

I Confrontation anatomoclinique

Les infections virales à expression cutanée

→ M.-D. VIGNON-PENNAMEN

Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les infections virales à expression cutanée sont nombreuses, résultant d'une inoculation directe ou d'une diffusion systémique. Le virus peut se localiser dans l'épiderme, le derme, les cellules endothéliales lors d'infections généralisées. Ces dernières se traduisent par un exanthème maculopapuleux. Ce *rash* peut être vésiculeux, purpurique, urticarien. Il est à différencier d'un *rash* médicamenteux ou d'une dermatose post-virale. La place de la biopsie est ici limitée, les lésions étant peu spécifiques, la présence de corps de nécrose épidermique, de polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat dermique pouvant se voir dans les exanthèmes médicamenteux mais aussi viraux ou post-viraux.

Le propos est ici de décrire les signes histologiques qui permettent de porter le diagnostic de virose selon la présentation clinique et le type d'inclusion virale en s'aidant des techniques d'immunohistochimie.

Infections à papillomavirus humains (HPV)

Les HPV sont des virus à ADN qui se répliquent dans le noyau. Plus de 100 de ces virus sont identifiés dans des lésions cutanéomuqueuses chez l'homme. Ils sont responsables des différents types de verrues. Certains sont oncogènes et l'on peut, par des techniques de PCR, trouver des particules virales dans divers carcinomes cutanés et de la sphère génitale ou buccale.

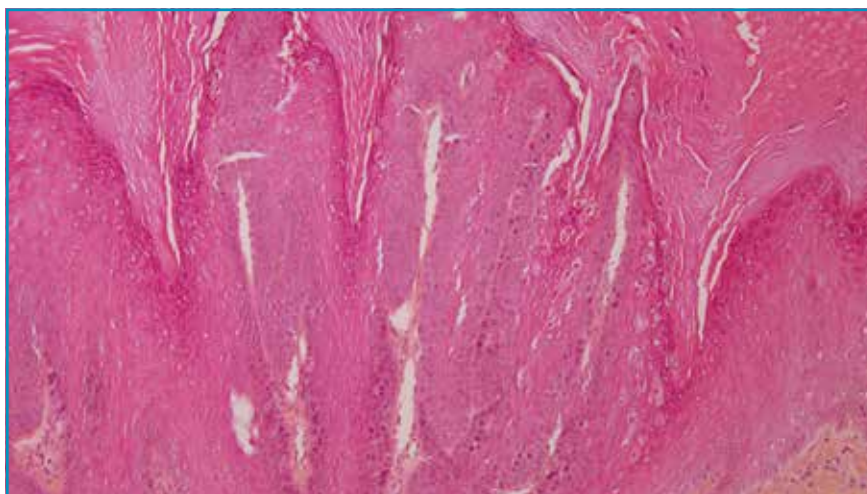


Fig. 1 : Verrue vulgaire.

1. Verrues plantaires

Les verrues plantaires se classent en deux sous-types : les verrues superficielles à HPV2 (verrues dites en mosaïque) et les myrmécies à HPV1 (verrues endophytiques profondes, douloureuses, en nombre variable). Histologiquement, l'effet cytopathogène HPV se traduit par des halos clairs périnucléaires (koïlocytes), une binucléation et des granulations cytoplasmiques au sein de la couche granuleuse.

2. Verrues vulgaires

Elles siègent surtout sur les mains. Elles sont exophytiques, à surface kératosique, en nombre variable, douloureuses lorsqu'elles siègent autour ou sous les ongles. Si elles sont biopsiées, on peut voir une hyperplasie épidermique exophytique, papillomateuse, avec effet cytopathogène HPV identique à celui des verrues plantaires (fig. 1).

3. Verrues planes

Il s'agit de petites papules à peine saillantes, couleur peau normale ou jaune, brun clair. Elles siègent sur le visage, le dos des mains, les genoux, les bras ou les jambes. Sous le microscope, l'épiderme est discrètement acanthosique, à peine hyperkératosique. Dans la partie haute du corps muqueux, on peut voir les halos clairs périnucléaires caractéristiques de l'effet cytopathogène HPV (fig. 2).

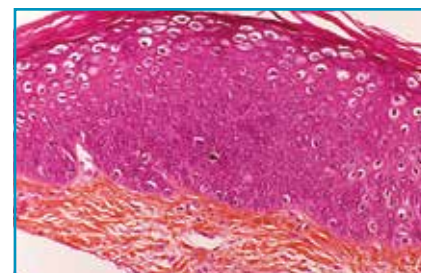


Fig. 2 : Verrue plane.

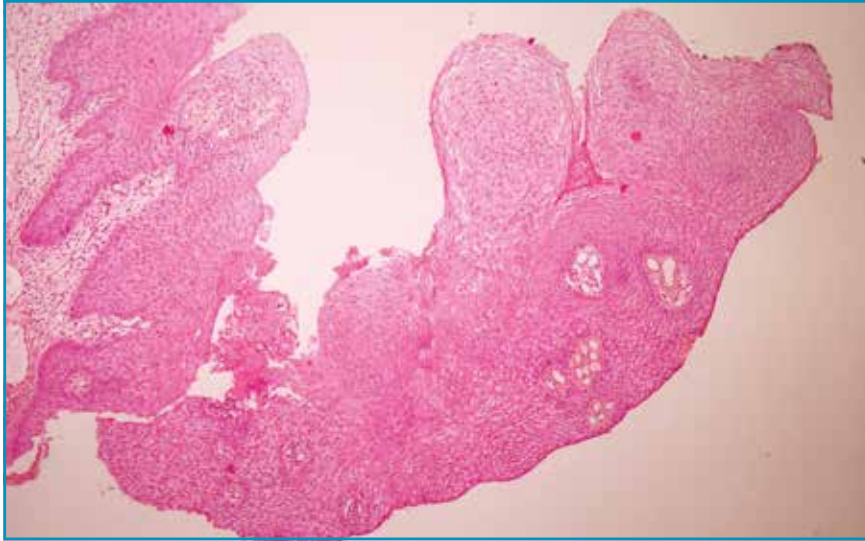


Fig. 3 : Verrue génitale.

4. Verrues génitales

Les verrues génitales ou condylomes sont des formations rosées tantôt planes, tantôt plus saillantes. Histologiquement, on peut voir une hyperplasie épithéliale plus ou moins exophytique, à surface festonnée, au sein de laquelle les kératinocytes des couches superficielles du corps muqueux sont le siège de l'effet cytopathogène HPV (fig. 3).

5. Épidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une génodermatose caractérisée par une infection cutanée chronique par certains HPV liée à des mutations des gènes *EVER1* ou *EVER2*. Parmi ces HPV, on reconnaît HPV5 et HPV8 qui sont oncogènes et exposent aux carcinomes épidermoïdes. Chez les patients immu-

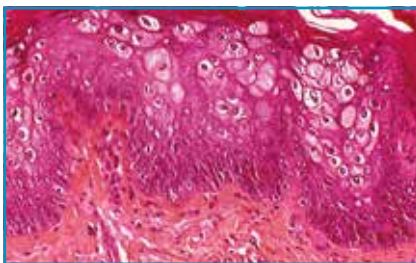


Fig. 4 : Épidermodysplasie verruciforme.

nodéprimés, notamment les greffés d'organes ou les patients atteints de sida, on décrit une pseudo-EV. Cliniquement, les lésions sont papuleuses squameuses ou kératosiques à type de verrues planes, multiples et confluentes, ou maculeuses légèrement squameuses sur le tronc ressemblant à un *pityriasis versicolor*. Histologiquement, l'épiderme est acanthosique, refermant des colonnes verticales de kératinocytes avec cytoplasme gris bleuté et halos clairs périnucléaires (fig. 4).

■ Virus du groupe herpès

On reconnaît trois principaux sous-groupes d'herpès virus :

- les alpha herpès virus, neurotropes, qui incluent les HSV1 et HSV2 et le virus varicelle-zona (VZV) ;
- les gamma herpès virus, lymphotropes, incluant le virus Epstein-Barr et le virus herpès humain 8 (HHV8) ;
- parmi les bêta herpès virus, on reconnaît le cytomégalo virus (CMV) et les HHV 6-7.

1. Maladies à virus varicelle-zona

Elles comprennent la primo-infection ou varicelle et les épisodes de récurrence localisée ou zona. Le diagnostic de ces maladies est clinique, caractérisé par des vésicules dont le liquide se trouble et qui s'ombiliquent ensuite en laissant des croûtes, dispersées dans le cas de la varicelle, à distribution métamérique dans le zona. Si une biopsie est faite, on voit dans les deux cas une vésicule intraépidermique soulignée par un abondant infiltrat lymphocytaire, avec parfois une vasculite nécrosante. La vésicule résulte d'une nécrose de l'épiderme dont les kératinocytes sont le siège d'un effet cytopathogène de type herpès avec multinucléations, noyaux vitreux contenant une inclusion (fig. 5).

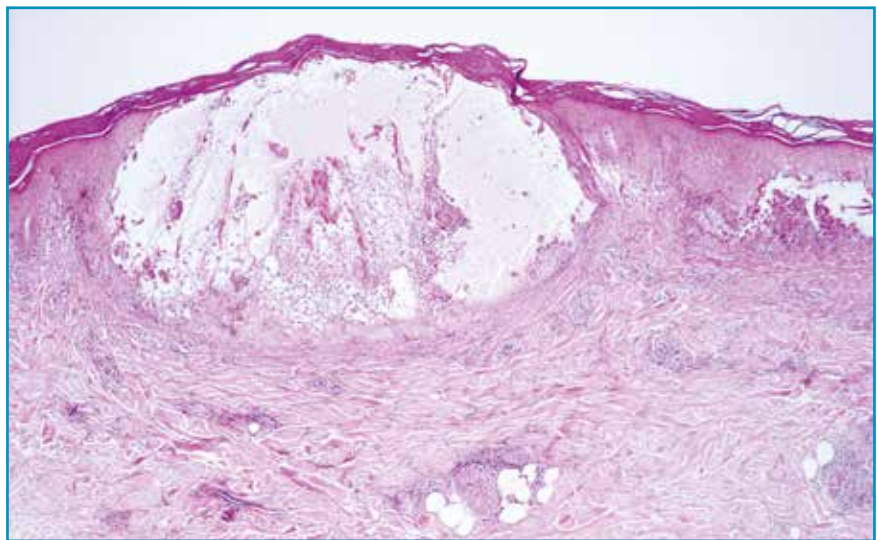


Fig. 5 : Herpès (vésicule intraépidermique).

■ Confrontation anatomoclinique

2. Infections HSV1 ou 2

Elles se caractérisent par la primo-infection suivie d'une période de latence et de récurrences multiples. Lors de la primo-infection, on peut voir des vésicules groupées en bouquets suivies d'érosions polycycliques en zone buccale ou génitale. Lors des récurrences, une plaque érythémateuse précède l'apparition de quelques vésicules groupées en bouquets laissant place à des érosions puis des croûtes. Si une biopsie est faite, comme dans la varicelle ou le zona, on voit une vésicule intraépidermique refermant des kératinocytes siège d'un effet cytopathogène HSV (*fig. 6*). Ce même effet cytopathogène peut se voir sur les kératinocytes de la gaine pilaire et plus rarement sur les cellules épithéliales des glandes sudorales. Le derme adjacent renferme un dense infiltrat pouvant contenir de nombreux polynucléaires neutrophiles.

Les herpès chroniques que l'on voit chez les patients immunodéprimés se présentent sous forme de masses végétantes anogénitales ulcérées pseudo-tumorales. À la biopsie, on observe un dense infiltrat dermique formé de plasmocytes polytypiques sur fond de fibrose. L'effet cytopathogène HSV n'est généralement pas visible.

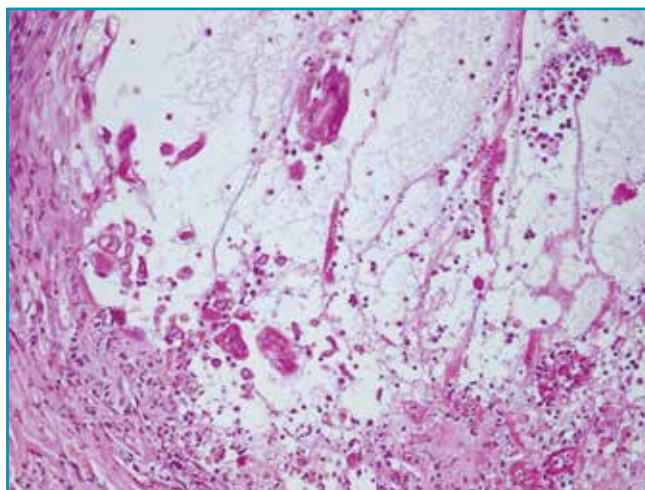


Fig. 6 : Herpès (kératinocytes ballonnés multinucléés, à noyaux vitreux).

3. Primo-infection à CMV

La primo-infection à CMV est le plus souvent asymptomatique mais, chez les patients immunodéprimés, le virus peut se réactiver, se manifestant au niveau de la peau par un exanthème morbilliforme peu spécifique. À la biopsie, l'image est également peu spécifique avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire. On peut toutefois voir de rares inclusions cytomégaliennes dans les cellules endothéliales bien mieux caractérisées par l'immunomarquage anti-CMV (*fig. 7*).

4. Autres virus du groupe herpès

D'autres virus du groupe herpès jouent un rôle majeur dans la pathologie dermatologique sans exercer d'effet cytopathogène direct.

On peut citer le virus Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, d'ulcérations muqueuses, de lymphoproliférations, de lymphomes T ou B, de certains léiomyosarcomes. De même, l'HHV6 à l'origine de l'exanthème subit n'a pas de lésions tissulaires spécifiques du virus. Et aussi l'HHV8 dont on connaît le rôle dans le sarcome de Kaposi, la maladie de Castleman et les lymphomes des séreuses.

■ Poxvirus et parapoxvirus

1. Molluscum contagiosum

Les *molluscum contagiosum* sont dus à des virus à ADN du groupe Poxvirus. Ce sont des papules ovoïdes, translucides ou rosées, de quelques millimètres de diamètre, uniques ou plus souvent multiples. Elles sont ombiliquées en leur centre, parfois inflammatoires. Au microscope, l'aspect est très caractéristique. L'épiderme acanthosique est invaginé en lobules réguliers organisés autour d'une zone centrale de kératine et des corpuscules viraux. Les kératinocytes contiennent une volumineuse inclusion dans leur cytoplasme, d'abord granuleux éosinophiles puis hyalins et basophiles (*fig. 8*).

2. Orf

L'Orf est dû à un parapoxvirus transmis par des ovins contaminés. La lésion se développe au site d'inoculation, presque toujours la main sous forme d'un papulonodule érythémateux s'ulcérant dans sa partie centrale. Puis la lésion devient croûteuse et guérit sans séquelle. On constate au microscope une dégénérescence des kératinocytes avec quelques grains éosinophiles correspondant à l'effet cytopathogène du virus.

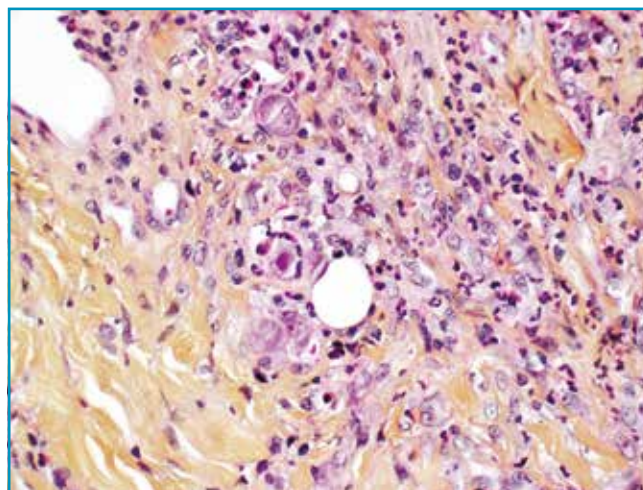


Fig. 7 : CMV (inclusion intranucléaire au sein d'une cellule endothéliale).

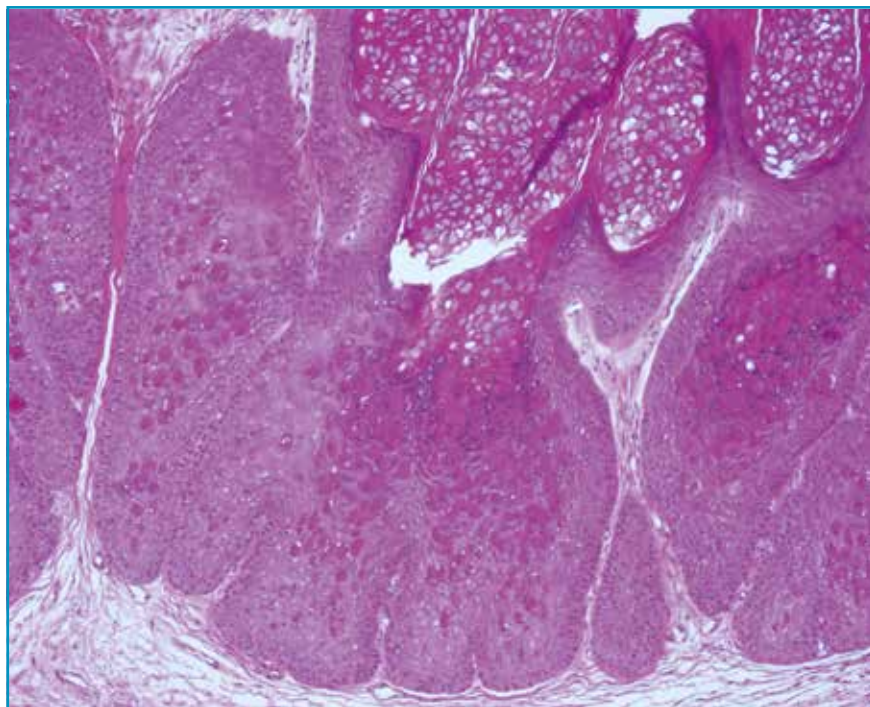


Fig. 8 : *Molluscum contagiosum*.

■ Parvovirus B19

Ce virus est responsable de manifestations dermatologiques variées, telles le mégalérythème, le syndrome “gants et chaussettes”, l'exanthème périflexural. Il peut être identifié par PCR dans les cellules endothéliales et les kératinocytes. Seule une confrontation anatomoclinique permet de proposer le diagnostic, car l'image histologique n'est pas spécifique. Elle ressemble à celle observée dans bon nombre d'infections virales, se traduisant par un discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire et parfois de minimes altérations vacuolaires de l'interface dermo-épidermique avec rares nécroses kératinocytaires et, plus rarement encore, un infiltrat lichénoïde.

■ Picornavirus

Syndrome “mains-pieds-bouche”

Cette virose est due à des virus coxsackie ou d'autres entérovirus de type

Echo. L'atteinte de la muqueuse buccale, faite de vésicules puis d'érosions, précède l'exanthème des mains et des pieds constitué de vésicules ovalaires à bordure érythémateuse. À la biopsie, on peut voir une vésicule intraépidermique avec discrète dégénérescence ballonnante des kératinocytes et polynucléaires neutrophiles. Le derme contient

un infiltrat lymphocytaire et parfois des polynucléaires neutrophiles au contact des pelotons sudoraux (fig. 9).

■ Paramyxovirus

Rougeole

Le diagnostic de rougeole devrait être clinique devant un énanthème buccal, un catarrhe oculo-nasal, puis un exanthème morbilliforme sous forme de maculopapules confluentes intéressant le tronc, les membres et le visage. Histologiquement, l'image est le plus souvent non spécifique à moins de voir une inflammation folliculaire, une nécrose folliculaire ou sébacée et un effet cytopathogène représenté par des cellules épithéliales syncytiales.

■ Coronavirus

Comment ne pas parler de ce nouveau type d'infection virale ? Diverses expressions cutanées ont été rapportées, mais sans doute la plus fréquente se caractérise par des érythèmes des extrémités ressemblant à des engelures. Sous le microscope, l'image est en tout point comparable à celle des engelures classiques avec un infiltrat dermique lymphocytaire périvasculaire et périsudoral parfois associé à des lésions de vasculite

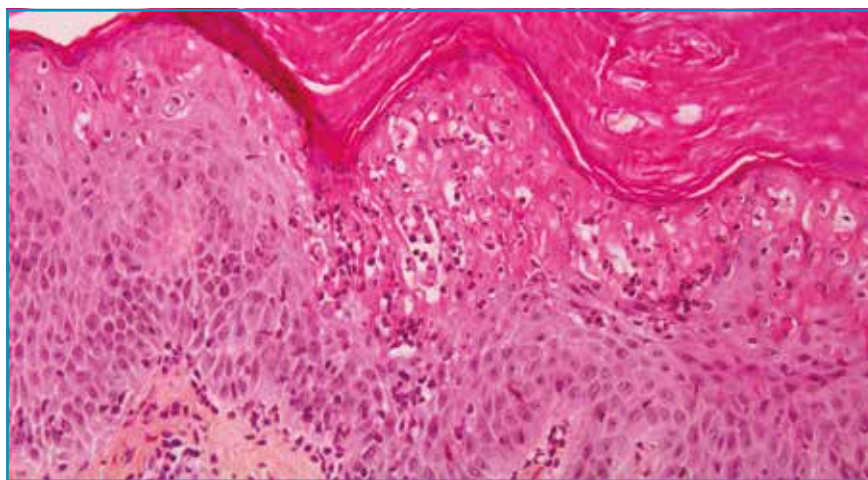


Fig. 9 : Syndrome mains-pieds-bouche (foyer superficiel de nécrose avec neutrophiles).

■ Confrontation anatomoclinique

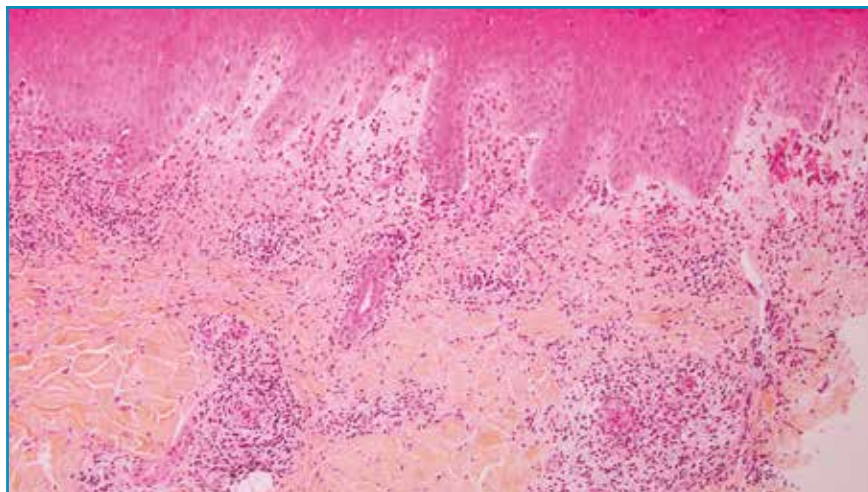


Fig. 10 : Atteinte acrale de la COVID.

thrombosante (fig. 10). Le virus peut être identifié en microscopie électronique ou en immunohistochimie.

■ Polyomavirus

Les polyomavirus (HpyV) font partie de l'environnement viral cutané normal. Trois d'entre eux sont associés à des maladies cutanées : le MCPyV agent du carcinome de Merkel, le TSPyV responsable de la trichodysplasie spinulosique et le HpyV6 suspecté de jouer un rôle fonctionnel dans l'induction de la croissance et de la prolifération kératinocytaire induite par les inhibiteurs de *BRAF*.

1. Trichodysplasie spinulosique

La trichodysplasie spinulosique est une dermatose rare survenant chez les patients immunodéprimés. L'agent viral responsable a été identifié en 2010 et a pris le nom de TSPyV. Elle est caractérisée par le développement de petites papules kératosiques, millimétriques, diffuses, responsables d'une alopecie des cils et sourcils. L'atteinte prédomine au visage mais peut aussi concerner le tronc. L'image histologique est caractéristique, ciblant les follicules pileux qui sont dilatés, dystrophiques, avec des kératinocytes contenant de larges granules de

kératohyaline. Le diagnostic peut être confirmé en immunohistochimie avec un anticorps dirigé contre l'antigène VP1 spécifique du virus. De très belles images cliniques et histologiques sont proposées dans un article de 2015 publié dans le *British Journal of Dermatology* par nos collègues de Clermont-Ferrand.

2. Dermatose dyskératosique prurigineuse

En 2015, puis en 2017, une nouvelle dermatose rare est décrite chez des patients immunodéprimés en rapport avec une

infection à HpyV 6-7. Leur rôle pathogène a pu être démontré grâce à l'identification de particules virales intralésionnelles en microscopie électronique par des techniques de PCR quantitative et de séquençage du génome. Cliniquement, il s'agit d'une dermatose généralisée parfois érythémato-squameuse, parfois kératosique, pigmentée, plus ou moins fortement prurigineuse.

Le diagnostic peut être porté par la biopsie qui montre un épiderme discrètement acanthosique renfermant des kératinocytes dyskératosiques dispersés et surtout, au sein de la couche cornée, des colonnes irrégulières de kératinocytes éosinophiles ou dyskératosiques (fig. 11). Cette image est parfois rapportée sous le terme de dyskératose en plumes de paon. Le diagnostic peut être confirmé en immunohistochimie par un marquage nucléaire et cytoplasmique des cellules infectées avec un anticorps dirigé contre un antigène de la capside virale.

■ Conclusion

On le voit, l'expression cutanée des infections virales est riche, polymorphe et ce chapitre des signes dermatologiques induits par un virus n'est probablement pas clos.

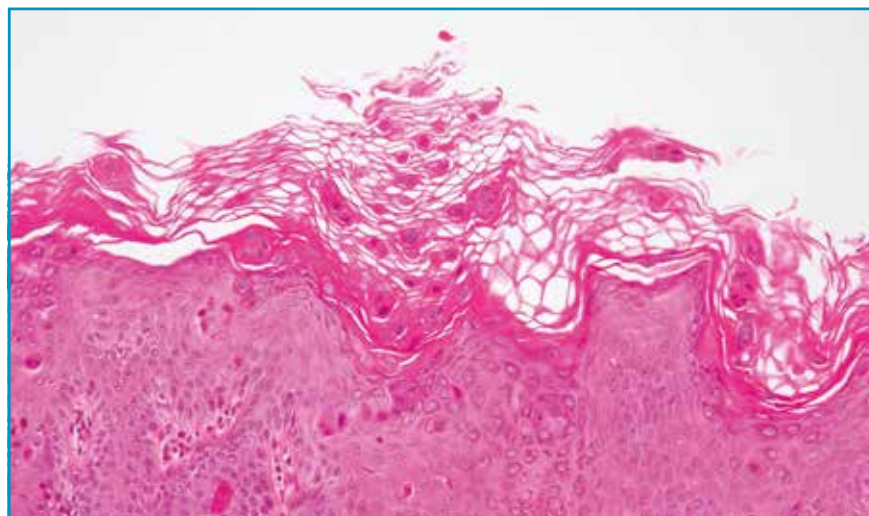


Fig. 11 : Dyskératose en plumes de paon lors d'une infection à HpyV7.