (4), symptomatique ou non, dans le mois qui précède l'accouchement, avec 25 à 50% de virus actifs à terme, versus <1% de virus actifs en cas de récurrence (risque de transmission estimé à 1%), encore plus rare en cas d'excrétion virale asymptomatique. Plus rarement, il s'agit d'une transmission transplacentaire au cours d'une primo-infection maternelle avec virémie (5% des cas), ou d'une transmission postnatale (10% des cas), parfois nosocomiale. Pour 2/3 des HN, aucune notion d'infection herpétique maternelle n'est retrouvée. Les facteurs de risque clairement identifiés sont le statut maternel par rapport à HSV (primo infection > récurrence), le sérotype HSV1 et l'isolation d'HSV au niveau du col versus la vulve (4). Les autres facteurs de risque possibles sont l'utilisation d'électrodes et la mesure du pH au cuir chevelu du nouveau-né, la prématurité et la durée prolongée de la rupture de la poche des eaux (>4H) (4).

L'HN est grave du fait des complications neurologiques et viscérales possibles.

Il se manifeste par trois tableaux cliniquement différents :

- La **forme cutanéomuqueuse avec kératoconjonctivite** (45-50%) a un pronostic favorable (2). Les signes cutanés apparaissent dès le 5e jour de vie. Il s'agit de vésicules ou de pustules, le plus souvent périonficielles et regroupées en bouquets. Les vésicules siègent habituellement sur le site d'inoculation, fonction de la présentation du fœtus, mais elles peuvent être présentes à n'importe quel endroit du tégument (figure 6).
- Les signes extra cutanés doivent être activement recherchés car ils conditionnent le pronostic : des signes neurologiques comme la léthargie, les convulsions, traduisent la **méningo-encéphalite herpétique néonatale** (35 %), plus tardive, se manifestant en moyenne à 10 jours de vie jusqu'à 4 semaines. La mortalité est estimée à 6% sous traitement.⁴
- La **forme disséminée** (17%) s'accompagne d'une atteinte hépatique, pulmonaire, d'une coagulation intravasculaire disséminée et d'un état de choc ressemblant à un sepsis bactérien. Le pronostic est gravissime avec une mortalité élevée, estimée à 31% sous traitement.

La morbidité est principalement neurologique : des séquelles neurologiques (retard mental, cécité, épilepsie, atteinte neuromotrice) sont présentes chez plus de la moitié des survivants.



Figure 6. Herpès néonatal dans une forme cutanée

Dans plus de 50% des HN, les vésicules sont absentes : il faut toujours penser à rechercher l'HSV par PCR dans le sang et dans le LCR devant des convulsions inexpliquées, une méningite ou un sepsis chez un nouveau-né.

Le diagnostic doit être confirmé par une PCR sur les vésicules cutanées, mais aussi par PCR dans le sang et le LCR (4). Des prélèvements viraux ophtalmologiques, pharyngés, buccaux et de l'anus sont réalisés systématiquement à 48 et 72 heures. La recherche d'INF alpha peut être effectuée sur ces 2 prélèvements car elle aide au diagnostic d'infection virale sans être spécifique de l'herpès.

Les sérologies n'ont pas d'intérêt chez le nouveau-né : les anticorps anti-IgG ont été transmis par la mère, les IgM apparaissent entre S2 et S12 de l'infection, l'absence d'anticorps ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic.

Il y a peu de données sur le risque de récurrence pendant l'enfance.

2. L'enfant immunodéprimé

L'infection herpétique peut être sévère avec des ulcérations destructrices, nécrotiques, étendues, persistantes, aux sites typiquement infectés et plus rarement atteindre les voies respiratoires (trachéobronchite, pneumopathie) et digestives (œsophagite, colite) chez les enfants qui ont une déficience de l'immunité cellulaire, une infection VIH, une néoplasie, un traitement cytopéniant (1).

3. L'enfant atopique : eczema herpeticum ou syndrome de Kaposi Juliusberg (KJ)

C'est une infection cutanée aigüe et peu fréquente à HSV1, survenant chez un enfant atopique, lors d'une primo-infection, d'une récurrence herpétique ou d'une excrétion virale asymptomatique. La fréquence d'infection à HSV2 est indéterminée. L'incidence augmente à l'âge de 2-3 ans. On retrouve souvent une récurrence herpétique labiale dans l'entourage. Le rôle favorisant de l'application de dermocorticoïdes ou de tacrolimus topique est discuté. Le KJ se manifeste par une détérioration brutale de l'eczéma avec l'apparition de vésicules, de pustules d'âge différent, d'extension rapide, confluentes en foyers (figure 7) étendues, croûteuses voire nécrotiques. L'éruption peut s'accompagner de douleurs, d'un prurit intense, de fièvre dans 40 à 75% des cas, d'un malaise, de vomissements, de diarrhées, d'adénopathies, et d'une

atteinte systémique en cas d'extension importante. La morbidité et la mortalité du KJ sont liées à la rapidité de prise en charge, à la présence d'un déficit immunitaire sous-jacent et à des formes sévères de dermatite atopique (5). Le pronostic est bon chez les enfants traités précocement. Des cicatrices et des séquelles pigmentaires peuvent se voir. Sur une série de 38 enfants, 80% présentaient une forme peu sévère (6). Après un KJ, 20% des enfants présentent un herpès récurrent localisé quelques mois après.



*Figure 7. Eczema herpeticum ou syndrome de Kaposi Juliusberg :
vésiculo-pustules confluentes, érosives et croûteuses*

4. L'érythème polymorphe (figure 8)

C'est une dermatose d'hypersensibilité, plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, induisant sur la peau et les muqueuses des lésions en cocarde pouvant devenir bulleuses et nécrotiques. On distingue les formes :

- cutanées exclusives (ou mineures), avec des cocardes typiques le plus souvent acrales ou sur le visage, localisées ou généralisées, bilatérales et globalement symétriques. Chaque cocarde comporte 3 zones:
 - une couronne périphérique érythémateuse ou microvésiculeuse
 - une zone moyenne oedémateuse
 - une zone centrale vésiculeuse ou bulleuse
- cutanéomuqueuses (dites majeures) avec des signes généraux. Elles sont plus douloureuses (ulcérations des muqueuses) et plus sévères avec des difficultés d'alimentation pouvant nécessiter une alimentation entérale transitoire.
- muqueuses exclusives ou ectodermose pluriorificielle.

L'érythème polymorphe est le plus souvent réactionnel à une infection virale à Herpès simplex virus (surtout HSV1), survenant 2 à 7 jours après l'infection ; ou à une infection bactérienne à *Mycoplasma pneumoniae*, en particulier chez les grands enfants et adolescents, plus rarement à *Chlamydia pneumoniae*.

La résolution est spontanée, le pronostic reste bon, les récurrences sont fréquentes.



Figure 8. Erythème polymorphe avec des cocardes typiques, à la face palmaire

5. Formes sévères sans terrain favorisant

L'équipe de l'Hôpital Necker a rapporté aux JDP 2006 une série de 16 enfants, âgés en moyenne de 22 mois, présentant une primo-infection herpétique sévère et des récurrences fréquentes, sans terrain favorisant (déficit immunitaire ou dermatite atopique). Il pourrait s'agir d'une sensibilité élective à l'herpès virus, dans une tranche d'âge pédiatrique particulière et d'une possible anomalie des interférons

de type 1 et/ou des récepteurs activateurs et inhibiteurs des cellules NK.

1.4. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection herpétique est **clinique**. Cependant, en présence d'une forme atypique, sévère ou d'un doute diagnostique, on le confirmera par une **PCR** sur le contenu de vésicules récentes (recommandations HAS 2016). Il s'agit d'une technique sensible, fiable et rapide.

Le diagnostic direct microscopique par l'observation de l'effet cytopathogène de Tzanck ne se fait quasiment plus en pratique. C'est un diagnostic cytologique. Il consiste à frotter le fond d'une vésicule à l'aide d'un écouvillon pour recueillir des cellules fraîches, les étaler sur une lame, appliquer le colorant MGG (May Grunwald Giemsa). On observe des cellules ballonisées avec un œdème cellulaire, des cellules multinucléées et/ou des inclusions intranucléaires. C'est un examen simple, rapide et spécifique, bien que moyennement sensible, intéressant si l'on dispose d'un microscope au cabinet.

La culture virale avec l'isolement du virus en 2 à 7 jours était l'examen de référence mais est actuellement moins utilisée.

La technique immunohistochimique de détection des antigènes viraux par des anticorps monoclonaux contre l'HSV (immunofluorescence et ELISA) semble désormais abandonnée, par manque de sensibilité 3.

Les sérologies ont un intérêt limité : elles n'ont de valeur qu'en cas de primo-infection montrant une séroconversion entre deux prélèvements réalisés à 15 jours et ne sont pas réalisées en pratique. Il existe des réactions croisées entre HSV1 et HSV2.

1.5. Traitement (tableau 1)

L'aciclovir est l'antiviral de référence chez les enfants : il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la DNA polymérase virale. Il est triphosphorylé dans sa forme active par la thymidine kinase virale. Son élimination est rénale ce qui nécessite une bonne hydratation pendant le traitement et une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale. Il est bien toléré avec peu d'effets secondaires. En cas d'administration intraveineuse rapide, on peut observer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une inflammation ou une paraphlébite au point d'injection.

- Dans la gingivostomatite herpétique et la vulvovaginite/balanite aiguë

L'aciclovir per os, en sirop, est nécessaire en cas d'atteinte gênante, douloureuse. Il doit être administré précocement après le début de l'éruption, pour une durée de 5 à 10 jours pour la gingivostomatite, de 10 jours pour la primo-infection génitale. La posologie est de 100 mg, 5 fois par jour avant l'âge de 2 ans, et de 200 mg 5 fois par jour après 2 ans.

Le valaciclovir, 500 mg 2 fois par jour, peut être prescrit chez l'adolescent afin de favoriser la compliance.

Une étude a montré l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'utilisation du valaciclovir chez le nourrisson et l'enfant de 3 mois à 11 ans, mais il n'a pas l'AMM chez l'enfant.

En cas de gingivostomatite herpétique rendant impossible l'ingestion de liquides, une hospitalisation pour réhydratation parentérale et de l'aciclovir par voie intraveineuse seront proposés.

Les autres antiviraux : valaciclovir, famciclovir n'ont pas l'AMM chez l'enfant.

En cas de vulvovaginite/balanite aiguë chez l'adolescent, il est recommandé d'utiliser un préservatif tant que subsistent les lésions afin de limiter les risques de contamination du partenaire. Un bilan d'IST sera

réalisé.

Il n'existe pas encore de vaccin commercialisé dans la prévention des infections à HSV1 et HSV2 mais il existe de nombreux travaux prometteurs en cours.

- ▶ **Les récurrences herpétiques**

Les récurrences orolabiales ne nécessitent en général aucun traitement. L'aciclovir 5% topique (5 applications quotidiennes) peut être discuté s'il est débuté dès les prodromes. Il ne peut être appliqué sur les muqueuses ou dans l'œil. Des essais ont montré une efficacité de l'association d'aciclovir à 5% et d'hydrocortisone à 1% (Xerese®) en crème, du gel barrière CS20 (Acura 24®), d'un gel associant de la monocraprine à de la doxycycline, d'une préparation à base de sulfate de cuivre et d'hypericum perforatum. Cependant, ces quatre produits ne sont actuellement pas commercialisés en France. L'efficacité du laser dans le traitement des récurrences a été rapportée.

Pour les récurrences génitales, le traitement oral par aciclovir ou valaciclovir chez l'adolescent est recommandé pendant 5 jours. Ces traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont pris tôt lors de la poussée. Chez l'adolescent, le port de préservatif est recommandé jusqu'à guérison des signes cliniques. Cependant, il ne protège pas totalement du risque de contamination herpétique lorsqu'il existe des lésions cutanées ou vulvaires.

Un traitement prophylactique oral est envisagé en cas de récurrences orales ou génitales fréquentes (>6/an), de retentissement psychosocial important ou de dermatose sous-jacente chronique : 800 mg d'aciclovir ou 500 mg de valaciclovir /jour chez les enfants et les adolescents pendant 6 à 12 mois ; 200 mg d'aciclovir/jour pour les nourrissons. Ces traitements sont bien tolérés et n'induisent pas chez le sujet immunocompétent de résistance virale.

- **La conjonctivite et la kératite superficielle herpétique**

Elle peut être traitée par l'aciclovir à 3% en pommade ou par le ganciclovir à 0,15% en gel ophtalmique, appliqué 5 fois par jour pendant 7 voire 10 jours. Une étude rétrospective de non infériorité n'a pas montré d'efficacité inférieure du ganciclovir par rapport à l'aciclovir, mais une meilleure tolérance (7). Un traitement prophylactique oral par aciclovir 800mg/j est indiqué en cas de 3 récurrences annuelles de kératites épithéliales, de 2 récurrences par an de kérato-uvéites ou kératites stromales ou de chirurgie de l'œil. Des études sur de possibles thérapies ciblées sont en cours.

- **L'herpès néonatal**

Le traitement antiviral doit être précoce, débuté au moindre doute (tableau clinique évocateur, primo-infection ou infection initiale non primaire maternelle), sans attendre les résultats des prélèvements. L'aciclovir est administré par voie intraveineuse à la dose de 20mg/kg/8h pendant 14 jours pour une forme cutanéomuqueuse localisée, 21 jours en cas d'atteinte neurologique et systémique, en association aux mesures d'isolement et d'asepsie. Si le bilan virologique infirme le diagnostic, le traitement est interrompu. Une étude rétrospective incluant plus de 1000 enfants atteints d'herpès néonatal, publiée en 2012, a montré que le taux de décès était corrélé au délai d'introduction de l'aciclovir (précoce < 1 jour, retardé > 1 jr et ≤ 7 jrs), plaidant en faveur de l'utilisation empirique précoce de l'aciclovir chez les nouveau-nés prélevés pour suspicion d'herpès néonatal.

En prévention de l'herpès néonatal, une césarienne sera recommandée en cas de primo-infection herpétique génitale maternelle survenant dans les 6 semaines précédant l'accouchement ou à terme en cas de rupture des membranes ou pendant le travail,

Lorsque la primo infection survient plus de 6 semaines avant l'accouchement, l'accouchement par voie vaginale sera possible.

En cas de récurrence herpétique pendant le travail, la césarienne sera privilégiée si les membranes sont intactes ou s'il existe d'autres facteurs de risque associés (VIH, prématurité). En cas de rupture prolongée des membranes, l'accouchement par voie vaginale sera envisagé. Le risque de contamination du nouveau-né étant faible, le traitement antiviral sera introduit chez un nouveau-né asymptomatique si les prélèvements virologiques (PCR sanguine ou cutanée) sont positifs.

Traiter la mère ne prévient pas systématiquement la transmission intra-utérine du virus avec des descriptions de transmission intra-utérine d'HSV et d'herpès néonataux chez des nouveau-nés de mères traitées. Le traitement par aciclovir ou valaciclovir, même à forte dose, réduit mais n'empêche pas l'excrétion virale d'HSV. Il est recommandé de traiter les femmes enceintes à partir de 36SA par aciclovir 400mgx3/jour si 1er épisode d'herpès génital pendant la grossesse ou 200mg x5 en cas de récurrence.

Les nouveau-nés doivent être surveillés étroitement dans les mois qui suivent l'infection, à la recherche de signe de rechute (9). En cas d'herpes néonatal avec atteinte neurologique, le développement neurologique des enfants traités de façon préventive par aciclovir pendant 6 mois (300 mg d'aciclovir/ m² de surface corporelle, 3 fois par jour) après le traitement initial par aciclovir IV est meilleur à l'âge d'un an que celui des enfants non traités de façon préventive. Les récurrences cutanéomuqueuses sont également plus rares dans le groupe des enfants traités.

- Dans l'eczéma herpeticum ou KJ, chez l'immunodéprimé ou dans la méningite herpétique.

La posologie d'aciclovir est de 20 mg/kg/8h avant 3 mois, 500 mg/m²/8h par voie parentérale après 3 mois, relayé secondairement per os pour une durée moyenne de 7 à 10 jours. Chez l'immunodéprimé, la posologie varie de 10 à 20 mg/kg/8h, 250 à 500 mg/m²/8h selon la gravité de l'infection. Une prophylaxie est recommandée chez l'immunodéprimé, elle peut entraîner de rares cas de résistances à l'aciclovir. Le foscarnet par voie IV puis le cidofovir peuvent être alors utilisés. Dans le KJ, les dermocorticoïdes et/ou le tacrolimus topique doivent être arrêtés le temps de l'infection. La prévention repose sur l'éducation des parents et de l'entourage, l'éviction des contacts avec un enfant atopique en cas de récurrence herpétique. Le traitement symptomatique associe des antalgiques, des antipyrétiques, une réhydratation parentérale, une antibiothérapie en cas d'impétiginisation et des soins locaux antiseptiques.

► Une nouvelle approche thérapeutique a été publiée cette année par une équipe Suédoise. Elle vise les propriétés physiques du génome de l'HSV1. En abaissant la pression dans la capsid virale, les chercheurs ont montré que l'excrétion virale était bloquée (Brandariz-Nunez A. et al. Plos Pathogens 2020). De nouveaux traitements pourraient voir le jour suite à cette découverte.

Tableau 1. Traitement des infections herpétiques	
Infection herpétique	Traitement
Gingivostomatite	Aciclovir 200mg, 5 fois/jr 5 à 10 jours (>2 ans), 5mg/kg/8h IV si sévérité 100mg, 5 fois/jr 5 à 10 jours (<2 ans), 250mg/m ² /8h IV si sévérité
Balanite/vulvovaginite	Aciclovir 200mg, 5 fois/jour 10 jours (>2 ans) Valaciclovir 500mg, 2 fois/jour 10 jours chez les adolescents
Récurrence labiale	Aciclovir 5% topique, 5 fois/jour, 5 à 10 jours, discuté à débiter dès les prodromes
Récurrence génitale	Aciclovir 200mg, 5 fois/jour 5 jours (>2 ans) Valaciclovir 500mgx2/jour 5 jours chez les adolescents
Traitement prophylactique	Aciclovir 400 mg x2/ jour pendant 6 à 12 mois Valaciclovir 500mg/jour chez les adolescents pendant 6 à 12 mois
Herpès gladiatorium	Aciclovir 200mg, 5 fois/jour 5 jours
Kératite herpétique	Aciclovir à 3% en pommade, ganciclovir à 0,15% en gel ophtalmique, 5 fois par jour pendant 7 voire 10 jours
Herpès néonatal	Aciclovir 20mg/kg/8h en IV pendant 14 jours pour la forme cutanée, 21 jours pour la forme systémique
Herpès chez l'immunodéprimé	Aciclovir 10 à 20mg/kg/8h (<3 mois), 250 à 500mg/m ² /8h (> 3 mois-12 ans) 5mg/kg/8h (12 ans) en IV
Kaposi-Juliusberg	Aciclovir 20mg/kg/8h (<3 mois), 500mg/m ² /8h (> 3 mois-12 ans) 5mg/kg/8h (12 ans) en IV pendant 7 à 10 jours.
Erythème polymorphe	Aciclovir 400 mg x2 /jour 6 mois, Valaciclovir 500mg/jour chez les adolescents pendant 6 mois

2. LES INFECTIONS AU VIRUS VZV : LA VARICELLE ET LE ZONA

2.1. Épidémiologie

La varicelle est la plus contagieuse des maladies éruptives. 90% des cas surviennent entre l'âge d'1 et 14 ans, avec un pic d'infections entre 5 et 9 ans. Elle survient par petites épidémies à la fin de l'hiver et au printemps. Neuf enfants sur 10 auront eu la varicelle à 10 ans. La séroprévalence chez l'adulte est de 98%. L'incidence du zona est de 0,4 à 1,6 pour 1000 enfants de moins de 20 ans (9). Il est favorisé par une immunodépression et doit faire rechercher une infection VIH ou un déficit immunitaire en cas de survenue chez un adolescent.

2.2. Pathogénie

L'agent pathogène est le virus VZV, appartenant au genre Varicellovirus des Herpes viridae, virus à ADN double brin avec une morphologie structurale comparable à celle d'HSV. La varicelle est l'expression de la primo-infection, le zona de la récurrence. La contamination est strictement inter-humaine. Le virus se transmet par voie aérienne par inhalation des gouttelettes de Pflüge, atteignant les muqueuses conjonctivales et des voies aériennes supérieures ou par les vésicules cutanées. Le virus gagne ensuite les ganglions lymphatiques où il se réplique, puis le sang. Cette virémie dissémine le virus dans l'ensemble de l'organisme, en particulier dans la peau par les capillaires dermiques à l'origine de l'éruption vésiculeuse. La contagiosité débute 1 à 2 jours avant le début de l'éruption. Après cette primo-infection, le virus gagne les ganglions sensitifs par migration axonale pour entrer en phase de latence. La récurrence ou le zona fait suite à une baisse de l'immunité cellulaire anti VZV, qui permet la réplication virale et la migration axonale rétrograde du virus jusqu'à la peau du métamère correspondant.

La primo-infection entraîne une réponse immunitaire spécifique protectrice et durable, avec de rares cas de réinfections observés chez des enfants immunodéprimés, plus rares chez l'enfant immunocompétent. La séroconversion a lieu 1 à 5 jours après l'exanthème, avec la production d'anticorps neutralisants (taux maximal le 20e jour) qui complètent l'action majeure défensive de l'immunité cellulaire spécifique anti VZV (10).

2.3. Clinique

- ► La varicelle

Chez l'enfant immunocompétent, elle est habituellement bénigne. L'incubation est de 14 jours (10 à 20 jours), suivie d'une phase d'invasion de 24 heures caractérisée par un syndrome prodromique fébrile (malaise, toux, pharyngite, rhinite). L'éruption est un exanthème maculo-papuleux diffus, centrifuge, secondairement vésiculeux « en gouttes de rosée », prurigineux (figure 9).

Elle débute classiquement sur la partie supérieure du corps et les racines des membres, pour ensuite se généraliser selon une distribution céphalo-caudale des lésions. L'atteinte du visage, rétro-auriculaire, du cuir chevelu, palmo-plantaire est fréquente, tout comme celle de la muqueuse buccale sous forme de petites érosions blanchâtres. Dès le lendemain, le liquide des vésicules se trouble et elles s'ombilient. Dans les 3 jours, elles se dessèchent formant une croûte qui tombe en une semaine. Plusieurs poussées vésiculeuses se succèdent tous les 3 à 4 jours avec des éléments d'âge différent (figure 9). La guérison est obtenue en quinze jours. Peuvent persister des macules hypopigmentées transitoires, des cicatrices anétodermiques (figure 10) ou chéloïdiennes. Deux cas d'onychomadèse (chute de la partie proximale de l'ongle) post varicelle ont été publiés en 2014. L'onychomadèse était jusqu'à cette description une manifestation réactionnelle du syndrome pieds mains bouche.

Les **complications** peuvent être une surinfection cutanée par le *Staphylococcus aureus* ou le *Streptococcus de groupe A*, sous forme de placards croûteux mélicériques ; plus rarement une dermo-hypodermite chez 5 à 10% des enfants voire de très rares cas de fasciite nécrosante favorisée par la prise d'AINS, contre-indiqués pendant la varicelle ; d'épidermolyse staphylococcique ; et de dissémination bactérienne (septicémie, arthrites, myocardites compliquées de décès), favorisées par le grattage et prévenues par une antisepsie locale. Les varicelles nécrotiques ou hémorragiques sont rares. Les facteurs de risque de ces formes graves et compliquées sont liés au terrain : l'âge de moins d'un an, une dermatite atopique active, une corticothérapie générale ou une immunodépression (10).



Figure 9-1 Vésiculo-bulles et croûtes du tronc. La couleur blanchâtre des lésions est liée à l'application de talc qui est fortement déconseillée en raison du risque de surinfection.



Figure 9-2 Lésion élémentaire initiale caractérisée par une vésicule « posée » sur une macule érythémateuse.



Figure 10. Cicatrices déprimées dépigmentées (à gauche) ou pigmentées (à droite) secondaires à une varicelle

Chez le nourrisson de moins d'1 an, le taux de complications est de 5%. La complication principale est la surinfection bactérienne. Le taux de mortalité est 4 fois plus élevé que chez l'enfant de plus d'1 an. La pneumopathie varicelleuse est la principale cause de décès jusqu'à l'âge de 6 mois, puis les encéphalites à partir de 6 mois jusqu'à 1 an. Les surinfections bactériennes (dont les dermo-hypodermes) sont principalement observées avant l'âge de 5 ans (10).

Des **complications systémiques** sont exceptionnelles :

- Pulmonaires (pneumopathie varicelleuse) au cours de la varicelle néo-natale et chez le petit nourrisson (principale cause de décès avant 6 mois)
- Neurologiques : convulsions liées à l'hyperthermie chez le nourrisson ; atteinte spécifique (ataxie cérébelleuse régressive sans séquelles, vasculopathie cérébrale à l'origine d'accident vasculaire ischémique, rarement encéphalite de pronostic défavorable, méningite lymphocytaire, myélite, polyradiculonévrite,)
- Le syndrome de Reye : caractérisé chez les enfants par la survenue d'une encéphalopathie avec vomissements, d'une insuffisance hépatocellulaire, d'une hyperammoniémie et d'une stéatose microvésiculaire au décours d'une varicelle. L'évolution est souvent défavorable avec survenue d'un coma et d'un décès dans un quart à la moitié des cas rapportés. Il est maintenant démontré que le syndrome de Reye est lié à un dysfonctionnement mitochondrial acquis, amplifié par la prise d'aspirine. Ce dysfonctionnement mitochondrial se produit lors d'infections virales qui entraînent la libération de substances endogènes telles que l'acide nitrique ou le TNF alpha (susceptibles d'inhiber la respiration mitochondriale) ou la libération d'interféron alpha (capable de diminuer la transcription de l'ADN mitochondrial). Ces effets sont généralement modérés et altèrent donc relativement peu le fonctionnement global des mitochondries, mais sont amplifiés lors d'ingestion d'aspirine, déclenchant finalement le syndrome dans sa forme plus sévère. **La prise d'aspirine est donc formellement contre-indiquée au cours de la varicelle** (10).
- Un purpura thrombopénique, de pronostic favorable, une hépatite biologique, une glomérulonéphrite aigüe, un syndrome néphrotique, une atteinte oculaire, articulaire, une myopéricardite, une médiastinite, une pancréatite aigüe.

► **Cas particulier : la varicelle congénitale, néonatale et postnatale**

La **varicelle congénitale** est due à une primo-infection fœtale au VZV acquise le plus souvent au cours d'une varicelle maternelle avant 20 semaines d'aménorrhée (10), se manifestant surtout par une atteinte cutanée cicatricielle.

La **varicelle néonatale** (contamination entre - 5 jours et + 2 jours par rapport à l'accouchement) est plus grave avec un tableau clinique associant une atteinte cutanée classique à une bronchopneumopathie, des ulcérations digestives, une méningo-encéphalite, une hépatite (10). L'évolution est mortelle dans 30% des cas (10).

La **varicelle postnatale** est moins sévère, elle survient entre le 10e et le 28e jour de vie, mais le danger de forme grave justifie une hospitalisation pour un traitement antiviral parentéral. Le risque de varicelle nosocomiale à partir d'un cas index dans les services d'hospitalisation néonatale est élevé.

● ► **Le zona**

Il survient en général plusieurs années après la varicelle, caractérisé par une éruption unilatérale vésiculo-bulleuse sur base érythémateuse, située dans un métamère, le plus souvent hémithoracique de D5 à D12 (50% des cas) (figure 1). La majorité des cas de zona de l'enfant surviennent après l'âge de 5 ans.

L'incidence du zona dans la première décennie est d'environ 0,74 cas pour 1000 par an. Le zona chez le

nourrisson représente probablement le résultat d'une réponse immunitaire immature à l'infection transplacentaire par le VZV, parfois asymptomatique chez la mère (9). Les niveaux bas des lymphocytes, des cellules tueuses naturelles, des cytokines et des immunoglobulines spécifiques chez le fœtus et le nouveau-né pourraient avoir pour conséquence l'incapacité de maintenir la latence du VZV et aboutir à l'apparition d'un zona. Les prodromes à type de douleurs neuropathiques dans le territoire (9) et les adénopathies axillaires homolatérales ne sont habituellement pas présents chez l'enfant. Cependant, une fièvre, des céphalées peuvent être observées. L'éruption est caractérisée par des plaques érythémateuses séparées ou confluentes sur le métamère, parsemées de vésiculo-pustules, qui se flétrissent puis se dessèchent, devenant croûteuses ou érosives, parfois nécrotiques. Les croûtes disparaissent en une dizaine de jours, et laissent parfois place à des cicatrices hypochromiques et atrophiques. Les douleurs neuropathiques radiculaires sont inhabituelles chez l'enfant, leur incidence augmente avec l'âge, elles régressent habituellement en 2 à 3 semaines et sont associées à des zones d'hypoesthésie (8). L'infection est classiquement bénigne chez l'enfant immunocompétent. Le pronostic est excellent.



Figure 11. Exemples de zona du nourrisson.
Macules érythémateuses recouvertes de vésicules de disposition métamérique

Autres topographies :

Le **zona ophtalmique** est dû à la réactivation latente du VZV situé dans le ganglion trigéminal de Gasser, qui migre le long du nerf ophtalmique, branche V1 du nerf trijumeau, divisé en trois branches : frontale, lacrymale et nasale (figure 12). L'éruption peut être précédée de céphalées fronto-orbitaires, moins fréquentes, modérées et souvent régressives chez l'enfant. Les complications sont d'ordre ophtalmique (kératite, conjonctivite, uvéite, rétinite, nécrose rétinienne, glaucome, nécrose rétinienne), les algies résiduelles sont rares, tout comme les complications neurologiques (myélite, méningo-encéphalite, paralysie motrice et oculomotrice, dysfonction vésicale et digestive).



Figure 12.

Zona ophtalmique avec des vésicules groupées, confluentes, sur une base érythémateuse dans le territoire unilatéral du V1 droit.

D'autres localisations sont possibles : rachidiennes cervicales, lombosacrées ; autres nerfs crâniens : V2, V3, IX, X, VII bis = syndrome de Ramsay-Hunt (éruption de la conque, paralysie faciale et surdité homolatérales, otalgies, otite, myélite transverse, troubles vestibulo-cochléaires, anesthésie des deux tiers antérieurs de langue).

Chez l'enfant, une réactivation peut se produire sans éruption cutanée et peut se manifester par une complication neurologique isolée.

L'asthme serait un facteur de risque de zona chez l'enfant, notamment en cas d'asthme incontrôlé et d'inhalation régulière de corticoïdes. (Chen SJ. Asthma status is an independent risk factor for herpes zoster in children: a population-based cohort study. *Ann Med*. 2017;49(6):504-512).

Chez les enfants immunodéprimés, le zona est plus sévère avec des formes hémorragiques, nécrotiques, ulcérées, pouvant toucher plusieurs métamères, voire être bilatéraux, avec un risque d'extension systémique et viscérale. Le zona peut être la première manifestation cutanée de l'infection VIH. La

fréquence du zona récurrent ensuite est inférieure à 5 % (11). Une petite série rétrospective italienne publiée en 2013 rapporte des troubles de la coagulation associés au zona chez l'enfant, le plus souvent sans thrombose veineuse profonde. Cette association nécessite d'être confirmée sur de plus grands effectifs.

2.4. Diagnostic

Il est clinique. Cependant s'il doit être confirmé en cas de forme atypique, sévère ou de doute diagnostique, on effectue une PCR cutanée sur le plancher des vésicules comme pour l'HSV. Quant au profil sérologique, les IgG traduisent une immunité ancienne. La positivité des IgM ne signifie pas systématiquement une infection récente, le titre augmente en cas de zona, symptomatique ou non. La sérologie n'a pas d'intérêt pratique dans le diagnostic de varicelle en raison de la séroconversion tardive par rapport à la survenue de l'exanthème.

2.5. Traitement tableau 2

► La **varicelle classique** de l'enfant ne nécessite pas de traitement antiviral. 11 Des soins locaux antiseptiques sont recommandés. L'utilisation de pommades, crèmes, gel, talc doit être évitée en raison du risque de macération et de surinfection. 10 Des ongles courts et propres limitent les lésions de grattage et la surinfection. 10 En cas de fièvre, le paracétamol est autorisé. En revanche, l'aspirine (risque de syndrome de Reye) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (risque de fasciite nécrosante) sont contre-indiqués. 10 En cas de prurit, on peut proposer des antihistaminiques de classe anti-H1 sédatifs (Atarax®, Polaramine®...). En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie anti-staphylococcique et anti-streptococcique doit être prescrite par voie orale. L'éviction des collectivités est souhaitable à la phase aiguë de la maladie infectieuse mais non obligatoire pour le ministère de la santé. La contagiosité par voie aérienne est à son maximum les jours encadrant la survenue de l'éruption. 10

► La conférence de consensus recommande l'utilisation d'aciclovir (Zovirax®) par voie intraveineuse (IV) à la posologie de 10 à 20 mg/kg/8heures avant 3 mois, de 500mg/m²/8heures après 3 mois, pendant 8 à 10 jours, dans les formes graves (11) :

- Varicelle du nouveau-né (AMM) ;
- Nouveau-né avant toute éruption si la mère a débuté une varicelle 5 jours avant ou 2 jours après l'accouchement (AMM). Cependant, cette indication ne semble plus suivie par les néonatalogistes, qui n'instaurent l'aciclovir IV qu'en cas d'éruption vésiculeuse chez un nouveau-né traité par immunoglobulines spécifiques anti VZV pour une varicelle maternelle survenue 5 jours avant ou 2 jours après l'accouchement.
- Forme grave de l'enfant de moins de 1 an (AMM) ;
- Varicelle compliquée, en particulier pneumopathie varicelleuse (AMM) ;
- Immunodéprimés quelle qu'en soit la cause (AMM).

Un traitement prophylactique est recommandé (AMM) chez l'enfant immunodéprimé (hors VIH) avant un traitement immunosuppresseur ou dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide chez les enfants candidats receveurs, sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative.

Un traitement prophylactique peut être proposé pour le nouveau-né en cas de contact varicelleux post natal, avant l'éruption si la mère n'est pas immunisée.

- Les immunoglobulines spécifiques anti VZV (Varitect®) sont disponibles sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative, dans les 96 heures après le contact à la posologie de 0,2 à 1ml/kg (5 à 25 UI/kg) pour les enfants immunodéprimés, les nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle dans les 5 jours avant ou les 2 jours après l'accouchement, chez les grands prématurés (<28 SA), chez les prématurés de > 28 SA si la mère n'est pas immunisée et chez la femme enceinte.

- La vaccination préventive contre la varicelle se fait après l'âge d'un an (vaccin vivant atténué), avec la vaccination de la fratrie et du personnel soignant. Deux vaccins sont disponibles : Varivax® et Varilrix®, avec un schéma vaccinal à deux doses (espacées respectivement de quatre à huit semaines ou six à dix semaines) quel que soit l'âge. Leur efficacité est de 100% pour les formes graves et de >90% pour les formes classiques après 2 doses. Elle dure plusieurs années mais ne serait pas définitive. Le vaccin doit être utilisé selon les recommandations officielles : chez les adolescents de 12 à 18 ans, chez les femmes jeunes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse : un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué. Une contraception efficace de 3 mois est recommandée chez la femme jeune après chaque dose de vaccin. Ce vaccin est aussi recommandé chez les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe. Il est aussi envisagé chez des enfants atopiques sévères qui nécessitent un traitement systémique pour l'eczéma et qui sont séronégatifs pour la varicelle. Le vaccin sera effectué au moins 6 semaines avant l'initiation du traitement systémique. Sa généralisation à tous les enfants n'est pas recommandée en raison du caractère bénin de la varicelle de l'enfant et du risque, faute d'une couverture vaccinale suffisante, de déplacer la varicelle à l'âge adulte avec des formes plus graves.

Il est contre-indiqué chez la femme enceinte et en cas de déficit immunitaire important.

Dans d'autres pays, comme aux Etats-Unis, la vaccination est généralisée chez les enfants. Des cas de zona post vaccinal ont été rapportés (12), avec une survenue qui pourrait être plus précoce que le zona post varicelle.

- Seul le zona ophtalmique de l'enfant nécessite un traitement antiviral per os. Il doit être débuté dans les 72 heures suivant l'éruption : aciclovir, 800 mg 5 fois par jour chez l'enfant de plus de 2 ans, demi dose chez celui de moins de 2 ans. Une consultation d'ophtalmologie doit être réalisée en urgence pour adapter le traitement local. Les traitements symptomatiques cutané et général sont les mêmes que pour la varicelle.

- Le zona chez l'enfant immunodéprimé est traité par Aciclovir par voie IV : 10 à 20 mg/kg/8 h ou 250 à 500 mg/m²/8 h pour une durée minimale de 7 à 10 jours (AMM). Le traitement immunosuppresseur, y compris la corticothérapie, ne doit pas être modifié.

- Un vaccin contre le zona est disponible en France depuis 2016 (Zostavax®). L'AMM est pour le moment réservée aux personnes âgées de plus de 65 ans, avec un remboursement de 30% par la sécurité sociale. Il s'administre en une dose. Il permettrait une réduction de 51% des risques d'apparition du zona et de 73% des cas de zona les plus sévères.

Tableau 2. Traitement des infections cutanées à VZV

Tableau 2. Traitement des infections cutanées à VZV	
Infection au virus VZV	Traitement antiviral
Varicelle de l'enfant	Aucun
Varicelle néonatale	Aciclovir 20mg/kg/8h en IV, 8 à 10 jours
Varicelle du nourrisson < 1 an, sévère	Aciclovir 20mg/kg/8h (<3 mois) 500mg/m ² /8h (>3 mois) en IV, 8 à 10 jours
Varicelle de l'enfant immunodéprimé	Aciclovir 10 à 20mg/kg/8h (<3 mois) 250 à 500mg/m ² /8h (>3 mois) en IV, 8 à 10 jours
Zona ophtalmique	Aciclovir 800mg, 5 x/jour per os, 7 jours (> 2ans) demi dose (<2ans)
Zona de l'immunodéprimé	Aciclovir 10 à 20mg/kg/8h (<3 mois) 250 à 500mg/m ² /8h (>3 mois) en IV, 7 à 10 jours

3. LES INFECTIONS AU VIRUS HPV

3.1. Les verrues

- Pathogénie

Elles correspondent à une infection cutanée bénigne due au virus Papillomaviridae (HPV) appartenant à la famille des Papovaviridae. C'est un virus ubiquitaire. On estime qu'au moins 50% des sujets infectés sont porteurs sains. Il s'agit d'un virus à ADN non enveloppé. Il existe plus de 120 génotypes caractérisés par leur séquence d'ADN. Ils ont une organisation génétique commune. Ils ont tous un épithéliotropisme et induisent une prolifération épidermique. Le génome viral intègre le noyau kératinocytaire et induit la fabrication des éléments constitutifs des virions par la cellule hôte. Les papillomavirus à l'origine des verrues cutanées ne semblent pas posséder dans leur génome d'oncogènes. La période d'incubation varie de trois semaines à plusieurs mois voire années, selon le statut immunitaire de l'hôte. La pathogénie est encore mal élucidée et on ne sait toujours pas pourquoi ces papillomavirus si fréquemment présents à la surface de la peau de nombreux individus, vont développer des verrues cutanées chez certaines personnes et pas chez d'autres.

- Epidémiologie

Les verrues se rencontrent plus volontiers chez les enfants et l'adulte jeune. 7 à 10% de la population serait atteinte. L'infection est strictement humaine, la contamination est directe, favorisée par les contacts rapprochés avec des sujets atteints, les microtraumatismes ; et plus rarement indirecte par certains vêtements, objets ou surfaces contaminées, d'autant que les papillomavirus sont des microorganismes très résistants dans l'environnement extérieur. Le rôle favorisant des sports aquatiques est controversé selon les études (13).

- Clinique

Il existe plusieurs types de verrues :

la **verrue plantaire de type myrmécie**, liée à HPV1, unique ou en petites unités, endophytique, profonde et douloureuse, aux points d'appui. figure 13 Elle est de forme arrondie, kératosique, piquetée au centre de points noirâtres (microthromboses, poussières..). Elle est à différencier d'une callosité plantaire. La transmission peut être indirecte par les chaussettes/chaussures et par les lieux humides où l'on marche pieds nus : sols des piscines, vestiaires, salles de sport, tapis de gymnastique, sable humide... Les myrmécies ont tendance à récidiver.

- la **verrue de type mosaïque** (HPV2), plantaire, superficielle, indolore, multiple, confluyente, figure 13 kératosique, à différencier de la kératolyse ponctuée superficielle

- la **verrue commune** (« vulgaire ») des mains : dos des doigts, péri-unguéales, palmaires, liées aux HPV 1, 2, 4, 7. Il s'agit de tumeurs exophytiques, hémisphériques ou aplaties, recouvertes de saillies kératosiques, parfois sillonnées de crevasses, de couleur chair ou grisâtre, dont la taille varie de quelques millimètres à 1 cm. La localisation péri-unguéale est souvent douloureuse et peut entraîner une dystrophie unguéale.



Figure 13. Verrues plantaires de type myrmécie, en mosaïque (à gauche) et sous unguéale (à droite). Tumeurs kératosiques grisâtres, piquetées de points noirâtre

- **la verrue filiforme** : du visage, péri-orificielle (figure 14), de la barbe



Figure 14. Verrues de topographie péri-orificielle. Il s'agit fréquemment d'une auto-contamination

- **la verrue plane** : du visage, du dos des mains, des doigts, des genoux, liée à HPV3. Elles prennent la forme de petites papules jaunes ou couleur chamois, à surface lisse, peu épaisses, indolores, groupées, parfois de disposition linéaire figure 15 (phénomène de Koebner) par auto-inoculation par le grattage. Le tacrolimus a été décrit comme possible facteur favorisant. Elles sont fréquentes en cas d'immunodépression (HPV 10, 26, 27) et sont de plus grande taille, saillantes : elles sont alors dénommées verrues intermédiaires.



Figure 15. Verrues planes brunâtres du visage

- **l'épidermodysplasie verruciforme (EV)** : il s'agit d'une génodermatose autosomique récessive rare caractérisée par une susceptibilité immunogénétique à l'infection par des HPV cutanés spécifiques (HPV5 et 8 dans 90% des cas, porteurs d'un potentiel oncogène). L'affection est familiale dans environ 25% des cas, et il existe une consanguinité chez 10% des patients.

Deux mutations de l'EV ont été récemment identifiées en 2019 par analyse pangénomique : deux gènes contigus EVER1 et EVER 2 sur le chromosome 17q25.3. L'EV est une infection cutanée chronique disséminée à ces HPV, se manifestant par des lésions à type de verrues planes et de macules

achromiques/pigmentées ressemblant au pityriasis versicolor, de papules d'allure verruqueuse et squameuse, qui débutent dès l'âge de 4-6 ans, localisées principalement aux extrémités (figure 16). Vers l'âge de 30 à 40 ans, environ 50 % des patients développent de multiples carcinomes cutanés épidermoïdes et basocellulaires sur les zones photoexposées. Les métastases sont rares.

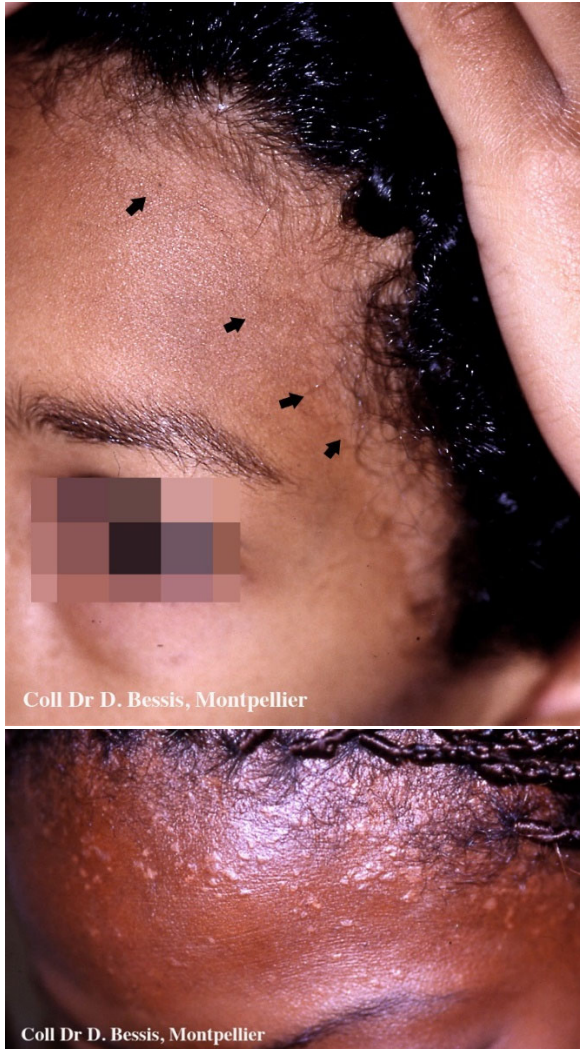


Figure 16. Forme Familiale d'épidermodysplasie verruciforme : à gauche atteinte du fils avec des macules hypopigmentées à type de pityriasis versicolor de la lisière du cuir chevelu ; à droite, atteinte de sa mère associant des verrues planes profuses et hypopigmentées du front et des aisselles

Des verrues cutanées résistantes, des condylomes récalcitrants et des tableaux d'EV doivent faire rechercher des anomalies hématologiques (cytopénies et syndromes myélo-dysplasiques ou myélo-prolifératifs), un déficit immunitaire de type MonoMAC (susceptibilité aux infections à HPV, HSV ou mycobactéries) et des atteintes cardiovasculaires, évoquant des mutations hétérozygotes du gène codant pour un facteur de transcription hématopoïétique GATA2, identifié depuis 2011. (Posters P148/P149 Journées Dermatologiques de Paris 2016).

- **Diagnostic**

Il est essentiellement clinique. En cas de doute, on peut s'aider de la cytologie (effet cytopathogène caractéristique de certains sous types d'HPV), ou de l'histologie cutanée.

Le diagnostic virologique par des techniques biochimiques et de biologie moléculaire est réservé aux HPV à potentiel oncogène pour des situations complexes.

- **Traitement**

Dans la majorité des cas, les verrues disparaissent spontanément dans les deux ans. L'involution spontanée des verrues est estimée à 42% à 2 mois, 53% à 6 mois, 63% à 2 ans, 10% persistent après 2 ans. Il est également reconnu que le statut immunitaire du sujet infecté joue un rôle important dans l'évolution de telles lésions. Ainsi, chez un patient immunodéprimé, les verrues peuvent être profuses, se multiplier ou réapparaître. La fatigue et le stress sont également incriminés dans l'évolution des verrues.

Un traitement est à envisager si la verrue pose un problème esthétique, de surinfection et/ou si elle est douloureuse.

Il existe de nombreux traitements dont l'efficacité est variable (placebo efficace dans 23% des cas (14)). Aucun d'entre eux ne supprime la charge virale. L'objectif du traitement est de faire disparaître la lésion et la douleur. Il faut informer le patient du risque de récurrence (environ 30 %).

On choisit parmi :

- **La destruction physique par la cryothérapie** (49% de guérisons) (14), soit à l'aide d'un coton tige maintenu sur la lésion une dizaine de secondes, soit par pulvérisation à l'aide d'un spray. Elle nécessite le plus souvent de répéter les séances, c'est de loin la méthode la plus répandue en raison de sa facilité et de son faible coût ; la thermothérapie locale (47% de guérison à S24, étude ouverte de 15 personnes en 2019), la destruction chirurgicale ou le laser CO2 sous anesthésie locale (AL), l'électrocoagulation sous AL, avec un risque cicatriciel.

- **La destruction chimique par des kératolytiques** (52% de guérisons) (14):

Acide salicylique +/- acide lactique +/-occlusion, en pommade ou vernis (pommade Cochon®, vernis Duofilm®, Kerafilm®...). Les contre-indications sont rares : allergie au produit ou verrue infectée. Les effets indésirables peuvent être l'irritation locale ou la sensation de brûlure. L'association de la cryothérapie et de l'acide salicylique apparaît plus efficace avec 58% de guérisons (14)

Les autres topiques sont le cidofovir à 1% (hors AMM), la chimiothérapie locale (5 fluoro- uracile, injection de Bléomycine) dont la tolérance locale est mauvaise, l'imiquimod (hors AMM), l'immunothérapie intralésionnelle ; l'acide monochloroacétique serait une bonne alternative à la cryothérapie pour les verrues plantaires et communes (Bruggink SC. J invest Dermatol 2015). L'acide formique à 85% est le principe actif d'un nouveau verrucide commercialisé en France sous le nom Objective Zeroverrue®, en vente libre, pour les enfants de plus de 4 ans et les adultes, et sur avis médical pour les enfants de moins de 4 ans. Une application par semaine doit être réalisée jusqu'à disparition de la verrue. Or, ce produit est corrosif et deux nouveaux cas de nécroses cutanées chez des enfants, dont un cas sévère nécessitant un lambeau fascio-cutané et une arthrodèse temporaire d'une métacarpophalangienne ont été publiés (Lux-Battistelli C. Ann Dermatol Venereol 2016).

Les rétinoïdes locaux peuvent être utilisés pour les verrues planes. Il existe un cas rapporté d'efficacité d'injections intralésionnelles d'une solution à base de sulfate de zinc à 2% en 2019.

Des combinaisons de traitements sont possibles pour les verrues récalcitrantes (ex: association d'imiquimod et de laser CO2 chez un patient avec disparition des verrues (J cosmet Laser Ther 2014)).

- **Les traitements par voie générale** : l'homéopathie (Verrulia®), les rétinoïdes 0,1 à 0,2 /mg/kg pendant 3 mois (étude ouverte de 14 patients immunocompétents traités (Dave DD. Therap Dermatol 2019) dont l'isotrétinoïne, le zinc à 10mg/kg/jour pendant un mois, les compléments vitaminiques...

Des essais récents ont montré une efficacité de la vaccination quadrivalente par le Gardasil® sur des verrues multiples dans une étude rétrospective : 14 patients guéris/30, 17% de réponse partielles et 37% d'absence de réponse (Yang MY J Dermatolog Treat. 2019). Une étude rétrospective intitulée GardVerrue

est en cours, sous l'égide du Groupe d'Infectiologie Dermatologique et des IST. Elle a pour but de collecter les observations françaises. Ces résultats viendront en complément d'un futur essai contrôlé randomisé comparant le vaccin nonavalent à un placebo dans les verrues difficiles à traiter, dont les inclusions débuteront en 2021.

- Une efficacité de l'hypnose médicale a été rapportée.

Une revue Cochrane publiée en septembre 2012, a analysé 84 études portant sur le traitement des verrues (15). Ses conclusions sont que l'utilisation d'acide salicylique (AS) topique apparaît plus efficace que le placebo, quel que soit le site de la verrue, avec une efficacité plus importante pour les verrues des mains que pour celles des pieds (respectivement RR : 2,67 et 1,29). Cependant, son efficacité reste modérée (RR 1,56). Les études comparant l'efficacité de la cryothérapie versus placebo ne montrent pas de différence significative, il en est de même pour celles comparant l'AS à la cryothérapie (méta-analyse). Une seule étude montre la supériorité de la cryothérapie sur l'AS et le placebo, uniquement sur les verrues des mains. La cryothérapie dite agressive apparaît plus efficace qu'une cryothérapie légère, au détriment d'effets secondaires locaux plus nombreux. Deux études montrent que l'association cryothérapie et AS est plus efficace que l'acide salicylique seul. L'intérêt des injections de bléomycine est incertain et son efficacité est inconstante. Deux études sur le ruban adhésif ne montrent pas de supériorité par rapport au placebo. Le dinitrochlorobenzène apparaît deux fois plus efficace que le placebo dans deux études, et peut être utile pour le traitement des verrues réfractaires. Ils n'ont pas pu combiner les données des essais des traitements tels que les injections de 5 fluoro-uracile (5-FU), le zinc, le nitrate d'argent, le 5-FU topique, le laser pulsé, la photothérapie dynamique, le phénol à 80%, l'imiquimod à 5%, l'alpha lactalbumine oléique topique. Il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée pour la chirurgie (curetage, excision), le formaldéhyde, la podophylotoxine, la cantharidine (non utilisée en France).

3.2. Les condylomes

Ils correspondent à des verrues génitales bénignes dues le plus souvent à des HPV à bas risque oncogène (principalement HPV 6 et 11, mais de nombreux HPV y compris ceux des verrues communes sont impliqués). Parfois, peuvent être retrouvés des HPV à potentiel oncogène (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51...) dans des présentations cliniques particulières (cf ci-dessous) ou des verrues ano-génitales persistantes de l'adulte. Chez l'enfant, les condylomes sont le plus souvent dus à une contamination manu-portée (auto ou hétéro-contamination) à partir de verrues vulgaires chez l'enfant ou chez les parents, ou de linges domestiques souillés par le virus. Ils posent cependant le problème épineux d'un risque de maltraitance et du mode de contamination (16). Il conviendra donc d'analyser le contact de l'enfant et de ses parents et de rechercher tout autre signe de sévices, sexuel ou non. Le diagnostic de condylomes est presque exclusivement clinique. Il faut toujours rechercher d'autres localisations : anales, génitales, urétrales, dans de bonnes conditions de lumière. Chez l'adolescent, le mode de transmission est le plus souvent sexuel. Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, dont la prévalence est en augmentation dans tous les pays. Cette infection survient habituellement au début de l'activité sexuelle. Ces HPV à bas risque oncogène peuvent coexister avec des HPV à haut risque, responsables de lésions précancéreuses et cancéreuses (col, vulve, vagin, pénis, anus, cavité buccale, pharynx) (17). Le risque de survenue d'une lésion cancéreuse est lié à la persistance d'un HPV oncogène latent associé, et non à l'évolution maligne des condylomes, en particulier acuminés (17).

- Clinique

1. **Condylomes acuminés** (HPV 6 et 11) : ce sont les classiques crêtes de coq, masses charnues papillomateuses hérissées de petites verrucosités kératosiques, plus ou moins pédiculées, de 0,2 à 1 cm. (figure 17). Leur nombre varie de quelques-uns à plusieurs dizaines.

2. **Condylomes papuleux** (HPV 6 et 11) : ils consistent en des papules rosées ou de couleur de la peau normale, à surface lisse, isolées ou en nappes.

3. **Condylomes plans** : ce sont des macules isolées, en nappes ou mosaïques, de couleur rosée ou rouge, parfois invisibles à l'oeil nu (figure 17). Elles sont mieux visualisées par l'application d'acide acétique (apparaissent blanches) et à l'examen à la loupe. Elles peuvent être dues aux HPV16 et 18 (16).

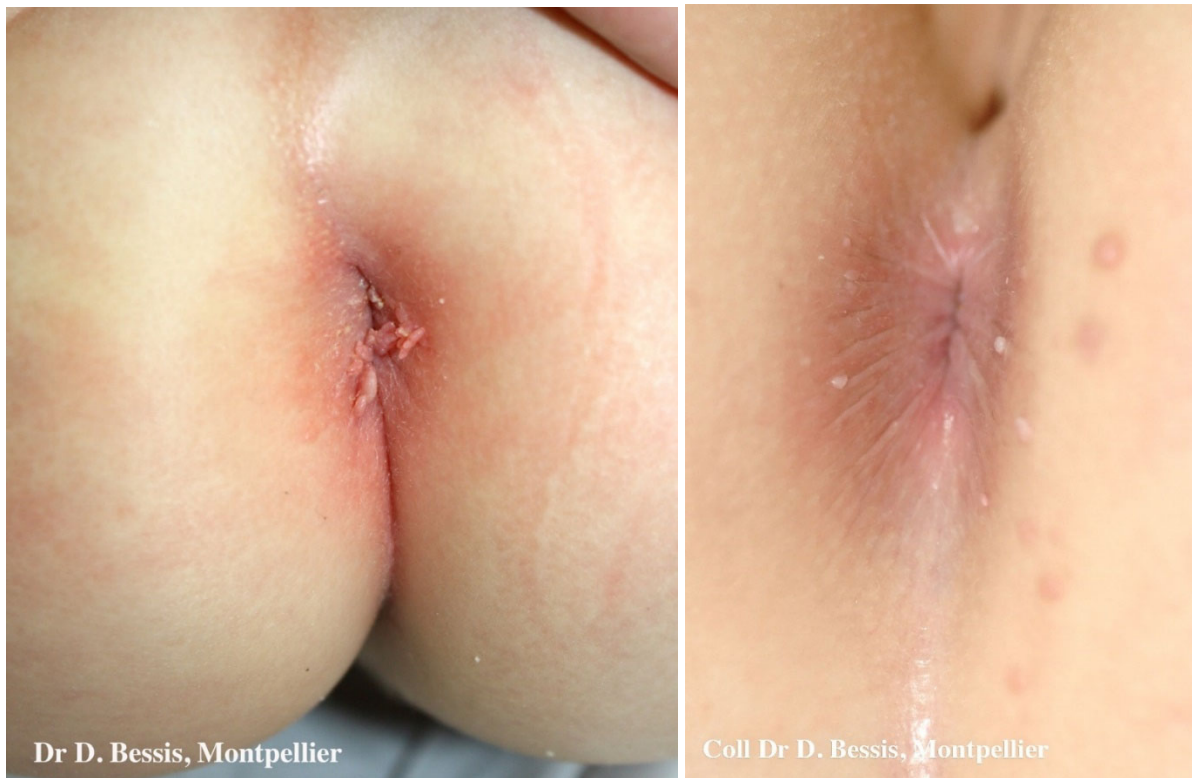


Figure 17. Condylomes acuminés et plan de l'anus et la zone péri-anale

4. **Condylomes géants de Buschke-Loewenstein** : ils sont rares, associée aux HPV 6 et 11. Ils ont un aspect tumoral cliniquement inquiétant mais sont bénins à l'examen histologique.

5. **Papulose bowénoïde**. Elle est considérée comme une néoplasie intra-épithéliale de type 3 (17). Elle se présente sous la forme de multiples lésions papuleuses isolées ou confluentes, de couleur rose ou brunâtre, à surface lisse ou mamelonnée, sans caractère acuminé, parfois squameuses ou kératosiques, multifocales et le plus souvent dispersées. Elle est associée aux HPV16 et 18, et d'évolution chronique.

6. Cas particulier : la **papillomatose laryngée juvénile**. Elle correspond à la présence de verrues muqueuses situées électivement sur le larynx et l'arbre respiratoire. Elle touche 7 enfants pour 1000. Le pronostic vital peut être engagé en cas d'obstruction respiratoire. Les virus impliqués sont l'HPV 6 et 11, transmis lors de l'accouchement de mères porteuses de condylomes génitaux. Le traitement est chirurgical mais les récives sont fréquentes.

- **Traitement**

La gêne esthétique ou fonctionnelle et le risque de transmission motivent le traitement des condylomes, bien qu'une abstention thérapeutique soit possible par analogie aux verrues avec une guérison spontanée, obtenue dans 54% en 5 ans (16). L'évolution des condylomes est variable selon le statut immunitaire du patient, les facteurs génétiques et exogènes (tabac) (17). L'objectif du traitement est la disparition des lésions visibles et non l'éradication virologique qui est incertaine.

Il peut nécessiter une collaboration multidisciplinaire avec les gynécologues, urologues ou proctologues en cas de lésions internes. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles, sans empêcher le risque de récives :

- une **destruction chimique** (hors AMM chez l'enfant) par la podophyllotoxine 5% en solution

(Condylime®), auto-appliquée 2 fois par jour, 3 jours de suite sur 4 semaines ou l'imiquimod (Aldara®) 3 soirs par semaine, au maximum 16 semaines (18) et l'acide trichloracétique, appliqué au cabinet. Tous ces traitements peuvent engendrer des effets secondaires locaux : irritation, douleurs, érosions voire ulcérations ;

- une **destruction physique** par la cryothérapie, d'utilisation facile et pratique en cabinet, l'excision chirurgicale, l'électrocoagulation ou le laser CO2 sous anesthésie locale ou générale (17). Ces deux dernières techniques nécessitent un système d'aspiration adaptée des fumées et le port de masques spécifiques FFP2 (16).

- Des **combinaisons de traitement** sont possibles. Cependant, il existe actuellement peu de données disponibles dans la littérature sur l'efficacité de ces associations.

Récemment, a été mise en évidence une efficacité de la photothérapie dynamique (hors AMM) et des dérivés de la vitamine D3 topique avec pour ces derniers, une très bonne tolérance locale, qui constituent une alternative thérapeutique. Des applications d'extraits de thé vert pourraient avoir une efficacité locale. Les récurrences après traitements sont fréquentes.

Les données récentes de la littérature signalent un haut risque de biais de la majorité des essais cliniques randomisés portant sur le sujet. De ce fait, Il n'existe pas de hiérarchie thérapeutique clairement définie selon les dernières recommandations de prise en charge américaines ou européennes. Ces recommandations proposent une prise en charge selon le site des condylomes, leur nombre, le plateau technique et les compétences du médecin ainsi que le choix du patient. Une méta-analyse des études contrôlées randomisées (ECR) chez l'adulte immunocompétent, publiée en novembre 2019, a conclu que 66 ECR sur 70 inclus avaient un faible niveau de preuve, empêchant ainsi l'établissement d'une hiérarchie des traitements. Le laser CO2 était légèrement plus efficace que la cryothérapie [ratio de risque (RR) 2,05; Intervalle de confiance à 95% (IC) 1,61-2,62], avec moins de récurrences à 3 mois (RR 0,28; IC à 95% 0,09-0,89). L'électrochirurgie était légèrement plus efficace que la cryothérapie. Aucune différence d'efficacité ni d'effets secondaires n'a été constatée entre la cryothérapie et l'imiquimod ou l'acide trichloroacétique. Le gel de podophyllotoxine était légèrement plus efficace que la crème à la podophyllotoxine. Le 5-fluorouracile (5-FU) était légèrement plus efficace et provoquait moins d'érosions que le laser CO2 (RR 1.37; IC à 95% : 1,11-1,70) (19).

Le même mois, une méta-analyse en réseau incluant 36 études contrôlées randomisées, avec un risque de biais élevé, a été publiée et conclut à une supériorité du laser CO2 par rapport aux autres options thérapeutiques pour une guérison des condylomes. (Barton S, et al. BMJ Open 2019;9:e027765).

Un traitement préventif par la **vaccination** contre certains HPV responsables de condylomes (HPV 6 et 11) et des HPV oncogènes (HPV 16 et 18 impliqués dans le cancer du col utérin) est disponible.

Les études ont montré l'efficacité de la vaccination sur la réduction :

- d'incidence des infections génitales à HPV et des néoplasies intra-épithéliales vulvaires chez la femme (20)
- des condylomes et des néoplasies intra-épithéliales génitales (21) et anales (22) chez l'homme
- des infections à d'autres HPV à potentiel oncogène en conférant une immunité croisée contre HPV 31, 33, 45 et 51 (23).

Son efficacité est plus importante chez les jeunes filles vierges que celles ayant débuté une activité sexuelle. L'immunité induite par ces vaccins est stable et durable dans le temps.

La vaccination doit être administrée avant toute contamination préalable.

Elle était **proposée chez les jeunes filles entre 11 et 19 ans**, avant tout rapport sexuel ou dans la première

année d'activité sexuelle. En décembre 2019, la Haute Autorité de Santé a recommandé de **vacciner tous les garçons avec le même schéma vaccinal que chez les filles** : deux doses sont à administrer en IM à 0 et 6 mois, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de six mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée. Pour les adolescents de 15 à 19 ans, le schéma à 3 injections est proposé : 0, 1 et 6 mois. Cette recommandation de vaccination de tous les garçons entrera en application début 2021.

L'AMM du vaccin anti HPV est obtenue à partir de 9 ans mais le Haut conseil de Santé Publique recommande son utilisation à partir de 11 ans

Il existe plusieurs vaccins : le Gardasil® (quadrivalent) depuis 2006, le vaccin bivalent Cervarix®. Depuis 2018, il existe le Gardasil 9® qui contient cinq génotypes d'HPV à haut risque additionnels par rapport au vaccin Gardasil® ; il s'administre selon le même schéma.

L'HAS recommande l'utilisation du Gardasil 9® pour la vaccination anti HPV. Le laboratoire MSD a annoncé que le Gardasil® ne serait plus commercialisé à compter du 31/12/2020 et que le Gardasil 9® reste disponible.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) avait publié en 2016 des recommandations vaccinales contre les infections à HPV chez les personnes immunodéprimées et aspléniques, ainsi que chez les hommes homosexuels jusqu'à l'âge de 26 ans. Le bénéfice de cette vaccination est d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle est récent et que le nombre de partenaires est faible.

En France, le taux de couverture vaccinale contre l'HPV avec 2 doses de vaccin est inférieur à 25% alors qu'il atteint plus de 80% au Royaume-Uni, au Portugal, en Australie. Cette faible couverture vaccinale s'explique par la méfiance dans ces vaccins en particulier en ce qui concerne leur efficacité et leur sécurité (24). Pourtant, une revue systématique et une méta-analyse comprenant des données provenant de 60 millions d'individus et d'un suivi post-vaccinal allant jusqu'à 8 ans, publiée en 2019, apportent des preuves convaincantes de l'efficacité considérable des programmes de vaccination contre l'HPV. La prévalence des HPV 16 et 18 a diminué significativement de 83% (RR 0,17, IC 95% 0,11-0,25) chez les filles âgées de 13 à 19 ans, de 66 % (RR 0,44, IC 95%: 0,23-0,49) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans. La prévalence des HPV 31, 33 et 45 a diminué de manière significative de 54% (RR 0,46, IC 95% 0,33-0,66) chez les filles âgées de 13 à 19 ans. Les diagnostics de verrues anogénitales ont diminué de manière significative de 67% (RR 0,33, IC 95%: 0-24,0, 46) chez les filles âgées de 15 à 19 ans, de 54% (RR, 0,46, IC de 95%, 0,36-0,60) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans et de 31% (RR = 0,96, IC 95% 0,503-0,89) chez les femmes âgées de 25 à 29 ans. Chez les garçons âgés de 15 à 19 ans, les diagnostics de verrue anogénitale ont diminué de manière significative de 48% (RR = 0,52; IC 95%: 0,37-0,75) et de 32% (RR 68, IC 95% 0,47-0-098) chez les hommes de 20 à 24 ans. Après 5-9 ans de vaccination, les néoplasies intra épithéliales classiques du col ont diminué de manière significative de 51% (RR = 0,49, IC 95%: 0,42-0,88) chez les filles de 15 à 19 ans et de 31% (RR 0,96 , 95% IC 0, 57-0, 84) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans (25).

Aucune association entre vaccins et maladies auto-immunes n'a été démontrée, ni par les autorités de surveillance nationales ou internationales, ni par les publications scientifiques, après la commercialisation de 200 millions de doses dans le monde (24).

Ces vaccins sont sous surveillance renforcée dans le cadre d'un Plan de Gestion des Risques européen et national. L'ANSM a publié un rapport en septembre 2015 : il n'y a pas de risque augmenté de développer une maladie auto-immune en lien avec le vaccin HPV. Le risque de syndrome de Guillain Barré, si le lien de causalité était établi avec ce vaccin, serait estimé à 1 à 2 cas pour 100000 jeunes filles vaccinées.

4. LES INFECTIONS A POXVIRUS

4.1. Molluscum contagiosum (MC)

- **Epidémiologie**

Il s'agit d'une infection cutanée, bénigne, fréquente, habituellement spontanément régressive, caractérisée par de petites papules perlées ombiliquées, dues à un poxvirus, le Molluscipoxvirus (MCV), virus à ADN, spécifique de l'homme. On dénombre 4 sous-types viraux qui se différencient par leur répartition géographique mondiale. Le MCV1 est le plus fréquent chez les enfants (26). La contamination peut être directe (contact cutané, portage manuel) ou indirecte par les objets contaminés (mise en évidence par une PCR MCV positive sur des objets). L'infection est sporadique ou endémique dans les institutions (orphelinats), les pays en voie de développement, tropicaux, où les enfants sont légèrement vêtus, en contacts étroits. La fréquentation des piscines, l'altération de la barrière cutanée (24% d'enfants porteurs de MC ont une dermatite atopique (26), post brûlure, varicelle, zona) sont aussi des facteurs de risque ; 26 à la différence du sexe de l'enfant, de la saisonnalité et de l'hygiène corporelle. La prévalence peut atteindre 10% de la population dans les pays développés (26) ; le virus atteint habituellement les enfants scolarisés (3 à 12 ans) et les enfants immunodéprimés (VIH, allogreffe, immunosuppresseurs), moins souvent les adolescents et les adultes où la transmission est le plus souvent sexuelle (pubis, zone génitale), ce qui lui confère dans ce cas un statut d'infection sexuellement transmissible. Des formes congénitales ont été décrites. Cependant, l'infection est rare avant l'âge d'un an, par des contacts directs moins fréquents avec les autres enfants, par l'immunité transmise par la mère et le temps d'incubation prolongé. L'auto-inoculation du virus, avec l'apparition de nouvelles lésions cutanées, est fréquente. L'incubation varie de 2 semaines à 6 mois (26), avec une moyenne de 2 à 7 semaines.

Une étude prospective menée en 2006 pendant 1 an chez 650 enfants, principalement européens (80%), a montré que la piscine et les activités sportives n'étaient pas associées à une fréquence plus élevée de lésions, que les enfants de moins de 5 ans avaient souvent plus de 20 lésions (22%), qu'un antécédent de dermatite atopique était présent chez 22% des enfants, que l'utilisation des dermocorticoïdes était associée à un risque plus élevé de récurrence, que le nombre de molluscum était plus important en cas de bain pris en commun (27).

Les résultats des études portant sur le rôle favorisant de la fréquentation des piscines dans la survenue de molluscum contagiosum chez les enfants sont donc divergents.

- **Clinique**

Il s'agit de petites papules hémisphériques, lisses, fermes, d'1 à 5 millimètres de diamètre, translucides ou rosées, perlées, brillantes, ombiliquées au centre (figure 18). Le nombre de lésions varie d'une à plusieurs centaines, en moyenne 10 à 20, disposées en semis ou de façon linéaire. La pression permet l'élimination d'une substance blanche correspondant à des kératinocytes remplis d'inclusions virales. Les lésions sont souvent situées dans les zones de frottements avec les vêtements (nuque, aisselles, les plis, le tronc), le visage, les paupières, le cuir chevelu et la sphère génitale (figure 19). L'observation d'un phénomène de Koebner est fréquente. L'atteinte des plantes ou des muqueuses est plus atypique. Chaque lésion a tendance à augmenter progressivement de taille jusqu'à 1 cm en quelques semaines, puis devient inflammatoire, croûteuse spontanément ou suite à un traumatisme, puis involue, le tout en 6 à 9 mois, moins souvent en 3 à 4 ans. De nouvelles lésions tendent à apparaître sur la même zone ou à distance. L'évolution reste spontanément favorable.

Des formes géantes ont été rapportées, notamment anogénitales chez des enfants immunocompétents, avec probablement un rôle favorisant des frictions avec les vêtements. Dans la majorité des cas, les lésions sont asymptomatiques, plus rarement prurigineuses, ou douloureuses.

En cas de doute diagnostique sur des formes atypiques, on peut s'aider de la dermoscopie avec la visualisation de globules blanchâtres, plus ou moins cernés de télangiectasies (patron vasculaire en panier) ; voire de la microscopie confocale *ex et in vivo* avec la description d'images spécifiques, récemment publiées.

Environ 10% des enfants développent un eczéma autour des lésions (figure 18) qui disparaît en même temps que la lésion. Chez l'enfant immunodéprimé, on observe fréquemment une topographie cervico-céphalique (VIH), des formes tumorales (> 2 cm) et profuses (figure 19). Il s'agit d'une infection opportuniste chez le sujet VIH. Une cryptococcose, une histoplasmosse cutanée, une histiocytose langerhansienne peuvent mimer des molluscum contagiosum.

Une étude rétrospective sur 698 enfants, publiée en 2012, s'est intéressée aux dermatoses inflammatoires « réactionnelles » autour ou à distance des MC. Les auteurs ont trouvé une fréquence de la dermatite atopique de 37%, avec des MC plus nombreux chez les enfants atteints de DA. Des lésions d'eczéma étaient observées chez 38% des enfants, 50% en cas de dermatite atopique. Les dermocorticoïdes étaient efficaces dans 92% des cas sans augmentation du nombre de MC. L'inflammation clinique des MC (22%) précédait bien leur disparition et n'était pas due à une surinfection bactérienne. Les auteurs rapportent également 34 cas de syndrome de Gianotti Crosti des extrémités, plus fréquents en cas d'eczéma autour des MC (28).

Cinq cas de dissémination transitoire de MC sous dupilumab ont été rapportés en 2019/2020, ainsi qu'un cas de guérison des MC sous cette même biothérapie en 2020.



Figure 18. Molluscum contagiosum : papules érythémateuses en dôme et à centre ombiliqué, regroupées en petits amas ou diffuses et pouvant être associées à de l'eczéma



Figure 19. Molluscum contagiosum du visage et de la région génitale.

- **Traitement**

La question de la pertinence du traitement se pose pour cette affection bénigne et spontanément résolutive. C'est d'ailleurs la conclusion de la revue Cochrane publiée en 2017. Aucun traitement ne s'étant révélé efficace de manière convaincante dans l'analyse, les auteurs concluent que la résolution naturelle des molluscum demeure une manière efficace de traitement.

La décision de traiter un enfant immunocompétent est souvent du cas par cas, selon l'étendue des lésions, leur localisation, la demande de l'enfant et celle des parents.

Dans tous les cas, des règles de prévention sont à respecter : éviter les bains collectifs, des sports aquatiques et de contact, utilisation de linge de toilette personnel, restauration de la couche cornée chez l'enfant atopique.

Si un traitement est envisagé, il est important qu'il ne soit pas traumatisant et que ce choix thérapeutique puisse se faire avec l'enfant et ses parents en expliquant les différentes options possibles :

- La destruction physique (27) des lésions par curetage, peu douloureux lorsqu'est appliquée au préalable une crème anesthésiante sous pansement occlusif, ou lorsqu'il est effectué à l'hôpital sous protoxyde d'azote inhalé. Des cicatrices déprimées ponctiformes sont possibles (figure 20). Une étude prospective récente met en évidence un échec du curetage de 66% à la semaine 4, et de 45% à semaine 8. Les facteurs de risque d'échec sont le nombre de MC à J0, le nombre de sites anatomiques atteints et la présence d'une dermatite atopique (29).

La cryothérapie est douloureuse et pas toujours efficace, pouvant nécessiter une seconde voire plusieurs applications espacées en moyenne de 3 semaines. Elle peut laisser des cicatrices pigmentées ou atrophiques. Une étude récente montre que la cryothérapie est un traitement plus rapide et moins cher que l'imiquimod, à condition de ne traiter qu'une ou peu de lésions du fait des effets secondaires locaux plus nombreux (30).

L'électrocoagulation et le laser CO2 sont efficaces mais nécessitent une anesthésie locale voire générale. Des cicatrices peuvent se voir. La photothérapie dynamique peut être envisagée, en particulier chez les patients VIH (29).

- La destruction chimique (27) : la solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 10% (Molutrex® ou Molusderm® chez l'enfant de plus de 2 ans), à appliquer une à deux fois par jour selon le produit, jusqu'à l'apparition d'une inflammation du MC. Cependant, des réactions inflammatoires locales importantes ont été rapportées. La trétinoïne à 0,05% ou 0,1%, l'adapalène, l'acide salicylique à 12%, le

nitrate d'argent à 40%, le cidofovir (1 à 3%) , la podophyllotoxine à 0,5% donnant de bons résultats avec 92% de résolution, la podophylline, des préparations à base d'acide trichloracétique ou acétique, l'eau oxygénée.

L'imiquimod 5% (hors AMM), initialement considérée comme une mauvaise option thérapeutique (Katz KA. JAMA Dermatol 2015), pourrait finalement en être une. L'étude de Gualdi (J Dermatolog Treat. 2020) met en évidence une supériorité de l'imiquimod 5% versus l'absence de traitement, cependant à partir d'un faible effectif : 48 patients répartis en 2 groupes.

La cantharidine, efficace n'est pas utilisée en France, elle peut induire un toxic shock syndrome.

Des case reports sur l'efficacité des huiles essentielles (bois de santal, primevère, ..) sont publiés.

- Des traitements systémiques (27) : ils ne sont utilisés que chez les patients immunodéprimés avec des formes sévères étendues : la cimétidine 40 mg/ kg/jour en trois prises pendant 1 mois, le cidofovir peut être efficace avec des résultats spectaculaires mais au prix d'effets secondaires.



Figure 20. Cicatrices déprimées après curetage manuel de molluscum contagiosum du bras.

4.2. Infection à parapoxvirus

Il s'agit du nodule d'Orf et du nodule des trayeurs, le premier est dû à un virus transmis à l'enfant par des caprins et des ovins (chèvres, moutons, agneaux malades) et le second par la dermatite pustuleuse des mamelles des bovins. La contamination est directe (enfants d'éleveurs) ou indirecte lors de la fête de Laid ou par des objets contaminés. L'incubation est de 4 jours à 2 semaines. Apparaît ensuite une lésion en général unique, ou des lésions peu nombreuses, tumorales, le plus souvent sur la main, qui évoluent en 6 stades : maculo-papuleuse, en cible, pustuleuse à centre ombiliqué, nodule infiltré, papillomateux (figure 21) puis une lésion croûteuse. La lésion peut être sensible initialement. Les signes généraux (fièvre, malaise) sont rares. Une surinfection cutanée est possible avec une adénomégalie dans le territoire de drainage. Chez l'enfant immunodéprimé, on peut observer une forme géante, tumorale. Les formes multiples sont exceptionnelles. La guérison est obtenue en 3 à 12 semaines sans cicatrice. Une dizaine de jours après le début de l'infection, un érythème polymorphe ou une éruption papuleuse moins spécifique peuvent survenir.

La transmission interhumaine du virus a été décrite de façon exceptionnelle (5 cas dans la littérature).

Le diagnostic de certitude est apporté par l'histologie cutanée, la culture cellulaire est difficile. La PCR et les tests sérologiques peuvent confirmer le diagnostic mais ne se sont pas faits en pratique courante. Le traitement comprend des soins antiseptiques de la lésion, une antibiothérapie en cas de surinfection bactérienne, l'isolement de l'animal atteint, la vaccination du troupeau tous les 6 à 8 mois. L'efficacité de l'imiquimod a été rapportée, en application biquotidienne pendant 5 à 10 jours, avec une bonne tolérance (31). Le cidofovir topique et per os a montré des résultats divergents dans le traitement de nodules d'Orf (32). La prévention repose sur le port de gants pour les sujets à risque. L'infection confère une immunisation humaine spécifique mais des recontaminations sont possibles.



Figure 21. Exemples de nodules d'Orf papillomateux.

4.3. Infection à Cowpox

Il s'agit d'une dermatose virale rare, qui touche le plus souvent les jeunes filles qui se contaminent par leurs chats, eux-mêmes contaminés par des rongeurs sauvages. La lésion est le plus souvent retrouvée sur les mains, les doigts, le cou, le visage. L'incubation est de 7 jours. On observe une macule inflammatoire, puis papulo-vésiculeuse et pustuleuse, qui donne une ulcération douloureuse

hémorragique, escarotique, qui évolue en quelques semaines. La lésion est entourée d'un œdème inflammatoire, mesurant jusqu'à 4 fois le diamètre de la lésion. Un syndrome pseudo-grippal est possible. Chez l'atopique ou l'immunodéprimé, on peut observer des formes multiples, généralisées ou de disposition sporotrichoïde. Le diagnostic est confirmé par l'histologie cutanée, la microscopie électronique ou l'étude en PCR. Le cidofovir a montré à ce jour des résultats encourageants dans le traitement d'infections à cowpox chez différents modèles animaux (32).

Un essai de vaccination contre le cowpox dans un troupeau d'alpagas a montré une efficacité dans la prévention de la maladie, mais des études complémentaires et à long terme sont nécessaires pour déterminer le schéma de vaccination (Prkno A. and al. Viruses 2020).

4.4. Infection à Orthopoxvirus

Depuis 2016, sévit sur un grand territoire d'Afrique subsaharienne, en Afrique centrale et de l'ouest (Nigéria, Congo, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, République Centrafricaine, Libéria Sierra Léone) une épidémie de Monkeypox ou orthopoxvirose simienne, virose cousine de la variole. Il s'agit d'une zoonose dont les rongeurs et les singes sont le réservoir sauvage. L'infection est transmissible à l'homme par contact direct avec le sang, les gouttelettes respiratoires, les fluides corporels ou les lésions cutanées d'un animal infecté, avec la possibilité d'une transmission secondaire inter-humaine. Après une incubation de 6 à 16 jours, survient un syndrome pseudo-grippal fébrile suivi d'une éruption vésiculeuse diffuse touchant en particulier le visage et les extrémités, durant 2 à 3 semaines, qui peut être pris à tort pour une varicelle. Le diagnostic est confirmé par la PCR cutanée. La virose est de résolution spontanée mais peut être fatale pour environ 10% des sujets infectés. Aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible. Des mesures préventives doivent être mises en place en cas de cas suspecté pour éviter la propagation du virus. La vaccination contre la variole qui conférerait une immunité croisée contre le Monkeypox serait une piste envisagée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cette épidémie est surveillée de près par l'OMS et figure sur la liste maladies prioritaires, comme virose émergente nécessitant une évaluation rapide des mesures de riposte. Le nombre de cas suspects en 2020 avoisine les 4600 cas, avec une incidence croissante par rapport aux années précédentes.

Une épidémie de Monkeypox avait eu lieu aux Etats Unis suite à l'import de rongeurs infectés. Quelques cas ont été importés et répertoriés au Royaume Uni et à Singapour.

10 POINTS FORTS À RETENIR

- L'herpès (HSV), la varicelle et le zona (VZV), les verrues (HPV), les molluscum contagiosum (MCP) sont des infections virales de transmission strictement inter-humaine.
- La prévalence des infections herpétiques est en augmentation constante, notamment les cas d'herpès génitaux à HSV1.
- La primo-infection orale à HSV est le plus souvent asymptomatique (90% des cas).
- Le virus VZV est responsable de la varicelle (primo-infection) et du zona (récurrence localisée).
- Les défenses immunitaires cellulaires ont un rôle important dans le développement et la sévérité des infections virales à HSV, VZV, HPV, MCP.
- La varicelle classique et le zona de l'enfant ne nécessitent aucun traitement antiviral, en dehors du zona ophtalmique.
- L'aspirine est contre-indiquée dans la varicelle en raison du risque de syndrome de Reye, les AINS également en raison du risque de fasciite nécrosante.
- L'herpès néonatal, les primo-infections herpétiques la varicelle et le zona chez les immunodéprimés, l'eczéma herpeticum, sont des tableaux cliniques graves avec un intérêt incontestable de l'aciclovir par voie parentérale
- Le diagnostic des infections à HSV et VZV est essentiellement clinique. En cas de doute ou pour confirmer le diagnostic, on utilise la PCR cutanée.
- La prévention des infections à HSV et VZV est indispensable chez les immunodéprimés, les nouveau-nés et les atopiques.
- Les verrues cutanées, les condylomes et les molluscum contagiosum sont des lésions virales bénignes, de régression spontanée. Il existe cependant de nombreuses méthodes thérapeutiques à adapter au type clinique, à la localisation et au terrain.

Références

1. Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents: herpès cutané et muqueux. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:F18-24.
2. Prise en charge de l'herpès cutané-muqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues). Conférence de consensus avec la participation de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Arch Pediatr* 2002;9:744-54.
3. Milpied B, Janier M, Timsit J and al. Herpès genital. *Ann Dermatol* 2016;143:729-733.
4. Renesme L. [Neonatal herpes: Epidemiology, clinical manifestations and management. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017; 45(12):691-704.
5. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205
6. Bourdon-Lanoy E, Barbarot S, Hadj-Rabia S et al. Syndrome de Kaposi-Juliusberg de l'enfant: étude rétrospective de 38 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:25.
7. Croxtall JD. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: in acute herpetic keratitis (dendritic ulcers). *Drugs* 2011;71:603-10.
8. Saiag P, Lorette G. Conférence de consensus Herpès. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:867-9.
9. Banerjee A. Zona de l'enfant. *Arch Pediatr* 1998;5:199-203.
10. Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents: la varicelle et le zona. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:F25-31.
11. Prise en charge des infections à VZV. Conférence de consensus de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française, Lyon, 25 mars 1998. *Arch Pediatr* 1999;6:469-76.
12. Guffey. JD. Herpes zoster following varicella vaccination in children. *Cutis* 2017 ;99 :207-211.
13. Van Haalen FM, Bruggink SC, Gussekloo J et al. Warts in primary schoolchildren: prevalence and relation with environmental factors. *Br J Dermatol* 2009;161:148-52.
14. Kwok CS, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*;2011;165:233-46.
15. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C and al. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst rev*. 2012 12;9:CD001781.
16. Boralevi F. Condylomes de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:913-9.
17. Bouscarat F, Pelletier F, Fouéré S et al. Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol Venereol* 2016; 143, 741-745.
18. Skowron C, Raoulx M, Skowron F. Condylomes acuminés du nourrisson traités par imiquimod local. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:622-5.
19. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S et al. Local management of anogenital warts in non-immunocompromised adults : a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Dermatol Ther*. 2019 ;9(4) :761-774.
20. Paavonen J, Naud P, Salmerón J and al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.

21. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S and al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11
22. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
23. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM and al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.
24. Rousseau S, Gaillot-de Saintignon J, Barret AS. [Challenges in the implementation of HPV vaccination for cancer prevention]. *Rev Prat.* 2019;69(5):529-534.
25. Drolet M, Bénard E, Perez N et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019; 394:497-509.
26. Berger EM, Orlow SJ, Patel RR and al. Experience with Molluscum Contagiosum and associated inflammatory reactions in a pediatric dermatology practice: the Bump that rashes. *Arc Dermatol* 2012; 20:1-8.
27. Vanhooteghem O, Henrijean A, de la Brassinne M. Epidémiologie, clinique et traitements du molluscum contagiosum: revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:326-32.
28. Osio A, Deslandes E, Saada V and al. Clinical characteristics of molluscum contagiosum in children in a private dermatology practice in the greater Paris area, France: a prospective study in 661 patients. *Dermatology* 2011;222:314-20.
29. Simonart T, De Maertelaer V. Curettage treatment for molluscum contagiosum: a follow-up survey study. *Br J Dermatol* 2008;159:1144-7.
30. Al-Mutairi N, Al-Doukhi A, Al-Farag S and al. Comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of imiquimod 5% cream versus cryotherapy for molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2010;27:388-94
31. Al-Qattan MM. Orf infection of the hand. *J Hand Surg Am* 2011;36:1855-8.
32. Andrei G, Snoeck R. Cidofovir Activity against Poxvirus Infections. *Viruses* 2010;2:2803