Mises au point interactives – Pathologies des muqueuses

J. CHANAL
Service de Dermatologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

Diagnostic et traitement des lésions des muqueuses à HPV de l'homme et de la femme (condylomes, néoplasies)

La papillomavirus humain (HPV) est un virus à ADN de 8 000 paires de base. Il existe plus de 200 génotypes d'HPV. Au niveau génital, les génotypes responsables des lésions bénignes ou condylomes sont les génotypes 6 et 11. Les lésions de haut grade et les cancers HPV induits sont majoritairement des génotypes 16 et 18 dans plus de 90 % des cas [1]. On notera qu'il s'agit d'un virus très répandu dans la population, et on considère que plus de 80 % des personnes ont rencontré le virus dans les 2 ans après le début de la vie sexuelle.

Condylomes

Les condylomes sont par définition des lésions bénignes (elles ne dégénèrent pas), localisées au niveau vulvaire, vaginal ou sur le col chez la femme et au niveau du pénis chez les hommes ; dans les deux sexes, une atteinte du périnée, de la marge anale et du canal anal est possible, de même qu'une extension sur les plis inguinaux ou au niveau pubien. Les condylomes se présentent sous la forme de lésions planes ou en relief, avec souvent un aspect pavimenteux et kératosique lorsqu'ils sont vus à la loupe (***fig. 1 et 2***). Ils peuvent être couleur chair ou pigmentés. Ils sont indolores mais peuvent induire un prurit du fait de la macération, particulièrement au niveau vulvaire ou de l'anus. Ils ne doivent pas être confondus avec des variations physiologiques, comme les papilles physiologiques chez la femme (lésions molasses, bilatérales et volontiers symétriques, n'ayant pas le caractère pavimenteux en surface des condylomes) ou bien les papules perlées de la couronne du gland chez l'homme, voire avec des grains de Fordyce dans les deux sexes (lésions jaunâtres pouvant être relativement volumineuses dans certains cas). Par ailleurs, des cicatrices de posthectomie hypertrophiques, ou des pendulums peuvent également être trompeurs et passer pour des condylomes. D'autres lésions peuvent également être des diagnostics différentiels de condylomes comme les molluscum contagiosum (***fig. 3***), les syringomes (lésions dermiques sudorales bénignes), les lymphangiectasies (rencontrées chez des patientes avec des antécédents de maladie de Crohn ou bien ayant présenté un curage et une irradiation pelvienne) (***fig. 4***) ou les hyperplasies épithéliales focales. Au niveau de l'anus, les marisques et pseu-

Fig. 1 et 2 : Condylomes anogénitaux.

Fig. 3 : Molluscum contagiosum vulvaire.

Fig. 4 : Lymphangiectasies vulvaires (patiente avec maladie de Crohn).

Mises au point interactives – Pathologies des muqueuses

do-marisques ou encore des kystes épidermiques peuvent avoir une clinique trompeuse. On n'oubliera pas non plus les *condylomata lata*, lésions ulcérées et végétantes de la syphilis secondaire. Dans toutes les localisations, les lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) sont des diagnostics différentiels du condylome, particulièrement dans leur forme multifocale (cf. infra).

1. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été montrés comme favorisant les condylomes au premier rang desquels l'immunosuppression. Par ailleurs, le tabac est également un facteur favorisant (c'est également un facteur de risque de rechute, probablement corrélé au nombre de paquet-année). Les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, un nombre de partenaires sexuels élevé et un âge précoce des premiers rapports ont pu également être associés dans certaines revues de la littérature [2-4].

2. Traitement

Les niveaux de preuve d'efficacité entre les différents traitements des condylomes sont faibles. D'une part, si l'on regarde l'efficacité immédiate qui est l'un des critères de jugement d'efficacité mais également si l'on regarde le taux de récidive qui est un critère majeur d'évaluation, étant donné le caractère très récidivant des lésions. Si les traitements de destruction physique (cryothérapie, électrocoagulation, chirurgie ou laser) ont un taux de guérison immédiat supérieur au traitement topique (92 %), le risque de récidive semble plus faible avec les traitements topiques comme l'imiquimod 5 % ou le 5-FU topique 5 % (aux alentours de 13 % contre près de 30 % pour l'azote liquide par exemple) [5].

Par ailleurs et à propos des traitements topiques, ceux-ci n'ont pas l'AMM pour les lésions intra-vaginales ou intra-canalaires et il faut (en théorie) dans ce cas-là proposer un traitement de destruction physique. Cela sous-entend qu'en cas d'atteinte de la marge anale, une anuscopie doit être proposée.

De manière pragmatique, en cas de faible charge condylomateuse (et en l'absence d'atteinte interne), on peut proposer un traitement par cryothérapie par exemple et revoir le patient au bout de 3 mois. Si, dans l'intervalle, le patient voit des lésions, un traitement topique peut être appliqué (podophylotoxine, par exemple, pour les atteintes du pénis ou imiquimod pour les deux sexes, la podophylotoxine étant très liquide et très irritante, elle est d'utilisation difficile au niveau de la vulve et de l'anus). En cas de lésions multiples, un traitement topique sera essayé en 1re intention et en 2e ou 3e ligne, un traitement destructeur comme le laser.

Il convient de mettre à jour le bilan des maladies sexuellement transmissibles et de vérifier que les femmes sont bien à jour pour le test HPV du col (à réaliser à partir de 25 ans et pas avant) [6].

Lésions intra-épithéliales de haut grade

La classification des lésions de haut grade à HPV est source importante de confusion en pratique clinique et dans la littérature médicale. En effet, ces lésions étant prises en charge par différentes spécialités, leur nom a varié notamment au niveau vulvaire : VIN (néoplasie intra-épithéliale vulvaire) indifférenciée, VIN classique, VIN 2-3, etc. Mais également maladie de Bowen (lésions érythémateuses pouvant être uniques) (***fig. 5***) ou papulose bowénoïde (lésions souvent pigmentées et multifocales) (***fig. 6***). Ces classifications sont considérées actuellement comme obsolètes et il convient de parler de HSIL lorsque ces lésions sont induites par HPV, quelle que soit la localisation (vulve, anus et pénis) car il s'agit d'un aspect histologique identique. En cas de lésions de bas grade, y compris de condylomes et donc de lésions bénignes, on parlera de lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL). Cette classification ne concerne pas les lésions secondaires aux maladies inflammatoires chroniques (type lichen scléreux) qui sont encore désignées sous les termes de VIN différenciée pour la vulve

Fig. 5 : HSIL type maladie de Bowen.

Fig. 6 : HSIL type papulose bowénoïde.

et de néoplasie intra-épithéliale pénienne différenciée pour le pénis (et beaucoup plus rarement de néoplasie intra-épithéliale anale différenciée pour l'anus) [7].

Les HSIL ne sont pas considérées comme des lésions cancéreuses (d'où le terme de lésions de haut grade et non néoplasies) mais sont des facteurs de risque d'évolution vers le carcinome qu'il convient donc de traiter et de surveiller. Ainsi, le surrisque pour la vulve est estimé à 3 à 15 % et il est de l'ordre de 14 % à 5 ans au niveau de l'anus pour les patients séropositifs pour le VIH. Comme toutes les maladies à HPV, le tabac est un cofacteur de transformation qu'il faudra essayer de prendre en charge [8, 9].

1. Traitement

Le traitement de ces lésions est sensiblement le même que pour les condylomes avec une préférence pour l'imiquimod en 1re intention étant donné une littérature plus fournie pour ce produit. Néanmoins, pour toute lésion épaisse ou infiltrée, une chirurgie doit être discutée pour ne pas passer à côté d'un carcinome débutant. De même, des cartographies biopsiques peuvent être utiles dans les lésions très multifocales.

Les lésions du canal anal pouvant ne pas être visibles, des recommandations récentes préconisent une recherche d'HPV 16 (les autres génotypes ne sont pas à prendre en compte) chez les patients séropositifs pour le VIH qui ont plus de 30 ans, les femmes transplantées d'organe solide depuis plus de 10 ans et pour les femmes ayant des antécédents de carcinome vulvaire ou de HSIL vulvaire. En cas d'HPV 16 positif, une anuscopie standard et une cytologie du canal anal seront réalisées. En cas d'anomalie, une anuscopie haute résolution devra être proposée [10].

Prévention des lésions à HPV

Comme précisé auparavant, le tabac est un facteur de résistance au traitement et de risque de transformation des lésions HSIL. Il s'agit d'un facteur "actionnable" et il faut insister sur le sevrage tabagique dans ces populations.

Les condylomes et les HSIL libérant du virus dans l'environnement, il est conseillé le port de préservatif en cas de lésions. La protection n'est cependant pas de 100 %.

Enfin, et c'est sans doute le plus important pour nos générations futures, le vaccin nonavalent contre les HPV est disponible ; les jeunes femmes et les jeunes hommes peuvent se faire vacciner dès l'âge de 11 ans avec deux injections (M0 – M6) jusqu'à 14 ans révolus puis trois injections (M0 – M2 – M6) jusqu'à l'âge de 19 ans révolu. Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes peuvent se faire vacciner jusqu'à l'âge de 26 ans, et les enfants à risque d'être transplantés d'organe solide (jeune patient avec insuffisance rénale par exemple), peuvent se faire vacciner dès l'âge de 9 ans [11].

Une couverture vaccinale importante (> 85 %) est déjà acquise dans plusieurs pays ayant des programmes de vaccination aboutis et montre une quasi-disparition des patients consultant pour des condylomes dans toutes les tranches d'âge de la population mais également un impact sur les lésions type HSIL et les lésions cancéreuses [12, 13].

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis*, 2008;47:610-615.
2. Brown DR, Bryan JT, Cramer H *et al.* Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata from immunosuppressed patients. *J Infect Dis*, 1994;170:759-765.
3. Grabowski MK, Gray RH, Serwadda D *et al.* High-risk human papillomavirus viral load and persistence among heterosexual HIV-negative and HIV-positive men. *Sex Transm Infect*, 2014;90:337-343.
4. Hansen BT, Hagerup-Jenssen M, Kjaer SK *et al.* Association between smoking and genital warts: longitudinal analysis. *Sex Transm Infect*, 2010;86:258-262.
5. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S *et al.* Local management of anogenital warts in immunocompetent adults: Systematic review and pooled analysis of randomized-controlled trial data. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:1203-1204.
6. www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immunomarquage-p16/ki67
7. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT *et al.* The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the college of american pathologists and the american society for colposcopy and cervical pathology. *J Low Genit Tract Dis*, 2012;16:205-242.
8. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2021;148:90-98.
9. Palefsky JM, Lee JY, Jay N *et al.* Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*, 2022;386:2273-2282.
10. www.snfcp.org/wp-content/uploads/2017/03/Recommandations-pour-la-pratique-clinique-2022-texte-court.pdf
11. sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_oct24.pdf
12. Lei J, Ploner A, Elfström KM *et al.* HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 2020;383:1340-1348.
13. Chow EPF, Carter A, Vickers T *et al.* Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004-18. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:1747-1756.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.