

## Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques

### Tumeurs à papillomavirus humains (HPV)

R. LAURENT (Besançon), J. MEYNADIER (Montpellier), P. SOUTEYRAND (Clermont-Ferrand), J.-C. ROUJEAU (Créteil), C. BEDANE (Limoges)

#### Objectifs

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale ou mélanique bénigne : papillomes viraux cutanés et condylomes.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

#### INTRODUCTION

Les affections causées par les papillomavirus humains (Human Papilloma Virus HPV) comprennent les papillomes viraux cutanés ou verrues, et les condylomes anogénitaux et plus généralement les infections des muqueuses anogénitales à HPV. Situées au carrefour de nombreuses disciplines (dermatologie, gynécologie, virologie, épidémiologie, cancérologie), elles suscitent depuis près de vingt ans un certain nombre de travaux. Elles intéressent quotidiennement le praticien souvent confronté aux difficultés de leur traitement et aux caractères épidémiologiques particuliers d'une MST en pleine expansion que représentent les formes génitales. Le potentiel cancérigène de certains types de papillomavirus à tropisme cutané ou muqueux et leur rôle dans la genèse de certains cancers cutanéomuqueux font des infections qu'ils provoquent des modèles de carcinogénèse virale.

#### ÉPIDÉMIOLOGIE

##### Fréquence des verrues cutanées

La fréquence des verrues cutanées (7 à 10 p. 100 de la population générale) est en augmentation depuis 2 à 3 décennies. Les enfants scolarisés et les adultes jeunes constituent le principal réservoir de virus des verrues vulgaires et plantaires (pic : 10 - 14 ans). Leur transmission est favorisée par les microtraumatismes (mains, genoux) et la fréquentation des piscines et salles de sport. Certaines professions (bouchers, vétérinaires, abatteurs de volailles, poissonniers) sont plus exposées aux verrues des mains causées par un type spécifique d'HPV (HPV 7) dont l'origine animale n'est pas prouvée.

##### L'incidence annuelle des condylomes

Elle est en augmentation dans tous les pays développés touchant avec prédilection les jeunes de 16 à 25 ans et l'accroissement est plus important chez les femmes. C'est particulièrement le cas des infections HPV infracliniques (détectées par frottis et colposcopie) et des infections latentes (détectées par la biologie moléculaire). En moyenne 10 p. 100 des femmes en période d'activité génitale sont porteuses asymptomatiques. La transmission sexuelle des HPV en fait probablement la MST la plus fréquente actuellement, avec une durée d'incubation de trois semaines à huit mois, et une contagiosité maximale (60 à 70 p. 100) en cas de condylome récent. Le facteur de risque le plus important est le nombre de partenaires sexuels. La transmission non sexuelle est possible en particulier lors de l'accouchement si la mère est porteuse de condylomes exposant l'enfant au risque de papillomatose laryngée (transmission périnatale). La cavité buccale et les sécrétions pharyngées pourraient aussi représenter un réservoir de virus pour les HPV génitaux.

##### Chez les immunodéprimés

Les infections à HPV sont plus fréquentes et plus agressives chez les patients immunodéprimés, en particulier les greffés d'organe et les patients infectés par le VIH. L'incidence des verrues et des cancers de la peau chez les greffés augmente corrélativement à la durée de l'immunodépression, justifiant un suivi dermatologique au long cours des greffés rénaux en particulier. Au cours de l'infection VIH, la prévalence des infections HPV cervicales et anales augmente avec l'immunodépression viro induite qui aggrave la sévérité et la progression des néoplasies associées aux HPV (néoplasies cervicales, néoplasies anales). Rappelons que le cancer invasif du col est une maladie classante pour le SIDA (classification CDC 1993).

## PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS HPV

## Les papillomavirus humains (HPV)

Les HPV ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens et induisent une grande variété de lésions cutanées et muqueuses chez l'homme. En l'absence de modèle animal et de système de culture en laboratoire de ces virus, on fait appel à la biologie moléculaire pour les détecter au sein d'un tissu. Plus de 120 génotypes de HPV ont été caractérisés à l'heure actuelle parmi lesquels 28 ont un tropisme spécifiquement génital.

Les papillomavirus sont formés d'une capsid mesurant 55 nanomètres de diamètre contenant une molécule circulaire d'ADN constituant le génome viral. Leur classification en types et sous-types est basée sur le degré d'homologie des séquences nucléotidiques : des types différents partagent moins de 50 p. 100 d'homologie.

Doués d'une grande spécificité d'espèce et tissulaire (épithéliums malpighiens) les HPV induisent un effet cytopathogène spécifique sur les kératinocytes (transformés en koilocytes). Ce marqueur cytologique de l'infection HPV est inconstamment retrouvé dans les lésions infracliniques génitales, rendant leur diagnostic difficile. Dans les néoplasies intraépithéliales induites par certains types d'HPV oncogènes (HPV 16,18), le cycle productif du virus est très réduit tandis que la transformation néoplasique est associée à une intégration de l'ADN viral dans les noyaux des kératinocytes transformés.

Les mécanismes oncogénétiques des HPV intègrent la coopération de facteurs co-carcinogénétiques tels que des facteurs hormonaux, tabagiques, immunologiques, herpétiques (HSV2) et histogénétiques (zone jonctionnelle, endocol-exocol). Pour les cancers cutanés HPV induits (EV, greffés) le facteur actinique (ultra-violet) joue un rôle co-carcinogène très important.

## ASPECTS CLINIQUES

## Les verrues cutanées

## VERRUES PLANTAIRES

Il en existe deux variétés anatomocliniques coexistant exceptionnellement à la plante des pieds. La plus fréquente est la myrmécie (HPV1) : c'est une verrue profonde, douloureuse à la pression, unique ou réduite à quelques unités. Elle est circonscrite par un épais anneau kératosique recouvrant partiellement la région centrale dont la surface kératosique est piquetée de points noirs. L'autre variété, moins fréquente, est représentée par des verrues superficielles (HPV2) non douloureuses, souvent multiples, confluentes en un placard kératosique et correspond aux verrues dites en mosaïque.

## VERRUES VULGAIRES FILIFORMES

Localisées principalement à la face dorsale des mains et des doigts, rarement palmaires, les verrues vulgaires communes (HPV2) forment des élevures de 3 à 4 mm dont la surface hémisphérique ou aplatie est hérissée de saillies villeuses kératosiques, parfois sillonnée de crevasses. Leur nombre varie de quelques unités à plusieurs dizaines et elles sont parfois confluentes. Les verrues périunguéales et sous-unguéales peuvent donner lieu à des altérations unguéales. Les autres localisations sont moins fréquentes (visage, cuir chevelu) où elles prennent l'aspect de verrues d'aspect filiforme disposées autour des orifices ou criblant la région cervicale et barbue (autoinoculation par le rasage).

## VERRUES PLANES COMMUNES (HPV3)

Elles siègent avec prédilection au visage, sur le dos des mains, sur les membres : petites papules jaunes ou chamois à surface lisse ou finement mamelonnée, disposées linéairement (strie de grattage) ou en nappes confluentes. Elles persistent des mois ou des années mais peuvent régresser en s'entourant de signes inflammatoires, de prurit et d'un halo dépigmenté.

L'évolution spontanément régressive des verrues cutanées est connue de longue date, parfois influencée par la suggestion ou autres facteurs psychologiques. Mais le mécanisme de régression est d'ordre immunologique à médiation cellulaire. Exceptionnellement chez l'immunocompétent, sont observées des formes résistantes et persistantes pendant de longues années avant de disparaître.

## L'épidermodysplasie verruciforme (EV)

Modèle exceptionnel de carcinogénèse virale cutanée chez l'homme l'EV est une génodermatose rare autosomique récessive caractérisée par une infection cutanée chronique disséminée à HPV dont certains types (HPV5, HPV8) ont un potentiel oncogène qui affecte 90 p. 100 des malades qui développent de multiples carcinomes cutanés dès l'âge de 30 à 40 ans, surtout en zones exposées au soleil.

Ce modèle est intéressant car on le rapproche des verrues persistantes et fréquentes des greffés d'organes dont on connaît la fréquence des carcinomes cutanés des parties découvertes qui augmente avec la durée de l'immunosuppression induite.

## Les condylomes et infections anogénitales à HPV

## ASPECTS CLINIQUES

*Les condylomes acuminés (CA)*

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

*Les condylomes papuleux*

Souvent associés aux CA, ce sont des papules multiples isolées ou groupées en nappes de couleur rose blanchissant à

l'acide acétique (solution à 5 p. 100). A l'examen colposcopique la surface est micropapillaire avec des ponctuations vasculaires.

#### *Les condylomes plans*

Macules isolées ou en nappes ou mosaïques, de couleur rosée, parfois invisible à l'œil nu, nécessitant l'application d'acide acétique pour apparaître blanches et bien limitées sur la muqueuse saine. A la colposcopie, l'absence de ponctuation vasculaire doit faire évoquer une lésion dysplasique (néoplasie intraépithéliale) imposant la biopsie.

#### *Les condylomes géants dits de Buschke-Loewenstein*

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

#### CHEZ LA FEMME

La très grande fréquence et le risque de transformation maligne des condylomes cervicaux impose un dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes en période d'activité génitale en particulier celles qui sont exposées aux facteurs de risque des MST. La colposcopie avec application d'acide acétique et/ou de lugol permet de reconnaître les caractères d'un condylome plan et de diriger la biopsie sur une zone suspecte. Elle confirmera l'infection HPV (présence de koilocytes, c'est-à-dire de grandes cellules vacuolaires productrices de particules virales) et la présence et la sévérité d'une néoplasie intraépithéliale éventuellement associée (CIN). Les condylomes vulvaires, moins fréquents, sont situés sur les grandes et petites lèvres, le clitoris, le vestibule. Des formes extensives s'étendent au vagin, au périnée et la région périanale (anuscopie). La présence de ces condylomes vulvaires impose un examen gynécologique et anal (infections multicentriques fréquentes).

#### CHEZ L'HOMME

Le siège de prédilection est la face interne du prépuce, le sillon et le frein balano-prépuce, plus rarement le gland et le fourreau de la verge. La localisation uréthrale est limitée au méat mais l'urétroscopie ne peut se justifier qu'en cas de récides fréquentes. Une localisation anale est liée au coït ano-génital (homosexualité).

#### CHEZ L'ENFANT

Des condylomes peuvent être observés chez l'enfant. Ils peuvent être dus à une contamination manuportée à partir de verrues, mais doivent également faire évoquer l'éventualité de sévices sexuels.

#### UNE ÉVOLUTION FLUCTUANTE (RÉGRESSION, RÉCIDIVES, PERSISTANCE)

Caractérise les infections à HPV : cette évolution s'explique par la grande fréquence des infections infracliniques et latentes persistantes qui peuvent évoluer vers des lésions patentes et inversement. Cela explique aussi le taux élevé des récides après traitement (30 p. 100 à 6 mois). Le pronostic majeur des infections anogénitales à HPV réside dans le risque évolutif des néoplasies intraépithéliales associées. Ce

risque est très accru en cas de détection persistante de HPV oncogène en particulier HPV 16 et 18 ce qui n'est pas le cas des condylomes acuminés causés par HPV6/11.

### Les néoplasies intraépithéliales

Ce terme regroupe l'ensemble des lésions précancéreuses des muqueuses associées dans la grande majorité des cas aux infections HPV avec lesquelles d'ailleurs elles partagent les mêmes facteurs de risque épidémiologiques.

#### LES NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES CERVICALES (CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA-CIN)

Précurseurs du cancer invasif du col utérin sont classées selon la sévérité de la dysplasie en bas grade (CIN I), modéré (CIN II) et sévère (CIN III). HPV 16 & 18 sont associés aux dysplasies sévères ou modérées et aux carcinomes invasifs.

Le dépistage systématique des CIN est donc préconisé pour assurer la prévention du cancer du col : frottis cervical tous les 2 ou 3 ans et en cas de dysplasie, même mineure, colposcopie et si nécessaire biopsie dirigée sur les zones suspectes (acidoréaction, lugol).

#### DES NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES VULVAIRES (VIN), ANALES (AIN) OU DU PÉNIS (PIN)

Elles sont aussi associées à l'infection HPV.

Le *tableau 1* résume l'ensemble de ces informations.

## DIAGNOSTIC DES INFECTIONS HPV

### Verrues cutanées

L'examen clinique suffit au diagnostic et ce n'est qu'exceptionnellement que l'on aura recours à la biopsie et à l'examen histopathologique pour reconnaître l'origine virale d'un papillome cutané ou d'une lésion kératosique plantaire. Devant une verrue plantaire, il faudra éliminer une callosité plantaire, une cicatrice fibreuse, un granulome à corps étranger, une kératodermie circonscrite. Des verrues périunguérales persistantes ne seront pas confondues avec une maladie de Bowen (carcinome in situ) digitale (HPV 16). Une éruption de verrues planes peut simuler un lichen plan, un pityriasis versicolor.

### Condylomes acuminés

La reconnaissance clinique ne pose aucun problème : on éliminera aisément une hyperplasie des papilles de la couronne du gland ou une papillomatose vestibulaire vulvaire physiologique, des syphilides végétantes, une maladie de Bowen. La biopsie sera indispensable si l'on hésite avec un carcinome génital ou un condylome géant dit de Buschke-Loewenstein.

Tableau I. – Lésions cutanéomuqueuses associées aux types de papillomavirus humains.

Site anatomique	Types de lésions	Types d'HPV
Peau	– Verrues plantaires	<b>1, 2, 3, 4, 10</b> , 26 à 29, 38, 41....
	Verrues vulgaires	
	Verrues planes	
	– Verrues des bouchers	7
	– Épidermodysplasie verruiforme (EV)	<b>5, 8</b> , 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19 à 25
	– Carcinomes épidermoïdes	5, 8, 14, 17, 20
	– Carcinomes épidermoïdes des immunodéprimés	2, 4, 5, 8, 16, 48
Muqueuses génitales (vulve, col utérin, vagin, pénis, anus)	– Condylomes acuminés	<b>6, 11, 42</b> , 40, 43, 44...
	Condylomes plans et	
	Néoplasies intraépithéliales de bas grade	
	– Papulose bowénoïde, Néoplasies intraépithéliales de grade élevé et carcinomes in situ	<b>16, 18</b> , 31, 33, 35, 51, 6, 11...
	– Carcinomes invasifs	<b>16, 18</b>
	– Papillomes laryngés, conjonctivaux, buccaux	6, 11

Les types d'HPV en caractères gras sont les plus fréquemment en cause.

### Le dépistage et le diagnostic clinique des infections HPV infracliniques des muqueuses anogénitales

Reposent sur le frottis cervical/anal, l'application d'acide acétique (solution à 5 p. 100) et la colposcopie (loupe binoculaire) qui orientera la biopsie sur les lésions suspectes. Le diagnostic virologique n'est pas un examen de routine mais pourrait bénéficier d'un développement de techniques récentes applicables au diagnostic et au pronostic des néoplasies intraépithéliales associées aux infections HPV.

## TRAITEMENT

### Traitement des verrues cutanées

La régression spontanée des verrues, parfois induite par la suggestion, ne justifie pas pour autant l'abstention thérapeutique. Leur contagiosité plaide pour leur éradication précoce, la douleur et l'inconfort qu'entraînent certaines localisations imposent au médecin des mesures thérapeutiques adaptées au type clinique et à la localisation, sans avoir à préconiser des traitements agressifs et douloureux disproportionnés avec la bénignité de la lésion.

#### LA CRYOTHÉRAPIE

C'est le traitement de choix des verrues vulgaires. Elle a l'inconvénient d'être douloureuse surtout pour les verrues palmaires, péri et sous unguéales qui seront traitées par des préparations kératolytiques (collodion salicylé à 15-20 p. 100).

Les myrmécies plantaires sont facilement énucléées à la curette tranchante sous anesthésie locale, suivie d'application d'acide trichloracétique à saturation. La cicatrisation est obtenue en trois semaines. Mais un traitement kératolytique (vaseline salicylée à 20 à 50 p. 100) peut être proposé sous sparadrap occlusif avec décapage toutes les trois semaines. Cette méthode sera privilégiée dans le cas des verrues en mosaïques particulièrement réfractaires.

#### LE LASER CO<sub>2</sub>

Lorsqu'il est pratiqué par des mains expérimentées c'est une méthode efficace de traitement des verrues cutanées.

Devant des verrues planes du visage, on choisira l'abstention thérapeutique en raison des risques cicatriciels.

### Le traitement des condylomes

Les méthodes de traitement des condylomes sont nombreuses et là aussi les indications adaptées au type lésionnel et à la localisation (muqueuse ou cutanée). Aucune méthode ne permet une guérison à 100 p. 100 et un tiers des patients aura des récides à 6 mois.

#### LA PODOPHYLLOTOXINE À 5 P. 100 OU CONDYLINE®

Elle est appliquée par le malade matin et soir trois fois par semaine ; bien tolérée elle est particulièrement indiquée dans les CA externes, mais contre indiquée en cas de grossesse.

#### L'ACIDE TRICHLORACÉTIQUE À 50 P. 100

Il est utilisé pour traiter les condylomes plans des muqueuses et semi-muqueuses (2 à 3 applications par semaines).

#### LA POMMADE AU 5FU (EFUDIX®)

Elle est réservée aux lésions intracanalaires ou en traitement adjuvant pour prévenir les récides.

#### LA CRYOTHÉRAPIE À L'AZOTE LIQUIDE

Elle est réservée aux condylomes du versant cutané de la vulve, du périnée, de la région périnéale avec des taux de guérison à 75-80 p. 100 et une excellente tolérance.

#### LE LASER CO<sub>2</sub>

Il est considéré comme la méthode de destruction la mieux adaptée aux condylomes et aux néoplasies intraépithéliales. Il nécessite une anesthésie locale ou générale et la grossesse n'en contre indique pas l'usage. Ses indications sont très étendues, principalement les condylomes acuminés rebelles aux traitements précédents ainsi que les lésions dysplasiques soumises à la biopsie. Le laser CO<sub>2</sub> permet aussi la conisation des dysplasies sévères endocervicales.

Compte-tenu du caractère sexuellement transmissible des HPV génitaux, rappelons la nécessité d'examiner systémati-

quement le ou la partenaire, en sachant que l'incubation est éminemment variable, et que la fréquence du portage latent est très élevée, ce qui permet souvent de dédramatiser en quelque sorte la situation pour le couple. La recherche d'une MST associée est bien entendu indiquée, en particulier une

sérologie HIV, syphilitique, VHB, ainsi que des prélèvements microbiologiques en cas d'urétrite ou de vulvovaginite associée. Par ailleurs, une protection des rapports s'impose pendant la durée du traitement au moins jusqu'au 3<sup>e</sup> mois après la guérison des deux partenaires.

#### Points clés

1. Plus de 120 géotypes d'HPV actuellement connus, 20 d'entre eux sont génitotropiques parmi lesquels les types HPV 16/18 ont un potentiel oncogène bien documenté.
2. Les infections génitales à HPV sont une des MST les plus fréquentes dans les pays développés en raison des formes latentes. La durée d'incubation des condylomes anaux est en moyenne de 3 mois (3 semaines à 8 mois).
3. Deux modèles de carcinogénèse virale chez l'homme : carcinomes des muqueuses génitales et infections HPV ; épidermodysplasie verruciforme (EV) et verrues cutanées des greffés rénaux.
4. Le dépistage systématique par frottis des infections HPV cervicales assure la prévention du cancer du col ; le dépistage par frottis anal est conseillé chez le patient VIH.
5. L'infection VIH et l'immunodépression accroît la prévalence des infections HPV, la sévérité des récides, la progression des néoplasies intraépithéliales.
6. Les techniques de biologie moléculaire (hybridation, PCR, Hybrid Capture) sont seules capables de détecter les types d'HPV dans les lésions cutanéomuqueuses.
7. Le diagnostic positif des infections HPV repose sur la clinique ; celui des infections génitales infracliniques sur le frottis, l'acidoréaction et la colposcopie/biopsie.
8. Le traitement des verrues cutanées n'est pas consensuel : leur régression spontanée écarte les traitements agressifs. Les mesures thérapeutiques seront adaptées au type clinique et à la localisation.
9. Le traitement des condylomes repose sur des traitements destructeurs (cryothérapie, laser CO<sub>2</sub>, chimiothérapie locale) adaptés aux formes cliniques et à la localisation ; les récides imposent un suivi médical à 6 mois.
10. La présence de verrues ano-génitales impose la recherche d'une MST associée.



Fig. 1. Verrues vulgaires péri-unguéales (HPV2).

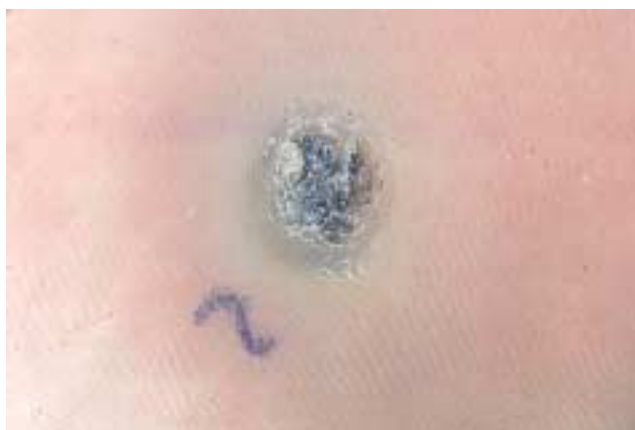


Fig. 2. Myrmécie plantaire (HPV1).





Fig. 3. Verrues pulpaire en mosaïque (HPV2).



Fig. 5. Verrue filiforme, multidigitée (HPV2).



Fig. 4. Verrues planes (HPV3).

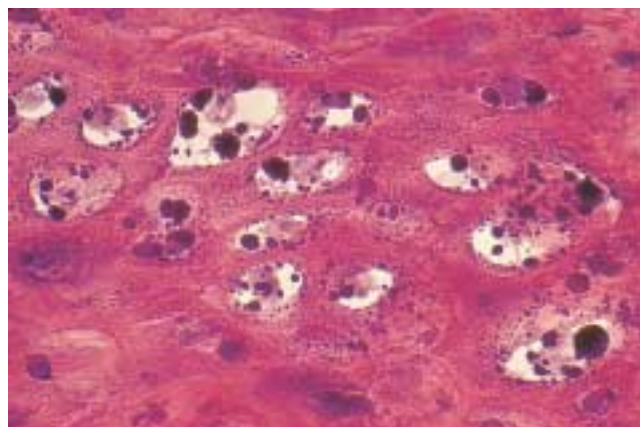


Fig. 6. Foyers de koilocytes dans la couche granuleuse d'une verrue vulgaire type HPV2.