



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/PH/N/2005/411
UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
2005

Dooble

FACULTE DE PHARMACIE



**INFECTIONS ANOGENITALES A PAPILLOMAVIRUS CHEZ
L'HOMME : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 janvier 2005
pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Aurélien POUPPART
Né le 8 février 1979

DB 31397

Membres du Jury

Président : Mme Chantal FINANCE

Professeur

Juges : M. Didier BECKERICH
M. Jean-Louis MERLIN

Dermatologue
Professeur

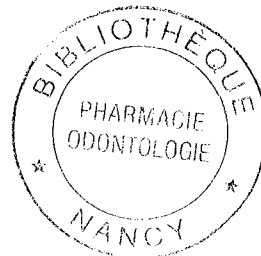
BU PHARMA-ODONTOL



104 069274 8

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
2005

FACULTE DE PHARMACIE



**INFECTIONS ANOGENITALES A PAPILLOMAVIRUS CHEZ
L'HOMME : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 janvier 2005
pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Aurélien POUPPART
Né le 8 février 1979

DS 31397

Membres du Jury

Président : Mme Chantal FINANCE

Professeur

Juges : M. Didier BECKERICH
M. Jean-Louis MERLIN

Dermatologue
Professeur

Membres du personnel enseignant 2003/2004

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

M. SCHWARTZBROD Louis

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

Mlle BATT Anne-Marie

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. LABRUDE Pierre

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MORTIER François

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand (Professeur associé)

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIEST Gérard

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Toxicologie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Bactériologie -Immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Pharmacognosie

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Biologie, pharmacologie moléculaire

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Remerciements à Madame le Président du Jury

A Madame le Professeur **Chantal FINANCE**, doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy, pour avoir accepté de diriger et de présider cette thèse. Tout au long de mon travail elle a su m'apporter sa disponibilité, sa rigueur et ses encouragements. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Remerciements à Messieurs les membres du Jury

A Monsieur le Professeur **Jean-Louis MERLIN**, pour les nombreux éclaircissements qu'il m'a apporté et pour m'avoir poussé à étendre le champ de mes recherches. Qu'il sache l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail.

A Monsieur **Didier BECKERICH**, dermatologue, pour avoir accepté avec enthousiasme de juger cette thèse. Qu'il sache tout le respect et la reconnaissance que j'ai pour lui.

Remerciements

A mes parents, pour leur soutien constant pendant toutes ces années et particulièrement pendant l'élaboration de cette thèse. Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance et mon affection.

A mes sœurs, dont les conseils avisés ont jalonné mon parcours. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde affection.

A Emilie, mon amour, qui a su m'apporter son aide même quand je la refusais. Grâce à la confiance que tu me portes, tu sais apaiser mes doutes. Merci de la force que tu me donnes et qui m'a permis de mener ce travail à son terme.

A tous mes amis, qu'ils soient Pinders, Ploukies, Froumains ou P'tits Potes pour tous les combats contre la tristesse et la mauvaise humeur que nous avons mené et que nous mènerons ensemble.

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AIN	néoplasie intraépithéliale anale
AMM	autorisation de mise sur le marché
ARN	acide ribonucléique
ASCUS	<i>atypical squamous cell of undetermined significance</i>
BCG	bacille de Calmette-Guérin
BL	Buschke-Löwenstein
CIN	néoplasie intraépithéliale cervicale
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	cellule présentatrice de l'antigène
CRPV	<i>cottonbail rabbit papillomavirus</i>
CRT	chimioradiothérapie
CTL	lymphocyte T cytotoxique
FU	fluorouracile
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i>
HC2	hybrid capture 2 ^{ème} génération
IARC	agence internationale de recherche contre le cancer
ICAM	<i>intercellular adhesion molecule</i>
IFN	interféron
IL	interleukine
IST	infection sexuellement transmissible
LB	lymphocyte B
LC	cellule de Langerhans
LCR	<i>long control region</i>
LTh	lymphocyte T helper
NK	<i>natural killer</i>
ORF	<i>open reading frame</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PIN	néoplasie intraépithéliale du pénis
POL	phase ouverte de lecture
RLFP	<i>restriction fragment length polymorphism</i>

SPF	<i>short PCR fragment</i>
SSCP	<i>single strand chain polymorphism</i>
TAP	transporteur de peptide
TCA	acide trichloracétique
TGF	<i>transforming growth factor</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VLP	<i>virus like particle</i>

Liste des figures

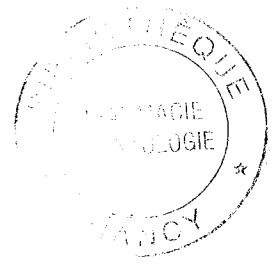


Fig. n° 1 : Lièvre cornu, d'après Hollyday and Japuntich in http://ww2.lafayette.edu/~hollidac/jackalope.html , 22-09-04	14
Fig. n° 2 : Arbre phylogénétique rassemblant 118 types de Papillomavirus, d'après De Villiers <i>et al.</i> , 2004.....	20
Fig. n° 3 : Structure tridimensionnelle du Papillomavirus humain, d'après Henderson and Frederick in http://www.prn.org , 22-09-04.....	22
Fig. n° 4 : Représentation du génome d'HPV 16, d'après Charcosset and De Rougemont in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogenes.pdf , 22-09-04	23
Fig. n° 5 : Cycle viral du papillomavirus, d'après auteur inconnu, Pour la Science (1999) ...	26
Fig. n° 6 : Effet cytopathogène du papillomavirus humain : le koïlocyte (flèche), d'après http://www.ildi.asso.fr/gyneco.html , 19-10-04.....	29
Fig. n° 7 : Schéma illustrant les différentes étapes de la technique HC2, d'après http://www.digene.com , 12-06-04	31
Fig. n° 8 : Condylome acuminé du pénis d'après http://dermis.multimedica.de , 14-12-04....	38
Fig. n° 9 : Tumeur de BL, d'après http://www.dermatlas.org/derm/ , 25-11-04.....	39
Fig. n° 10 : Papulose bowénoïde du gland et du prépuce, d'après Porter <i>et al.</i> , 2002	42
Fig. n° 11 : Erythroplasie de Queyrat au niveau du gland, associé à un lichen scléreux du prépuce, d'après Porter <i>et al.</i> , 2002	43

Fig. n° 12 : Maladie de Bowen du gland et du prépuce, d'après http://www.uvp5.univ-paris5.fr , 20-11-04	43
Fig. n° 13 : Condylomes périanaux, d'après http://www.dermatlas.org/derm/ , 25-11-04	47
Fig. n° 14 : Les phases du cycle cellulaire eucaryote, d'après Charcosset and De Rougemont in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogenes.pdf , 22-09-04	58
Fig. n° 15 : Arrêt en G1/S induit par P53, d'après Didelot, 2002	60
Fig. n° 16 : Modèle de la protéine P53 comme « gardienne du génome », d'après Charcosset and De Rougemont in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogenes.pdf , 22-09-04	62
Fig. n° 17 : Interaction de l'oncoprotéine virale E7 avec la protéine Rb, d'après Didelot, 2002	63
Fig. n° 18 : Importance relative de différents comportements ou caractéristiques de l'époux dans l'augmentation du risque d'apparition d'un cancer du col chez son épouse, d'après Bosch <i>et al.</i> , 1996 ; Muñoz <i>et al.</i> , 1996	68
Fig. n° 19 : Comparaison de l'influence de certains paramètres dans la survenue du cancer du col de l'utérus en Espagne et en Colombie, d'après Bosch <i>et al.</i> , 1996 ; Muñoz <i>et al.</i> , 1996	69
Fig. n° 20 : Papules perlées de la couronne du gland, d'après http://dermatologie.free.fr/cas90001.php , 19-10-04	73
Fig. n° 21 : <i>Molluscum contagiosum</i> de la marge anale, d'après http://www.dermatlas.org/derm/ , 25-11-04	74
Fig. n° 22 : Lichen plan du gland, d'après http://www.dermatlas.org/derm/ , 25-11-04	74

Fig. n° 23 : Condylome endo-méatique, d'après Pouget, 1999a.....	76
Fig. n° 24 : Fréquence d'utilisation de différents traitements en première intention, d'après Mahé <i>et al.</i> , 2002	79
Fig. n° 25 : Arbre décisionnel pour le traitement des condylomes anogénitaux.....	79
Fig. n° 26 : Arbre décisionnel pour le traitement des AIN périanales, d'après Chin-Hong and Palefsky, 2002.....	91
Fig. n° 27 : Arbre décisionnel pour le traitement des AIN intra-canalaires, d'après Chin-Hong and Palefsky, 2002	92
Fig. n° 28 : Arbre décisionnel pour le traitement des cancers de la marge anale, d'après Gervaz <i>et al.</i> , 2003	96
Fig. n° 29 : Arbre décisionnel pour le traitement des cancers du canal anal, d'après Gervaz <i>et al.</i> , 2003	96
Fig. n° 30 : Protocole de dépistage des AIN, d'après Chin-Hong and Palefsky, 2002 et Zbar <i>et al.</i> , 2002.....	100

Liste des tableaux

Tableau I : Classification épidémiologique des différents types d'HPV, d'après de Villiers <i>et al.</i> , 2004 et Muñoz <i>et al.</i> , 2003	21
Tableau II : Classification de Jackson des carcinomes du pénis, d'après Pow-Sang <i>et al.</i> , 2002.....	45
Tableau III : Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer, d'après Pow-Sang <i>et al.</i> , 2002.....	46
Tableau IV : Principales données publiées sur les cancers péniens associés à des infections à HPV.....	53
Tableau V : Récapitulatif des données publiées sur l'efficacité de l'imiquimod en application locale, d'après Moore <i>et al.</i> , 2001.....	82

Sommaire

INTRODUCTION.....	12
CHAPITRE I : Historique et biologie de l'infection à Papillomavirus Humains (HPV)	
.....	13
I. Historique de la connaissance de l'infection.....	14
1.1. Folklore et légende autour des verrues.....	14
1.2. Etiologie.....	15
1.3. Epidémiologie.....	17
1.4. Traitement.....	18
II. Biologie des Papillomavirus	19
2.1. Classification	19
2.1.1. Une incroyable diversité	19
2.1.2. Critères de définition d'un nouveau type de PV.....	19
2.1.3. Classification des Papillomavirus humains	20
2.2. Structure virale	22
2.2.1. Structure générale.....	22
2.2.2. Structure génomique	23
2.2.2.1. Organisation génomique	
2.2.2.2. Rôle des protéines virales	
a. La protéine E1	
b. La protéine E2	
c. La protéine E4	
d. La protéine E5	
e. Les protéines E6 et E7	
f. La protéine L1	
g. La protéine L2	

2.3. Cycle viral.....	26
2.3.1. La transmission du virus	27
2.3.2. Adhésion à la cellule hôte	27
2.3.3. Cycle non productif.....	28
2.3.3.1. Etablissement	
2.3.3.2. Persistance	
2.3.4. Cycle productif	28
2.3.5. Intégration du génome viral et transformation de la cellule hôte ...	30
2.4. Les méthodes de détection et de typage des HPV	30
2.4.1. Hybrid Capture 2 ^{ème} génération (HC2)	30
2.4.2. Polymerase Chain Reaction (PCR)	32
2.4.3. Hybridation <i>in situ</i>	34

CHAPITRE II : Epidémiologie et formes cliniques des infections à HPV chez l'homme

.....	35
I. Localisations génitales	37
1.1. Les condylomes	37
1.1.1. Condylomes acuminés	37
1.1.1.1. Epidémiologie	
1.1.1.2. Clinique	
1.1.2. Condylomes papuleux.....	38
1.1.3. Condylomes plans ou macules	38
1.1.4. Condylome géant ou tumeur de Buschke-Löwenstein	38
1.1.5. Morbidité induite par les condylomes	39
1.2. Les néoplasies intraépithéliales du pénis (PIN)	40
1.2.1. Epidémiologie	40
1.2.2. Localisation.....	41
1.2.3. Les PIN du sujet jeune.....	41
1.2.4. Les PIN du sujet âgé	42
1.2.4.1. L'Erythroplasie de Queyrat	
1.2.4.2. La Maladie de Bowen	
1.3. Les cancers invasifs du pénis	44
1.3.1. Epidémiologie	44
1.3.2. Les cancers pénien.....	44

II.	Localisation anale et périanale.....	47
2.1.	Condylome.....	47
2.1.1.	Epidémiologie	47
2.1.2.	Clinique.....	47
2.2.	Néoplasie intraépithéliale de l'anوس (AIN)	48
2.2.1.	Epidémiologie	48
2.2.2.	Clinique.....	48
2.3.	Les cancers anorectaux	49
2.3.1.	Epidémiologie	49
2.3.2.	Clinique.....	50
 CHAPITRE III : Physiopathologie de l'infection à HPV.....		51
I.	Relation entre infection à HPV et carcinome du pénis.....	52
II.	Physiopathologie de l'infection à HPV.....	54
2.1.	Surveillance immunologique	54
2.1.1.	Présentation de l'antigène	54
2.1.2.	Rôle des lymphocytes T helpers.....	56
2.1.3.	Les effecteurs de l'immunité.....	56
2.1.3.1.	L'immunité à médiation humorale	
2.1.3.2.	L'immunité à médiation cellulaire	
a.	Les lymphocytes T cytotoxiques	
b.	Les cellules natural killer (NK)	
2.1.4.	Le rôle des cytokines	57
2.2.	Surveillance génétique.....	58
2.2.1.	Le cycle cellulaire.....	58
2.2.2.	Perturbations du cycle cellulaire	60
2.2.2.1.	Action sur la protéine P53	
2.2.2.2.	Action sur la protéine Rb	
2.2.3.	La transformation cellulaire	63
2.2.4.	Intégration du génome viral et rôle des oncogènes cellulaires.....	64

CHAPITRE IV : La responsabilité de l'homme dans la genèse des cancers du col	66
---	-----------

CHAPITRE V : Prise en charge et prévention des infections anogénitales à papillomavirus chez l'homme	71
---	-----------

I. Prise en charge des infections anogénitales à papillomavirus chez l'homme	72
1.1. Les verrues génitales externes	72
1.1.1. Le diagnostic	72
1.1.1.1. Diagnostic direct	
1.1.1.2. Le test à l'acide acétique	
1.1.1.3. Diagnostic différentiel	
1.1.2. Bilan d'extension locorégional	75
1.1.2.1. Sphère génitale masculine	
1.1.2.2. Atteinte urétrale	
1.1.2.3. Atteinte anale	
1.1.2.4. Atteinte oropharyngée	
1.1.3. Recherche d'autres Infections Sexuellement Transmises (IST)	77
1.1.4. Recherche d'un terrain particulier	77
1.1.5. Examen de la, du ou des partenaires	77
1.1.6. Traitement	78
1.1.6.1. Les traitements les plus utilisés	
a. La cryothérapie	
b. La podophyllotoxine 0,5% - CONDYLINE®, WARTEC®	
c. L'imiquimod 5% - ALDARA®	
d. Le laser CO ₂	
1.1.6.2. Les autres traitements	
a. L'acide trichloracétique (TCA)	
b. La 5-fluorouracile (5-FU) 5% – EFUDIX®	
c. L'électrocoagulation	
d. La chirurgie	
e. Les interférons	

1.1.6.3.	Les perspectives thérapeutiques	
a.	Les traitements antiviraux	
b.	Le Bacille de Calmette-Guerin (BCG)	
1.2.	La tumeur de Buschke –Löwenstein.....	87
1.3.	Les néoplasies intraépithéliales anogénitales	88
1.3.1.	Le diagnostic.....	88
1.3.1.1.	Clinique	
1.3.1.2.	Histologique	
1.3.1.3.	Diagnostic différentiel	
1.3.2.	Traitement et suivi des néoplasies intraépithéliales.....	89
1.3.2.1.	Les néoplasies intraépithéliales du pénis	
1.3.2.2.	Les néoplasies intraépithéliales de la région anale	
a.	Localisation périanale	
b.	Localisation intra-canalair	
c.	Suivi des patients	
1.4.	Les carcinomes invasifs	92
1.4.1.	Le pénis	92
1.4.1.1.	Diagnostic	
1.4.1.2.	Traitement	
1.4.2.	La région anale et périanale.....	94
1.4.2.1.	Diagnostic	
1.4.2.2.	Traitement	
a.	Les cancers de la marge anale	
b.	Les cancers du canal anal	
II.	La prévention.....	97
2.1.	L'utilisation des préservatifs	97
2.2.	Le dépistage du partenaire d'un(e) patient(e) atteint(e) de condylomes ou d'une néoplasie intraépithéliale.....	98
2.3.	Le dépistage des néoplasies et des cancers anaux.....	99
2.4.	La vaccination.....	100
CONCLUSION		103
BIBLIOGRAPHIE.....		104
WEBOGRAPHIE		118

INTRODUCTION

Les papillomavirus sont des agents pathogènes extrêmement répandus dans l'environnement et qui peuvent toucher un grand nombre de vertébrés. Pour s'en convaincre il suffit de savoir que ces virus sont responsables des verrues, pathologie fort commune le plus souvent sans gravité. Les papillomavirus, bien qu'ubiquitaires, peuvent être retrouvés chez l'Homme au niveau de tous les épithélia malpighiens kératinisés. Ainsi, on a longtemps pensé qu'ils étaient seulement responsables de verrues génitales, les condylomes, au sein des muqueuses génitales de la femme et de l'homme, toutefois il est maintenant établi que ces virus ont une grande responsabilité dans la survenue des cancers anogénitaux. En effet, si toutes les personnes infectées par le papillomavirus ne développeront pas un cancer, en revanche la très grande majorité des patients présentant un carcinome anogénital est infectée par le virus.

Ces observations sont surtout vérifiées chez la femme où les papillomavirus sont retrouvés dans presque 100% des 500 000 cancers du col de l'utérus diagnostiqués chaque année dans le monde. *Paradoxalement, alors que les papillomavirus infectent avec la même fréquence l'homme et la femme, les lésions masculines évoluent beaucoup plus rarement vers un cancer au niveau génital.* De fait, les études concernant les viroses génitales masculines à papillomavirus sont rares et il existe peu de données à l'heure actuelle permettant d'expliquer cette différence d'incidence des évolutions malignes.

Si l'infection à papillomavirus semble avoir moins souvent de conséquences néfastes chez l'homme que chez la femme, il n'en reste pas moins que l'homme constitue un réservoir de virus qu'il peut transmettre à la femme à la faveur de rapports sexuels. Il convient donc d'élucider le rôle de l'homme dans l'infection à papillomavirus chez la femme.

Ainsi cette thèse est consacrée à l'étude de l'infection génitale à papillomavirus chez l'homme. Dans le premier chapitre nous aborderons l'historique de l'infection à papillomavirus avant d'étudier la biologie du virus. Nous nous intéresserons dans le second chapitre aux lésions provoquées par le virus. Dans le chapitre suivant en expliquant les mécanismes pathogéniques de l'infection, nous chercherons à comprendre pourquoi l'infection évolue différemment chez l'homme et la femme. Nous envisagerons le rôle de l'homme dans la transmission du virus à sa/son partenaire sexuel. Enfin le dernier chapitre expliquera les modalités de la prise en charge et de la prévention de cette infection.

CHAPITRE I

Historique et biologie de l'infection à Papillomavirus Humains (HPV)

I. Historique de la connaissance de l'infection

1.1. Folklore et légende autour des verrues

Les papillomavirus peuvent également toucher d'autres vertébrés que l'être humain, en particulier le lapin sauvage. Les papillomavirus provoquent sur la tête de cet animal des fibromes qui peuvent atteindre des tailles et des formes tout à fait surprenantes. Ils ont ainsi donné naissance à la légende du « Jackalope » dans l'Ouest américain au 19^{ème} siècle. Cet animal tout à fait imaginaire était également connu en Europe et décrit par les naturalistes (Fig. n° 1). C'est à R. Shope que l'on doit la découverte du virus à l'origine de ces déformations : le Cottontail Rabbit PapillomaVirus (CRPV).

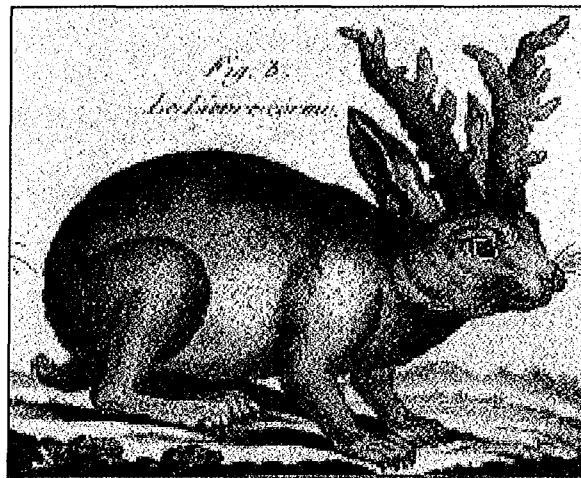


Fig. n° 1 : Lièvre cornu, d'après Hollyday and Japuntich in
<http://ww2.lafayette.edu/~hollidac/jackalope.html>, 22-09-04

Le folklore abonde de théories sur les causes des verrues et la manière de les soigner. Parmi ces théories, on trouve le fait d'avoir souvent les mains mouillées, se laver les mains dans l'eau dans laquelle on a fait bouillir des œufs, le fait de tuer ou de toucher une grenouille ou un crapaud, la masturbation, l'écume de la mer, le contact avec les animaux, particulièrement les bovins et les poules (Burns, 1992).

A l'heure actuelle on commence à comprendre la physiopathologie de l'infection à HPV mais il s'agit d'une maladie dont les gens savent peu de choses, ce qui lui donne une image assez mystérieuse. Le fait que la maladie se développe chez certaines personnes jusqu'à provoquer

des déformations ou la mort de l'individu alors qu'elle régresse spontanément chez d'autres sujets a créé de nombreux fantasmes vis-à-vis de cette pathologie. Une forte connotation péjorative entoure ces lésions encore à l'heure actuelle, l'image de la sorcière que nous possédons tous dans notre imaginaire ne porte-t-elle pas une verrue sur son nez crochu ? Si on ajoute à cela le désintérêt que la médecine et la pharmacie leur ont longtemps porté, on comprend que les gens faisaient souvent appel à des pratiques peu orthodoxes pour obtenir la guérison : incantation, transfert sur des objets inanimés ou vivants,... (Burns, 1992).

1.2. Etiologie

Dans l'Antiquité grecque, les verrues étaient déjà connues, le terme *condylome* vient du mot grec désignant les boutons, et le terme *myrmécie* utilisé pour désigner les verrues plantaires douloureuses tire son origine du mot grec signifiant « colline ». Chez les Romains, les verrues génitales étaient appelées *thymion* ou encore *ficus* (du latin : figue). A première vue une masse de condylomes ne fait pas vraiment penser à une figue mais le contenu granuleux du fruit est plus évocateur de ce type de lésion. Le terme thymion renvoie à la forme particulière des extrémités de la plante aromatique commune dans les régions méditerranéennes, le Thym (*Thymus sp.*).

Dès 25 avant J.-C., dans son ouvrage *De medicina*, le médecin romain Aulus Cornelius Celsus fait état de patients souffrant de verrues, qu'il désigne par thymion, myrmécie et par le terme *acrochordon* (qui devait correspondre à des verrues filiformes). Déjà en cette période ancienne on suspectait les végétations anogénitales d'être transmises par contact vénérien et de nombreux poèmes satiriques étaient écrits à ce propos (Lutzner, 1985 ; Burns, 1992).

Au Moyen Age, les verrues génitales continuèrent à être décrites, surtout après le début de l'épidémie de syphilis qui frappa l'Europe au 15^{ème} siècle. Les auteurs de l'époque attribuaient à la syphilis, aux urétrites gonococciques, et à d'autres infections génitales la même étiologie et les verrues anogénitales étaient considérées comme des conséquences de ces maladies. Le fait que les patients développent des verrues après un épisode de gonorrhée les avait fait surnommer verrues gonorrhéales.

Il fallut attendre 1879 et la découverte du Gonocoque par Neisser pour qu'il devienne clair que de nombreux patients atteints de verrues anogénitales ne présentaient aucun signe d'infection gonococcique.

Au 19^{ème} siècle l'étiologie de ces verrues restait encore inconnue, pourtant les chercheurs de l'époque continuaient à faire d'étranges observations. Ainsi dans le Lancet en 1849 (Burns, 1992), on peut lire sous le titre « Peculiar sign » (que l'on pourrait traduire par « signe étrange ») :

« Le Dr Durr observa il y a un certain nombre d'années dans le journal de Hufeland que les jeunes femmes s'adonnant à certaines pratiques solitaires présentaient souvent des verrues sur l'index et le majeur... Le Dr Van Oye a lui-même constaté deux cas récents pour lesquels, grâce à ce signe, il a été capable de déterminer la cause des symptômes présentés par les jeunes filles. »

De telles observations conduisirent, en 1893, le dermatologue français Gémy à émettre clairement l'hypothèse que les condylomes accuminés (verrues génitales) et les verrues cutanées étaient dus au même agent pathogène.

Cette hypothèse signa le début d'expériences dans les années suivantes afin d'étudier la contagiosité des verrues vulgaires. En 1894, Variot et Licht réussirent indépendamment et simultanément à induire des verrues cutanées chez des volontaires sains à partir d'injections d'extrait de tissus de verrues.

En 1907 Ciuffo alla plus loin en s'inoculant un extrait de verrues cutanées passé à travers un filtre en porcelaine, ce qui éliminait toute présence cellulaire ou bactérienne. Cinq mois plus tard il obtint une verrue sur le dos de sa main, qui régressa spontanément. Cette expérience permit à Ciuffo de démontrer la nature virale de l'agent causal des verrues. Les expériences ultérieures consistèrent en l'inoculation de matériel issu de lésions génitales vers la peau et de lésions cutanées vers la sphère génitale. Dans quelques cas ces inoculations croisées conduisirent à l'obtention des lésions. Ces maigres résultats suffirent à l'époque à convaincre les chercheurs non seulement qu'un virus était responsable de l'apparition de verrues mais également que ce virus était identique quelque soit le type de verrues. C'est ce qui fut appelé la théorie unitaire.

En 1949, l'origine virale des verrues était confirmée après l'observation de particules virales en microscopie électronique à partir de verrues palmo-plantaires. Il faut attendre 1969 pour qu'on puisse en faire de même pour les lésions génitales. La morphologie identique des particules virales au niveau des différents types de lésions (génitales ou non) vint soutenir la théorie unitaire.

Enfin ce n'est qu'à la fin des années 70, avec le développement de la biologie moléculaire, qu'il fut possible de comparer l'ADN des virus provenant de différents types de lésions. Les

résultats de ces études mirent fin à la théorie unitaire et permirent de découvrir l'extrême diversité des Papillomavirus ainsi que leur association à des sites et des lésions précises. Le début d'une nouvelle ère pour l'étude des papillomavirus pouvait commencer.

1.3. Epidémiologie

Au 19^{ème} siècle les études épidémiologiques concernant les verrues étaient rares, peut-être parce que cette pathologie n'était pas considérée comme importante. L'épidémiologie des verrues génitales représentait notamment un sujet de débat : s'agissait-il d'une pathologie sexuellement transmise ou non ? Le chirurgien londonien Astley Cooper n'avait aucun doute à ce sujet, en 1835 il écrivait (Burns, 1992) :

« Les verrues sont une affection locale, mais quand je dis locale, je dois reconnaître qu'elles sécrètent fréquemment une substance capable de produire des lésions semblables chez d'autres personnes. »

Et ce médecin d'expliquer comment, alors qu'il avait été appelé au chevet d'une patiente en train d'accoucher, il sentit dans le vagin de celle-ci quelque chose qui s'avéra être une masse de condylomes. Le mari de cette femme lui expliqua que quand il s'était marié à sa femme il avait lui-même ce genre de lésions sur le pénis et qu'il ne faisait aucun doute qu'il l'avait transmis à sa femme.

Malgré ces observations, à la fin du 19^{ème} siècle, les verrues génitales n'étaient pas considérées comme une maladie vénérienne, on pensait alors qu'elles étaient causées par une irritation chronique.

Quand l'origine virale présumée de ces lésions fut découverte, les opinions changèrent et on pensa que les verrues génitales étaient dues à un transfert « accidentel » d'un site cutané vers les zones génitales. La transmission sexuelle des verrues était considérée comme très anecdotique.

En 1954, Barret observa une fréquence importante de verrues sur le pénis de soldats US revenant d'Asie et qui avaient eu des rapports sexuels avec des autochtones. Par ailleurs

plusieurs épouses de ces soldats développèrent des lésions identiques au niveau de la vulve. Ces observations conduisirent l'auteur à proposer que les verrues génitales soient considérées comme une infection sexuellement transmise. Cette hypothèse fut rejetée en bloc par les dermatovénérologues de l'époque. La foi dans la théorie unitaire fut maintenue, ce qui était très arrangeant car le fait de présenter des verrues anogénitales n'impliquait pas d'avoir eu des relations sexuelles avant le mariage, ou d'être adultère.

1.4. Traitement

Le traitement des verrues anogénitales dans l'Antiquité ne semblait pas poser beaucoup de problèmes aux médecins, en revanche il devait en poser plus au patient. En effet, Hippocrate recommandait d'enlever les thymions anaux, s'ils étaient « mous et friables », en les pinçant avec les doigts. Dans la Rome antique les patients avec des verrues anales ne recevaient pas plus de compassion, selon Dyonisus (6^{ème} siècle avant JC) :

« Les chirurgiens n'épargnaient ni le fer ni le feu à leurs patients et ne ressentaient aucune pitié pour eux, considérant qu'ils avaient provoqué le mal dont ils souffraient par leur conduite contre nature. »

Longtemps l'excision est restée le traitement de prédilection des lésions externes. A l'heure actuelle des traitements locaux permettent de traiter les lésions de petites tailles, le geste chirurgical étant réservé à des lésions malignes ou de taille importante (Oriol, 1997).

II. Biologie des papillomavirus

Afin de mieux comprendre l'infection à papillomavirus nous commencerons par étudier la biologie de ce virus. Nous aborderons tout d'abord la classification de ce virus avant de décrire la structure du virus, le cycle viral et enfin les méthodes de détection et de typage du virus.

2.1. Classification

2.1.1. Une incroyable diversité

Depuis la découverte de l'existence de différents types de papillomavirus humains (HPV) par G. Orth et H. zur Hausen en 1977, les travaux se sont succédés pour démontrer la formidable diversité de ces virus ainsi que leur responsabilité en oncologie cutanéomuqueuse. Ainsi en 1985 on dénombre 15 types de HPV (Lutzner, 1985), en 1999 c'est 70 types de papillomavirus (PV) humains et animaux qui sont identifiés (Laurent and Agache, 1999), en 2000 on compte 120 types de PV humains et animaux dont 82 sont complètement caractérisés et dont une quarantaine présente un tropisme anogénital (Descamps, 2000). En 2004 De Villiers *et al.* dénombrent 96 HPV et 22 PV animaux dont le génome est complètement connu.

2.1.2. Critères de définition d'un nouveau type de PV

Depuis 10 ans, les papillomavirus sont classés selon l'analyse de la séquence nucléotidique de 3 cadres de lecture ouverts : L1, E6 et E7. On définit un nouveau type s'il présente moins de 90% d'homologie avec un type proche. Toutefois il est arrivé que certains nouveaux types de PV présentent plus de 90% d'homologie pour certaines POL (Phases Ouvertes de Lecture) et moins pour d'autres. C'est pourquoi, actuellement, un nouveau type de PV est défini s'il présente moins de 90% d'homologie avec le seul POL L1 d'un type proche.

Le nombre croissant de types définis par la biologie moléculaire rendait nécessaire la création d'une véritable classification des 118 types de PV caractérisés.

2.1.3. Classification des Papillomavirus humains

Les papillomavirus (du latin *papilla*, signifiant pustule, et du suffixe grec *-oma* indiquant une tumeur) étaient à l'origine regroupés avec les polyomavirus pour former la famille des *Papovaviridae*. Cette classification reposait sur le fait que les deux virus ne possédaient pas d'enveloppe et que leur génome était constitué par une molécule d'ADN bicaténaire. De plus les deux virus possédaient tous les deux des propriétés tumorigènes semblables. Il est maintenant établi par le comité international de taxonomie des virus que ces virus appartiennent à deux familles distinctes : les *Papillomaviridae* et les *Polyomaviridae*.

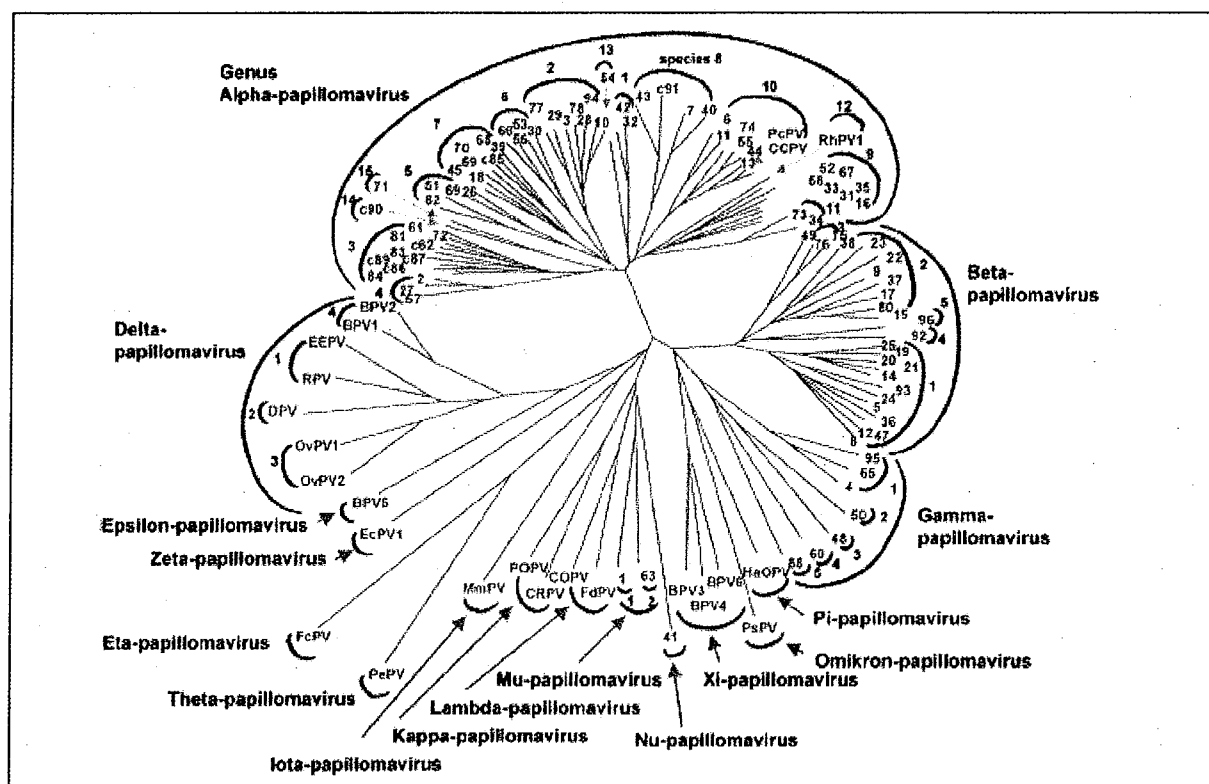


Fig. n° 2 : Arbre phylogénétique rassemblant 118 types de Papillomavirus,
d'après De Villiers *et al.*, 2004

Van Ranst *et al.* (1997) définissent un arbre phylogénétique corrélé avec les manifestations cliniques dues aux HPV. Ils distinguent ainsi une branche « cutanée » et une branche « muqueuse » elle-même divisée en HPV à bas et haut risque oncogène. Toutefois cette classification n'a pas été retenue par le comité international de taxonomie des virus.

Plus récemment (2004) De Villiers *et al.* ont proposé une autre classification qui sépare les PV en genres, espèces, types. Les genres sont définis par une homologie minimale de 60% de séquence nucléotidique, les espèces entre 60 et 70% d'homologie et les types entre 70 et 89%. Cette classification permet de dresser un arbre phylogénétique (Fig. n° 2) de tous les types de PV complètement connus. Ainsi De Villiers *et al.* définissent 16 genres, divisés ou non en espèces auxquelles un numéro est attribué. Pour chacune des espèces, un type-modèle est désigné, il s'agit du type que l'on connaît le mieux dans l'espèce.

Le genre faisant l'objet de ce mémoire est le genre des α -papillomavirus, il est divisé en 15 espèces. Parmi ces espèces, le tableau I reprend les types d'HPV qui nous intéresseront plus particulièrement c'est-à-dire les HPV muqueux, responsables des infections anogénitales chez l'homme et la femme.

Parmi ceux-ci de nombreuses études ont permis de déterminer quels types d'HPV possédaient un potentiel oncogène. La plupart de ces études concernent des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus. Des études équivalentes chez l'homme sont plus rares notamment en raison de la rareté de ces lésions. Toutefois force est de constater que les types d'HPV impliqués le plus souvent dans les cancers du col (HPV 16 et 18) sont également retrouvés le plus souvent dans les néoplasies intraépithéliales du pénis (PIN), de la marge anale et du canal anal (AIN) avec une fréquence croissante en fonction de la gravité de la lésions (Aynaud *et al.*, 1994). On peut donc penser que la classification des HPV à tropisme muqueux selon leur degré d'oncogénicité s'applique également à l'homme (Tableau I).

Tableau I : Classification épidémiologique des différents types d'HPV,
d'après de Villiers *et al.*, 2004 et Muñoz *et al.*, 2003

Oncogénicité	Types d'HPV	
	Risque élevé	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
	Risque faible	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
	Risque indéterminé	37, 57, 83

Chez la femme, les types 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 sont retrouvés dans 95% des carcinomes du col (Muñoz *et al.*, 2003).

2.2. Structure virale

2.2.1. Structure générale

Les papillomavirus sont des virus nus de petite taille (45 à 55 nm), leur capside présente une symétrie icosaédrique, elle est composée de 72 capsomères de nature exclusivement protéique. Chaque capsomère est composé d'un pentamère de protéines L1 (Fig. n° 3).

L'absence d'enveloppe confère à ces virus une relative résistance aux agents physiques et chimiques, ce qui implique une possibilité de transmission selon un mode indirect par contamination du milieu extérieur.

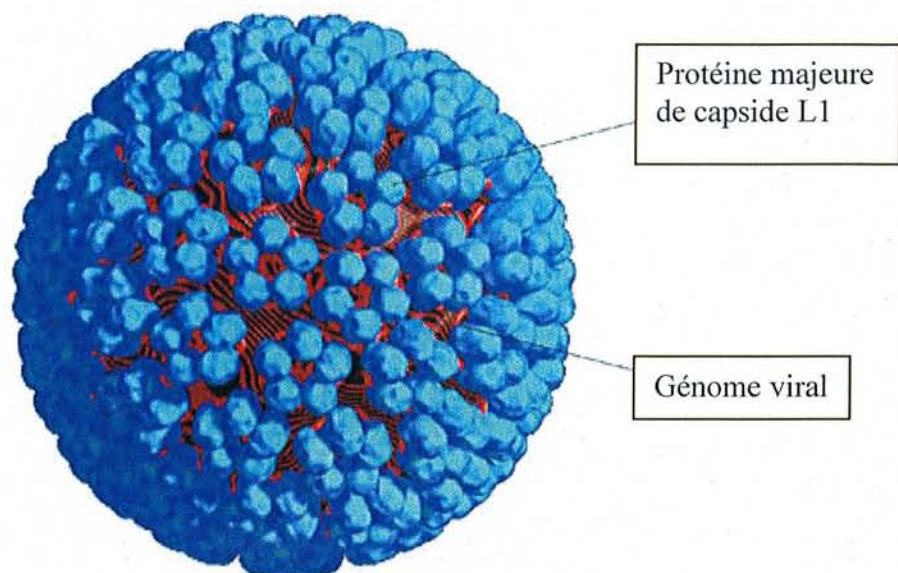


Fig. n° 3 : Structure tridimensionnelle du Papillomavirus humain, d'après Henderson and Frederick in <http://www.prn.org>, 22-09-04

2.2.2. Structure génomique

Le génome des HPV est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire circulaire de 8000 bases environ, super-enroulée, associée à des histones cellulaires. Un seul des deux brins est transcrit, il contient 8 phases ouvertes de lecture (POL ou ORF pour Open Reading Frame des anglo-saxons). Cette organisation est commune à tous les HPV.

2.2.2.1. Organisation génomique

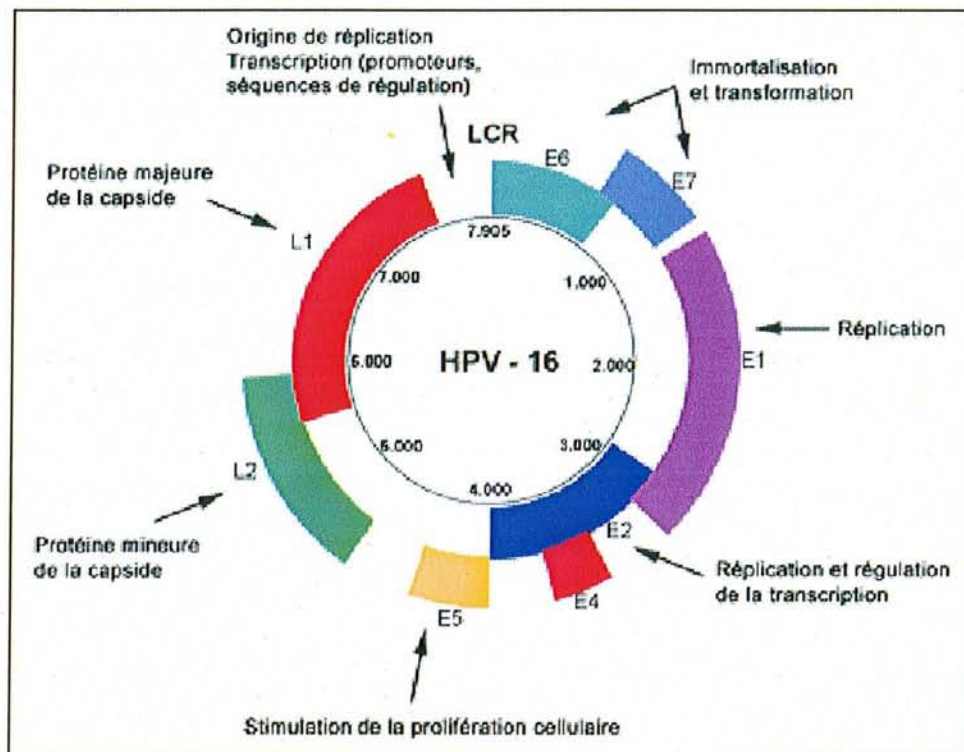


Fig. n° 4 : Représentation du génome d'HPV 16, d'après Charcosset and De Rougemont in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogenes.pdf,

22-09-04

On distingue (Fig. n° 4) :

- Des gènes précoces (*early*) : E1 à E7 qui sont nécessaires à la transcription et à la réplication virale.
- Des gènes tardifs (*late*) : L1 et L2 qui codent les protéines structurales formant la capside.
- Une région non codante, de régulation LCR (Long Control Region). Cette région du génome contient le site origine de la réplication, ainsi qu'un site activateur (enhancer) de la transcription des fonctions transformantes du virus (protéines E6 et E7). Des mutations dans cette région du génome peuvent conduire à une augmentation de l'activité enhancer, donc à une expression de E6 et E7 plus importante avec un risque de transformation cellulaire plus élevé (Tornesello *et al.*, 2000).

2.2.2.2. Rôle des protéines virales

a. La protéine E1

La protéine E1 est la plus longue codée par le génome des papillomavirus, c'est également la mieux conservée.

Cette protéine a une activité hélicasique, c'est-à-dire qu'en se fixant à l'ADN au niveau de l'origine de la réplication, elle va permettre de séparer les 2 brins d'ADN de manière à ce qu'un complexe d'initiation de la réplication puisse se mettre en place.

Cette protéine a une forte affinité non spécifique pour l'ADN, c'est donc son association avec E2 qui va lui permettre de se fixer préférentiellement au niveau de l'origine de la réplication.

b. La protéine E2

La fixation de la protéine E2 sur la région LCR permet d'activer la réplication du génome viral en interagissant notamment avec E1. Ainsi la protéine E2 va réprimer la transcription des gènes précoces du fait de l'encombrement stérique qu'elle représente.

c. La protéine E4

Selon Peh *et al.* (2002), cette protéine est présente en quantité importante dans les cellules basales des épithélia infectés par les HPV 11 et 16, où elle permettrait l'amplification du génome viral par des mécanismes non encore élucidés.

d. La protéine E5

Toujours selon Peh *et al.* (2002), cette protéine permettrait, avec les oncoprotéines E6 et E7, de faire rentrer la cellule hôte en phase S. Cette phase du cycle cellulaire conduirait à la synthèse des protéines nécessaires à l'amplification du génome viral.

e. Les protéines E6 et E7

Ces deux protéines jouent un rôle majeur dans la transformation cellulaire. En effet, elles entraînent la dégradation de deux protéines anti-oncogènes majeures : P53 et Rb (protéine du rétinoblastome). E6 et E7 sont retrouvées dans de nombreux cancers cutanéomuqueux.

f. La protéine L1

C'est la protéine majeure de la capside, elle s'assemble sous forme de capsomères dans le cytosol des cellules infectées par HPV. Sa capacité à s'autoassembler en l'absence d'autres protéines virales et sa forte immunogénicité en font un outil précieux pour le développement de vaccins. Les particules virales ainsi formées sont vides de tout matériel génétique viral, elles sont appelées VLP pour Virus-Like Particles.

g. La protéine L2

Il s'agit de la protéine mineure de la capside, elle porte les antigènes de type. Cette protéine permet le recrutement des capsomères formés de L1 ainsi que du génome viral associé à E2. Au final, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside.

2.3. Cycle viral

Le virus pénètre généralement au niveau de lésions ou de traumatismes générés par les rapports sexuels sur les épithélia génitaux. Le virus va d'abord infecter les cellules basales de l'épithélium au sein duquel il a pénétré (Fig. n° 5). Le cycle du virus peut ensuite évoluer selon différents modes, soit vers une infection productive avec excrétion virale, soit vers une infection latente ou vers une intégration du génome viral conduisant aux lésions malignes. Si les facteurs qui déterminent l'évolution du cycle sont encore inconnus, il est acquis que le cycle est étroitement lié à l'état de différenciation de l'épithélium.

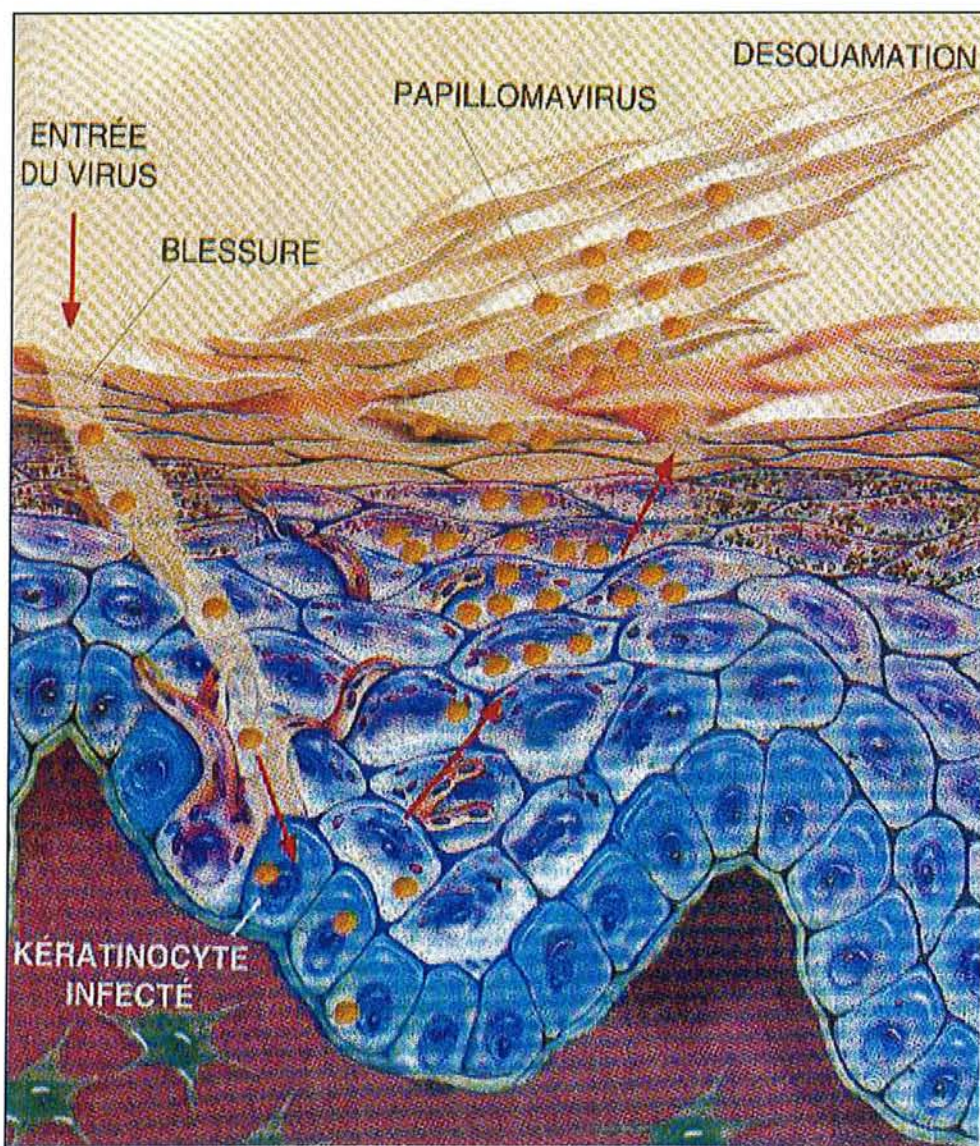


Fig. n° 5 : Cycle viral du papillomavirus,
d'après auteur inconnu, Pour la science (1999)

2.3.1. La transmission du virus

La transmission du virus se fait essentiellement par voie sexuelle. A la faveur des traumatismes générés par un rapport sexuel, le virus atteint les cellules basales de l'épithélium auxquelles il va adhérer.

Le virus HPV est un virus nu, il est donc résistant dans l'environnement, c'est pourquoi une suspicion de transmission indirecte a été avancée pour ce virus. Bien qu'il n'existe pas de données formelles dans le domaine, il est théoriquement possible qu'un individu soit contaminé par du linge souillé, des instruments chirurgicaux ou d'examen,... (Revuz, 1994). Une étude de Sonnex *et al.* (1999) a mis en évidence un portage manuel de virus HPV au niveau des mains de patients (hommes et femmes) présentant des verrues génitales. Par ailleurs, une étude menée par la même équipe a montré une contamination environnementale dans une clinique en Grande-Bretagne (Strauss *et al.*, 2002).

2.3.2. Adhésion à la cellule hôte

Une première étude réalisée par Evander *et al.* en 1997 avait mis en évidence l' α_6 -intégrine comme un candidat sérieux pour le rôle de récepteur cellulaire aux HPV en montrant sa capacité à fixer HPV 6. Dans l'organisme l' α_6 -intégrine s'assemble à une sous-unité β_1 ou β_4 . Mac Millan *et al.* démontrèrent en 1999 que seule la sous-unité α_6 était nécessaire pour fixer le papillomavirus humain. Ces résultats furent confirmés dans une étude publiée par Yoon *et al.* en 2001, dans laquelle ils ont montré que le degré de fixation de VLP de type 16 est directement corrélé à l'expression de la protéine α_6 .

Toutefois d'autres auteurs montrèrent que l' α_6 intégrine n'était pas le récepteur de tous les PV, comme l'HPV 33 pour lequel Giroglou *et al.* (2001) suggèrent l'intervention de récepteurs de type héparane sulfate. Les résultats de Shafiti-Keramat *et al.* vont dans ce sens, en montrant que l' α_6 -intégrine n'est pas le récepteur de HPV 11 et que les HPV se lient aux héparanes sulfates de la famille des syndécans 1 (Shafiti-Keramat *et al.*, 2003).

En résumé les HPV nécessitent deux types de récepteurs, un premier (les héparanes sulfates) permettant l'adsorption du virus, le second étant responsable de l'entrée du virus dans la cellule hôte (α_6 -intégrine pour HPV 6).

2.3.3. Cycle non productif

2.3.3.1. Etablissement

Cette première phase du cycle viral correspond à une multiplication limitée du génome viral faisant intervenir les gènes E1 et E2 de HPV. L'amplification a lieu quand la cellule hôte est en phase S, c'est-à-dire qu'elle réplique son propre ADN. L'HPV peut alors utiliser la machinerie cellulaire pour assurer la réplication de son propre matériel génétique.

2.3.3.2. Persistance

Cette phase correspond au maintien dans les cellules basales et parabasales de l'épithélium infecté d'un nombre constant de copies d'ADN viral par cellule au cours des divisions cellulaires. Il semble que là encore E1 et E2 jouent un rôle primordial, E1 en régulant le nombre de copies effectuées à chaque cycle cellulaire, E2 en assurant une répartition homogène du matériel génétique viral au cours de la division cellulaire.

2.3.4. Cycle productif

Les cellules filles infectées issues des divisions des cellules basales et parabasales continuent ensuite leur cycle cellulaire normal et quittent la membrane basale pour se différencier. Cette migration va permettre la mise en place de la phase productive du cycle du virus. Ainsi le génome viral subit une réplication intense pour augmenter le nombre de copies. Cependant, normalement, pendant la phase de différenciation, la réplication de l'ADN cellulaire est interrompue, les cellules sont en phase G₀. Or la réplication virale nécessite la machinerie cellulaire afin de réaliser sa propre réplication. Les HPV ont contourné ce problème grâce à leurs 2 protéines E6 et E7, ces dernières interagissent avec des protéines cellulaires majeures chargées de contrôler le cycle cellulaire, respectivement P53 et Rb. La protéine Rb est un inhibiteur d'un facteur de transcription E2F qui est responsable de la production de protéines requises pour la synthèse de nucléotides, c'est-à-dire pour la réplication. En se fixant à Rb, E7 lève l'inhibition et les protéines nécessaires à la réplication du génome viral peuvent être synthétisées. La protéine P53 possède de nombreuses fonctions à l'intérieur de la cellule, elle est notamment le garant de l'intégrité du génome humain, elle prévient l'instabilité génétique en induisant la transcription de gène induisant l'arrêt du cycle cellulaire ou la mort de la

cellule. De la même manière l'interaction E6-P53 va permettre au virus de contourner la régulation du cycle cellulaire (Griffiths and Mellon, 1999). Les mécanismes de ces interactions seront évoqués par ailleurs dans le chapitre concernant la pathogénicité du virus.

Dans les couches les plus superficielles de l'épithélium les protéines tardives (L1 et L2), nécessaires à la formation de la capside virale, vont être synthétisées. A ce niveau de l'épithélium, on observe l'effet cytopathogène (ECP) pathognomonique de l'infection à HPV (du moins pour les HPV non oncogènes) : le koilocyte (Fig. n° 6) est une cellule pavimenteuses qui présente une vacuole cytosolique avec des contours bien marqués mais irréguliers. On observe fréquemment une binucléation. Il est à noter que le virus ne provoque pas la lyse de la cellule, les particules virales seront libérées par desquamations des couches superficielles de l'épithélium.

Ce cycle productif concerne surtout les HPV non oncogènes, dont le génome reste à l'état épisomique dans le noyau de la cellule hôte.

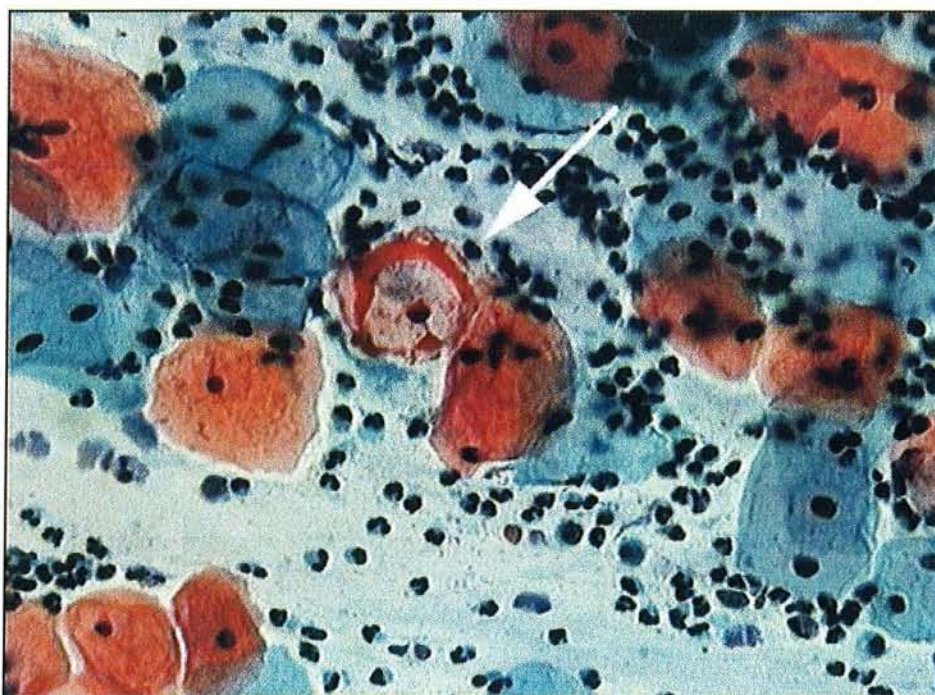


Fig. n° 6 : Effet cytopathogène du papillomavirus humain : le koilocyte (flèche),

d'après <http://www.ildi.asso.fr/gyneco.html>, 19-10-04

2.3.5. Intégration du génome viral et transformation de la cellule hôte

Dans un certain nombre de cas, notamment quand le patient est infecté par certains types d'HPV qualifiés d'oncogènes, le génome de l'HPV va s'intégrer à celui du patient. Cet événement entraîne une rupture de l'ORF E2 qui permet de réprimer la transcription des protéines E6 et E7 responsables de l'oncogénicité.

Toutefois la prévalence de l'infection à HPV est très élevée dans la population générale et toutes les personnes infectées ne développeront pas de carcinomes. L'évolution vers la tumeur fait intervenir de nombreux co-facteurs et doit tenir compte des défenses immunitaires de l'hôte.

2.4. Les méthodes de détection et de typage des HPV

L'identification des différents types d'HPV fait appel aux techniques de biologie moléculaire. Le test idéal permettrait de détecter plusieurs types d'HPV et de les identifier individuellement, il donnerait également les différents niveaux d'expression de chaque type identifié (Iftner and Villa, 2003). Par ailleurs, ce test devra être facile à réaliser, hautement reproductible, spécifique et sensible pour un coût raisonnable. Examinons maintenant quels sont les outils dont nous disposons à l'heure actuelle pour rechercher les HPV au sein des muqueuses génitales.

2.4.1. Hybrid Capture 2^{ème} génération (HC2)

L'HC2 est basée sur l'hybridation de sondes d'ARN (Acide RiboNucléique) complémentaires de l'ADN de 13 HPV de types oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Il existe un autre ensemble de sondes qui sont complémentaires de 5 HPV à faible risque oncogène (6, 11, 42, 43, 44).

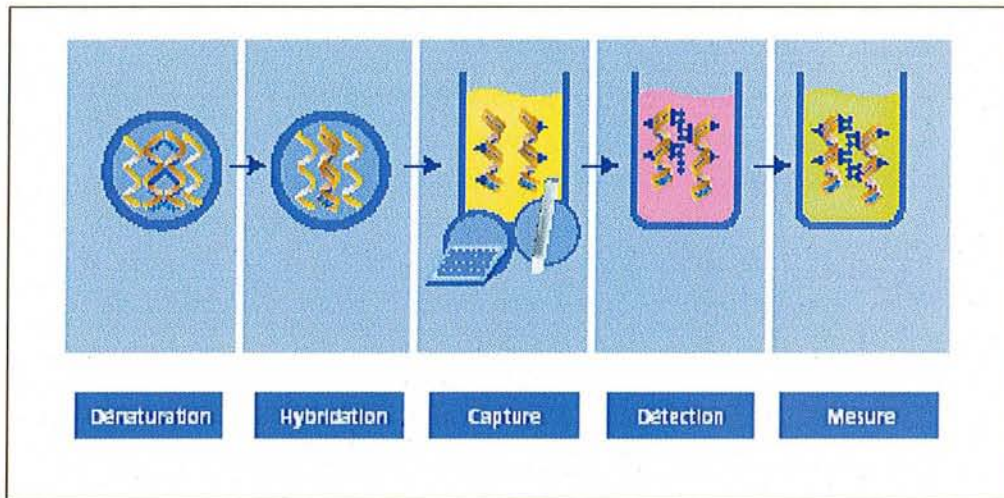


Fig. n° 7 : Schéma illustrant les différentes étapes de la technique HC2,
d'après <http://www.digene.com>, 12-06-04

La technique HC2 comporte 5 étapes (Fig. n° 7) :

- L'ADN HPV présent dans l'échantillon biologique étant double brin, il doit donc tout d'abord être dénaturé, afin de séparer les deux brins.
- On ajoute ensuite les sondes d'ARN qui vont s'associer aux séquences d'ADN viral complémentaires, cette étape constitue l'hybridation.
- L'étape de capture correspond à la fixation des hybrides ADN-ARN formés à l'étape précédente à des anticorps spécifiques du duplex ADN/ARN et marqués à la phosphatase alcaline.
- Après avoir éliminé l'excès d'anticorps et les sondes non hybridées, une réaction de chimioluminescence permet de révéler la présence des hybrides.
- Cette luminescence est ensuite mesurée. L'intensité de la lumière émise est proportionnelle à la quantité d'ADN viral présent dans l'échantillon.

Souvent seul le mélange de sondes concernant les HPV à haut risque est ajouté, ce qui permet de réduire le coût et le temps nécessaire pour le typage (Iftner and Villa, 2003).

Depuis février 2004, ce test est remboursé sur prescription médicale avec l'indication du triage des ASCUS (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance) chez la femme. Les ASCUS sont des frottis dont l'analyse anatomopathologique ne permet pas de dire si le frottis révèle une néoplasie, lésion précurseur du cancer du col. Le fait de pratiquer le typage

permet alors de savoir si des HPV à haut risque oncogène sont impliqués dans la lésion ce qui modifiera la prise en charge avec une surveillance renforcée.

Cette méthode permet de savoir si une personne est infectée par des HPV à haut risque oncogène, à faible risque oncogène ou si elle n'est pas infectée.

2.4.2. Polymerase Chain Reaction (PCR)

La PCR est une technique d'amplification de l'ADN viral à partir d'amorce d'ADN appelée *primer*. Dans le cas des HPV, le *primer* permet l'amplification d'une région hautement conservée du gène L1. La PCR utilise la propriété d'une enzyme, la Taq polymérase, qui permet la réplication de l'ADN et qui peut être utilisée à haute température. L'intérêt majeur de cette technique est sa grande sensibilité : à partir d'une seule molécule d'ADN on peut multiplier cet ADN jusqu'à en obtenir une quantité suffisante pouvant être détectée.

La sensibilité et la spécificité de la PCR peuvent varier principalement selon les *primers* choisis, selon la taille du produit d'amplification obtenu (appelé amplicon ou amplimère), selon la polymérase employée. On peut réaliser des PCR en utilisant des *primers* dans L1, dans E1 ou dans E6/E7. On peut distinguer trois types de PCR réalisées dans L1, elles diffèrent par la taille de l'amplicon obtenu. L'utilisation du *primer* MY09/11 conduit aux amplicons les plus longs (450bp), le *primer* GP5/GP6 permet d'obtenir un amplicon de 150bp. Ces deux *primers* permettent de distinguer environ 40 types d'HPV différents. Un *primer* plus récent, SPF1/2 (Short PCR Fragment) a été développé et permet d'obtenir des amplicons de plus petite taille (65bp). En fait, obtenir un amplicon de grande taille est difficile car le risque d'erreurs pendant la polymérisation augmente avec la taille, toutefois ces fragments de grande taille seront plus faciles à identifier et à différencier. En revanche il est plus facile d'obtenir des amplicons de petite taille, la différenciation des types sera cependant moins aisée. Schématiquement, réduire la taille de l'amplicon permet d'augmenter la sensibilité de la PCR mais diminue en revanche la spécificité du typage. Un compromis doit donc être trouvé entre sensibilité et spécificité.

Il est également possible d'amplifier des séquences des gènes E6 ou E7 ou de la région de contrôle qui sont variables selon le type HPV. Dans ce cas, l'utilisation d'un *primer* permettra de détecter la présence d'un seul type d'HPV à moins d'utiliser un mélange de *primers* (Chan *et al.*, 1994 ; Levi *et al.*, 1998). Les PCR dans E1 sont très peu utilisées, en effet les amplicons obtenus sont de grande taille (850bp).

L'analyse des amplicons, peut ensuite être effectuée selon différents modes. Ainsi après migration sur gel d'électrophorèse, les amplicons peuvent être révélés par exposition aux rayons UV après réaction avec un réactif spécifique (bromure d'éthidium par exemple, agent s'intercalant entre les brins d'ADN) (Iftner and Villa, 2003).

Le *dot-blot* consiste à déposer et à fixer les produits de PCR sur une membrane synthétique. Le typage est réalisé par l'ajout de sondes spécifiques d'HPV marquées par un isotope ou par la biotine.

Le *line-blot* ou *pcr-reverse hybridization line probe assay* ou encore *reverse line blotting* consiste à réaliser une PCR en utilisant des *primers* marqués à la biotine. Par ailleurs des sondes non marquées spécifiques de différents types d'HPV sont fixées sur une bandelette. Une hybridation est réalisée entre les amplicons et les sondes fixés sur la bandelette, avec révélation par de la streptavidine couplée à une peroxydase (POD) ou à une phosphatase alcaline (PAL).

La digestion enzymatique par une ou plusieurs enzymes de restriction permet d'obtenir des fragments de tailles différentes, visualisés par migration sur un gel d'électrophorèse. L'étude par RLFP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) nécessite une PCR donnant des amplicons de taille suffisante (>600bp). Nous pouvons citer des PCR dans L1 avec MY09/11 ou dans E6/E7.

La technique SSCP (*Single Strand Chain Polymorphism*) est en général utilisée pour la recherche de mutations inconnues, elle est basée sur l'analyse électrophorétique des produits de PCR sous forme de fragments simple brin. Après migration sur un gel d'électrophorèse des brins dénaturés, il se formera des profils de bande particuliers. Cette technique est concurrencée par la chromatographie liquide haute-performance dénaturante qui, couplée à la PCR permet de différencier de nombreux types d'HPV en cas de coinfection par exemple, à ce jour cette technique a seulement été testée sur des échantillons de cancer du col (Li *et al.*, 2003).

2.4.3. Hybridation *in situ*

Il est également possible d'identifier la présence d'HPV directement sur un frottis ou une coupe histologique. Après dénaturation de l'ADN une sonde marquée (chimiquement ou radioactivement) est utilisée pour révéler la présence d'HPV.

Cette technique est peu utilisée d'une manière générale et chez l'homme en particulier. Elle souffre notamment d'une faible sensibilité et elle est moins facile à mettre en œuvre que l'HC2 ou la PCR.

CHAPITRE II

Epidémiologie et formes cliniques des infections à HPV chez l'homme

Comme nous l'avons déjà souligné, les papillomavirus peuvent atteindre tous les épithélia malpighiens. Au niveau cutané, les papillomavirus sont responsables des verrues et vont intéresser principalement l'épiderme des mains et des pieds. Ces lésions cutanées sont généralement bénignes. Parmi ces formes cutanées de l'infection, il existe une affection cutanée familiale connue sous le nom d'épidermadysplasie verruciforme, débutant dans l'enfance, elle est caractérisée par l'existence de multiples verrues planes couvrant le dos des mains, parfois aussi le visage et le thorax. Ces verrues, persistantes, peuvent évoluer en carcinomes.

Les papillomavirus peuvent également infecter les épithélia muqueux. On va ainsi retrouver les HPV au niveau oropharyngé. Les infections néonatales à HPV concernent essentiellement l'oropharynx. Les praticiens pratiquant l'utilisation du laser pour traiter les lésions à HPV et respirant les vapeurs produites au cours de la destruction des lésions sans protection peuvent développer des papillomatoses oropharyngées

Enfin on retrouve les HPV au niveau des épithélia muqueux anogénitaux. Comme pour les autres localisations, la gravité des lésions que les HPV entraînent au niveau anogénital sont variables et ce, que l'infection concerne l'homme ou la femme. Chez la femme les organes génitaux externes peuvent être atteints ainsi que le vagin et le col de l'utérus ; l'anus et le canal anal sont également intéressés par l'infection. Dans le présent mémoire nous nous attacherons surtout à décrire l'infection à papillomavirus chez l'homme. Ainsi, dans ce chapitre nous décrirons les principales lésions dues aux HPV au niveau anogénitales chez l'homme.

I. Localisations génitales

1.1. Les condylomes

C'est ainsi que l'on désigne les verrues génitales, ils sont le plus souvent dus à des HPV non oncogènes mais on peut retrouver dans la même lésion des associations de types d'HPV oncogènes et non oncogènes. On distingue 3 types de condylomes selon leur morphologie : les condylomes acuminés, les condylomes papuleux et les condylomes plans.

1.1.1. Condylomes acuminés

1.1.1.1. Epidémiologie

Dans une étude publiée en 2002, Lukasiewicz *et al.* estiment à 107 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants l'incidence de cette pathologie. Le nombre de consultations annuelles (dont 58 % concernent des sujets masculins) pour des condylomes acuminés externes s'élèvent à 100 000 pour les dermatologues français et 15 000 pour les médecins généralistes (Lukasiewicz *et al.*, 2002).

1.1.1.2. Clinique

Ce sont les lésions les plus anciennement connues car les plus visibles, ce ne sont toutefois pas les plus fréquentes. Ils correspondent à ce que l'on nomme classiquement « crêtes de coq », se présentent sous forme de masses charnues à la surface hérissée de petites verrucosités, plus ou moins kératosiques (Fig. n° 8). Le nombre des lésions varie de une à une dizaine et leur taille de 0,2 à 1 cm.

Toujours dans l'étude de Lukasiewicz *et al.*, les auteurs retrouvent des condylomes acuminés externes chez l'homme essentiellement dans la région périanale (49% des cas), sur le prépuce et le gland (respectivement 28 et 26% des cas). En ce qui concerne les condylomes internes, les localisations étaient ano-rectales (88%) ou urétrales (12%).



Fig. n° 8 : Condylomes acuminés du pénis, d'après <http://dermis.multimedica.de>, 14-12-04

1.1.2. Condylomes papuleux

Ils sont souvent associés aux précédents. Ils forment des papules de couleur rosée ou de peau normale, à la surface lisse ou kératosique, isolées ou groupées. Ces lésions peuvent facilement se caractériser après application d'acide acétique à 5% : la surface des papules blanchit alors après quelques minutes et permet d'apprécier les ponctuations vasculaires caractéristiques des lésions à HPV.

1.1.3. Condylomes plans ou macules

Ils sont associés aux lésions précédentes ou isolés. Ils se présentent sous la forme de macules rosées ou rouges, parfois invisibles à l'œil nu et nécessitant alors l'application d'une solution d'acide acétique à 5%. Après quelques minutes, on pourra observer l'aspect blanc et bien délimité des lésions, ainsi que la présence des ponctuations vasculaires. L'absence de ces éléments typiques devra faire rechercher une lésion dysplasique grâce à une biopsie.

1.1.4. Condylome géant ou tumeur de Buschke-Löwenstein (tumeur de BL)

Elle se retrouve surtout entre 40 et 60 ans. Elle est le plus souvent précédée par des lésions condylomateuses balano-préputiales récidivantes ou résistantes aux traitements. Il s'agit d'une lésion unique de très grande taille avec une croissance à la fois exo- et endophytique (Fig n° 9), ce qui engendre la destruction des structures dermiques sous-jacentes. Au niveau virologique ils sont associés aux HPV de type 6 et 11, c'est-à-dire à des HPV à faible risque oncogènes. Histologiquement, l'aspect anatomopathologique est le même que pour une verrue génitale classique (Gross and Pfister, 2003).

Leur classification parmi les condylomes ne rend pas ces lésions bénignes pour autant, en effet elles sont souvent très résistantes aux traitements. De plus des cellules atypiques peuvent être retrouvées et une évolution vers un carcinome invasif est possible (Gross and Pfister, 2003).

En fait, la tumeur de BL est une entité clinique qui, au niveau histologique, ne présente pas de signe de transformation maligne mais qui peut évoluer vers cet état. Pour ces raisons, cette tumeur est considérée comme « border-line » (Buffet *et al.*, 2002).



Fig. n° 9 : Tumeur de BL, d'après <http://www.dermatlas.org/derm/>, 25-11-04

1.1.5. Morbidité induite par les condylomes

La plupart des verrues génitales sont complètement asymptomatiques. Les symptômes physiques dont se plaignent les patients sont des brûlures, des démangeaisons, des écoulements, particulièrement quand les verrues sont localisées dans l'urètre ou dans le canal anal (Gross and Pfister, 2003).

Ces symptômes plutôt bénins contrastent avec une morbidité psychologique importante, ainsi les patients souffrant de condylomes présentent des sentiments d'anxiété, de culpabilité, de perte d'estime de soi, de colère.

La fréquence des récurrences, la méconnaissance de l'histoire naturelle de la maladie (délai d'incubation, mode de contamination), le problème de l'évolution des lésions vers le cancer sont autant d'éléments qui alimentent les craintes du patient et de sa/ses/son partenaire(s).

C'est pourquoi la survenue de condylomes au sein d'un couple peut conduire à des perturbations majeures de l'activité sexuelle (Bouscarat *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2000).

1.2. Les néoplasies intraépithéliales du pénis (PIN)

Les PIN associées aux HPV sont le plus souvent des lésions discrètes sur le plan anatomique mais qui présentent sur le plan histologique des dysplasies de bas, moyen ou haut grade (PIN grade 1-3). D'un point de vue clinique, Gross et Pfister (2003) distinguent les PIN du sujet jeune (25-40 ans) et celles du sujet âgé (supérieur à 40 ans). La différence entre PIN du sujet jeune et du sujet plus âgé ne peut se faire que sur des critères cliniques, à l'inverse on ne peut apprécier le degré de dysplasie (1-3) que sur des critères histologiques.

Il existe deux types de PIN, différenciées et indifférenciées. Parmi les PIN différenciées, on retrouve le lichen scléreux et la maladie de Paget génitale qui ne présentent pas d'étiologie virale et le sarcome de Kaposi dont l'étiologie virale ne fait pas intervenir l'HPV. Les secondes nous intéressent plus particulièrement car elles sont souvent associées à la présence d'HPV (Aynaud O and Bergeron C, 2004). Parmi ces PIN indifférenciées, on trouve les lésions érythroplasiques, pigmentées et leucoplasiques. Ces lésions sont très souvent de haut grade, c'est-à-dire qu'elles intéressent toute la hauteur de l'épithélium au niveau histologique.

1.2.1. Epidémiologie

L'âge moyen de la survenue des PIN est entre 30 et 40 ans. Les PIN indifférenciées sont dans la majorité des cas associées à des HPV oncogènes comme chez la femme pour les CIN, on retrouve ainsi les types 16, 18 et 33. L'effet cytopathogène caractéristique de l'infection à HPV, la koïlocytose, est présent de manière inversement proportionnelle à la gravité de la lésion néoplasique.

L'influence des HPV dans la survenue de ces lésions est établie par un certain nombre d'études épidémiologiques. Cupp *et al.* en 1995 ont observé la présence d'HPV dans 92 % des carcinomes *in situ* et 92 % des PIN contre 9 % chez les témoins. Aynaud *et al.*, en 1994, a retrouvé l'ADN d'HPV dans 84 % des PIN I, 94,5 % des PIN II et 100 % des carcinomes *in situ*.

1.2.2. Localisation

Selon une étude publiée par Aynaud *et al.* en 1994, la majorité de ces lésions siège au niveau du prépuce (57%), les autres localisations sont le gland, le méat urinaire et le fourreau de la verge (respectivement 11%, 17% et 15%). Dans une majorité des cas (61%) il s'agissait de lésions multiples avec une moyenne de 4 lésions.

1.2.3. Les PIN du sujet jeune

Ces lésions sont très variables sur le plan clinique : macules ou papules pigmentées ou érythémateuses, lésions leucoplasiques ou encore maculopapuleuses. Les différents types de lésions peuvent coexister, leur couleur peut varier : brun, rouge, violet, gris-noir ou blanc. Les vaisseaux sanguins peuvent être facilement localisés au niveau des lésions érythémateuses, mais il est beaucoup plus difficile de les distinguer au niveau des autres lésions. On note presque systématiquement plusieurs lésions qui croissent jusqu'à confluer (Gross and Pfister, 2003).

Une entité clinique plus précise est décrite chez le sujet jeune, il s'agit de la forme papuleuse d'une PIN de grade 3 et qui est connue sous le nom de papulose bowénoïde (Fig. n° 10). Comme les autres PIN du sujet jeune, la papulose bowénoïde se caractérise par des lésions multifocales, elle touche l'homme de 30 à 45 ans, en moyenne 35 ans (Porter *et al.*, 2002).

Les lésions intéressent le fourreau et le prépuce et se présentent sous la forme de papule brun-bistre (Aynaud and Bergeron, 2004).



Fig. n° 10 : Papulose bowénoïde du gland et du prépuce, d'après Porter *et al.*, 2002

1.2.4. Les PIN du sujet âgé

Elles se présentent sous la forme de petites plaques érythémateuses plus ou moins papuleuses, parfois blanches, avec une surface lisse ou verruqueuse. Les bordures de lésion sont bien délimitées. Ces lésions sont le plus souvent uniques et s'étendent de manière centrifuge à la différence des lésions multiples et multifocales du sujet jeune. La PIN du sujet âgé peut atteindre la région périanale, le périnée et même les plis inguinaux (Gross and Pfister, 2003).

1.2.4.1. L'Erythroplasie de Queyrat

Elle correspond à une macule de couleur rouge, luisante, vernissée, indolore ou peu sensible. Les bords de la lésion ne présentent aucun relief mais sont très marqués par le changement de couleur avec la peau normale (Fig. n° 11). Cette lésion est souvent unifocale et ne présente pas de caractère inflammatoire ni de prurit associé. Le test à l'acide acétique à 5% révèle un aspect blanc plus ou moins prononcé de la lésion avec des bords bien marqués. Les vaisseaux sanguins présentent un aspect sinusoïde qui peut aller jusqu'à un aspect cérébelleux (Aynaud and Bergeron 2004).



Fig. n° 11 : Erythroplasie de Queyrat au niveau du gland, associée à un lichen scléreux du prépuce, d'après Porter *et al.*, 2002

1.2.4.2. La Maladie de Bowen

Cette maladie touche préférentiellement des sujets après 40-45 ans et semble plus fréquente chez la femme. La lésion loge souvent dans le sillon balano-préputial où elle prend la forme d'une macule érythro-leucoplasique non érosive, non prurigineuse (Fig. n° 12). L'apparition d'un caractère verruqueux, l'ulcération sont des marqueurs de l'évolution de la lésion vers le carcinome invasif (Aynaud and Bergeron, 2004).



Fig. n° 12 : Maladie de Bowen du gland et du prépuce, d'après <http://www.uvp5.univ-paris5.fr>, 20-11-04

1.3. Les cancers invasifs du pénis

1.3.1. Epidémiologie

Le cancer pénien est une maladie rare en Europe et aux Etats-Unis avec une incidence annuelle comprise entre 0,3 et 1,5 cas pour 100 000 habitants. Les cancers du pénis représentent seulement 0,3 à 0,5 % de toutes les affections malignes de la population masculine aux Etats-Unis, et ils sont responsables de 1 à 2 % des morts par cancer chez les hommes. En revanche, dans les pays en voie de développement d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie, l'incidence est beaucoup plus élevée, jusqu'à 10 à 22 % de tous les cancers masculins (Gross and Pfister, 2003).

En France, une étude publiée par Aynaud *et al.* en 2000 a permis d'apporter des informations intéressantes concernant une pathologie peu étudiée dans notre pays. On apprend ainsi que l'âge moyen des patients souffrant de lésions carcinomateuses du pénis se situe à 68 ans contre 62 ans pour les lésions vulvaires et 56 ans pour le vagin. Sur les 112 biopsies réalisées au niveau du pénis pour des lésions suspectées malignes, 10% d'entre elles étaient des carcinomes invasifs. On peut d'ores et déjà noter que chez la femme, la fréquence des carcinomes vulvaires et vaginaux pour des échantillons sensiblement comparables à celui des biopsies péniennes (respectivement 160 et 151 cas) était plus élevé (24 et 26%) que chez l'homme. Cette étude permet de montrer également que la fréquence des carcinomes invasifs augmente avec l'âge, le risque apparaissant à partir de soixante ans.

Les facteurs de risque identifiés pour le cancer du pénis sont un phimosis, une inflammation chronique, le traitement par psoralène et ultraviolet A, le tabac, les antécédents de condylomes, l'infection à HPV (Syed *et al.*, 2003 ; Pow-sang *et al.*, 2002). Au contraire, il semble que la circoncision ait un effet protecteur sur l'apparition des cancers du pénis quand elle est pratiquée dans la période néonatale (Syed *et al.*, 2003 ; Pow-sang *et al.*, 2002).

1.3.2. Clinique

L'aspect clinique des cancers péniens est très variable. On observe généralement une lésion unique qui peut être indurée, érythémateuse, ulcérée ou au contraire avec un aspect hyperkératosique et une surface verruqueuse. Les symptômes les plus précoces sont constitués par des démangeaisons ou brûlures sous la peau et une ulcération.

Toute lésion solitaire et persistante au niveau du pénis doit alerter le patient et le clinicien, particulièrement si cette lésion présente une histoire ancienne (résistance aux traitements...), si le patient est âgé (>60 ans) ou s'il présente des antécédents de condylomes.

De telles lésions seront excisées avant d'être analysées d'un point de vue histologique afin d'écarter tout risque de carcinome. Dans la majorité des cas (95 %), ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes kératinisants. Le reste des cancers (non kératinisants) sont, par ordre décroissant de fréquence, des sarcomes, des mélanomes, des carcinomes basocellulaires (Algaba *et al.*, 2002 ; Pow-Sang *et al.*, 2002).

Les tumeurs pénienues se localisent, par ordre décroissant de fréquence, au niveau du gland (48 %), du prépuce (21 %), du gland et du prépuce (9 %), coronal sulcus (6 %), fourreau (<2 %) (Algaba *et al.*, 2002). Des adénopathies inguinales sont souvent présentes (58 % des cas) (Pow-Sang *et al.*, 2002).

Il existe deux systèmes de classification des cancers du pénis : la classification de Jackson est la plus ancienne (1968), elle tient compte du degré d'extension de la tumeur et de la présence de métastases ganglionnaires et la classification TNM (Tumor Node Metastasis) qui prend en compte la tumeur, les métastases ganglionnaires et les autres métastases (Tableau II et III) (Pow-sang *et al.*, 2002).

Tableau II : Classification de Jackson des carcinomes du pénis, d'après Pow-Sang *et al.*, 2002

Grade	Définition
I	Tumeur limitée au gland et au prépuce
II	Tumeur invasive du fourreau ou du corps de la verge
II	Métastases ganglionnaires inguinales opérables
IV	Tumeur envahissant les structures adjacentes, métastases ganglionnaires inguinales inopérables

Tableau III : Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer,
d'après Pow-Sang *et al.*, 2002

Grade	Définition
Tumeur (T)	
TX	La présence d'une tumeur primaire ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur infiltrant le tissu conjonctif sous-épithélial
T2	Tumeur infiltrant le corps spongieux ou caverneux
T3	Tumeur infiltrant l'urètre ou la prostate
T4	Tumeur envahissant les autres structures adjacentes
Ganglion (node-N)	
NX	La présence de ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évaluée
N0	Pas de métastases dans les ganglions lymphatique régionaux
N1	Métastases dans un seul ganglion inguinal superficiel
N2	Métastases dans plusieurs ganglions inguinaux superficiels
N3	Métastases dans un ganglion inguinal profond ou dans des ganglions pelviens
Métastase (M)	
MX	La présence de métastases distantes ne peut pas être évaluée
M0	Pas de preuve de métastases distantes
M1	Présence de métastases distantes

II. Localisation anale et périanale

2.1. Condylome

2.1.1. Epidémiologie

Dans une étude réalisée en France en 2002, sur 43 patients de sexe masculin ayant consulté un médecin généraliste pour des condylomes acuminés externes, 50 % présentaient des condylomes acuminés externes dans la région périanale. Parmi ces 43 patients, 30 % étaient homosexuels et un certain nombre d'entre eux (inconnu) était infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les auteurs n'ont pas cherché à établir de relation entre l'homosexualité ou la séropositivité VIH et la présence de condylomes (Lukasiewicz *et al.*, 2002).

2.1.2. Clinique

Les condylomes anaux se présentent comme les condylomes intéressant la région génitale masculine. Ils peuvent donc être des condylomes acuminés typiques (Fig. n° 13) ou prendre plus rarement la forme de macules ou de papules.



Fig. n° 13 : Condylomes périnaux, d'après <http://www.dermatlas.org/derm/>, 25-11-04

2.2. Néoplasie intraépithéliale de l'anus (AIN)

2.2.1. Epidémiologie

Chez les patients VIH-positifs, le risque de développer une lésion intraépithéliale anale de haut grade chez une femme est très inférieur par rapport à un homme (Martin and Bower, 2001). Par ailleurs si on compare une population d'hommes homosexuels VIH-positifs et VIH-négatifs à une population d'hétérosexuels VIH-négatifs, on constate une prévalence d'AIN de 30 % chez les homosexuels VIH-positifs, de 5 % chez les homosexuels VIH-négatifs et une prévalence nulle chez les hétérosexuels VIH-négatifs (Martin and Bower, 2001).

Ces résultats reflètent deux points importants de l'épidémiologie des AIN, tout d'abord l'impression que les AIN sont sexuellement transmises, ensuite les relations avec l'infection par le VIH.

Concernant le caractère sexuellement transmis, ce n'est pas la néoplasie qui est sexuellement transmise, comme cela a pu être écrit (Gerval *et al.*, 2003), mais le virus HPV qui est retrouvé dans des proportions assez variables au sein des AIN mais qui semble lié au développement de ces lésions. Ainsi les personnes atteintes par le VIH seraient plus sensibles à l'infection à HPV, ce qui entraînerait un risque plus élevé de développer des AIN.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour déterminer si une néoplasie intraépithéliale anale de haut grade évoluait vers un cancer invasif, certaines observations permettent de penser que c'est le cas (Palefsky, 1998). De plus, il existe un grand nombre de similitudes entre les cancers anorectaux et les cancers du col de l'utérus pour lesquels l'évolution cancéreuse à partir de néoplasie est bien démontrée (Palefsky, 1998).

2.3.2. Clinique

Les AIN sont généralement asymptomatiques bien que certains patients se plaignent occasionnellement de douleurs, prurit, saignement ou de ténésmes. En fait on peut détecter des lésions de haut grade alors que la muqueuse anale présente un aspect tout à fait normal (Martin and Bower, 2001).

Ces lésions siègent le plus souvent dans le canal anal au niveau d'une zone de transition qui se trouve à 2 cm de l'anus. Cette zone de transition fait la jonction entre l'épithélium

pavimenteux kératinisé de l'anus et l'épithélium cylindrique du rectum (Zbar *et al.*, 2002 ; Martin and Bower, 2001).

Les AIN peuvent être décelés en utilisant le test à l'acide acétique à 5 %. Les lésions prennent un aspect blanchâtre quelques minutes après application de l'acide et on observe des ponctuations vasculaires en mosaïque. Plus le blanchiment des lésions est important, plus elles sont d'un grade important, de même l'aspect coalescent des ponctuations vasculaires doit faire suspecter des lésions de haut grade. Toutefois, seule l'histologie permet de définir précisément le degré des néoplasies observées.

2.3. Les cancers anorectaux

2.3.1. Epidémiologie

Dans la population générale, les cancers anaux sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Avant l'épidémie de VIH les cancers anaux chez la femme survenaient 4 fois plus souvent que chez l'homme (Palefsky, 1998).

L'incidence des cancers anaux chez les hommes homosexuels est estimée à 35 pour 100 000, ce chiffre est du même ordre que l'incidence du cancer du col chez la femme avant l'utilisation en routine du dépistage des néoplasies par frottis cervicovaginal (Palefsky, 1998 ; Martin and Bower, 2001).

Les facteurs de risque de développer le cancer du canal anal sont (Ortholan *et al.*, 2003) :

- Chez les hommes : séropositivité pour le VIH, infection par le HPV (quel que soit le site), homosexualité masculine avec rapports sexuels anaux réceptifs non protégés, nombre de partenaires supérieur à 10.
- Chez les femmes : séropositivité pour le VIH, infection par le HPV (quel que soit le site), néoplasie cervicale, nombre de partenaires supérieur à 10, premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans, rapport sexuel anaux, partenaire ayant eu lui-même plus de 3 partenaires sexuels.

Cependant des études récentes ont montré que l'infection anale à HPV semble dépendre essentiellement du taux de lymphocytes chez les patients séropositifs plutôt que des rapports sexuels anaux réceptifs (Drobacheff *et al.*, 2003 ; Piketty *et al.*, 2003). A ce titre les auteurs recommandent de mettre en place un dépistage équivalent à celui déjà existant pour détecter

les cancers du col utérin. Ce dépistage s'adresserait aux populations séropositives quelque soit leur sexe et leurs habitudes sexuelles.

Depuis l'avènement de « la thérapie antirétrovirale hautement active » (HAART), on a constaté une diminution des infections opportunistes et les affections malignes liées au sida (Chin-Hong and Palefsky, 2002). Cependant, l'utilisation de HAART n'a pas permis de réduire l'incidence des cancers anaux. En fait, on craint maintenant que l'incidence des cancers anaux augmente. En effet, avant l'utilisation de l'HAART les malades mouraient d'autres infections liées au VIH et ne restaient pas en vie assez longtemps pour développer des cancers anaux (Chin-Hong and Palefsky, 2002).

2.3.2. Clinique

Les tumeurs anales se présentent comme une masse associée à des saignements et des douleurs même des lésions de petite taille peuvent provoquer cette symptomatologie. Malheureusement, ces symptômes sont également évocateurs d'hémorroïdes ce qui peut retarder le diagnostic. Les cancers anaux non traités peuvent s'étendre aux tissus adjacents, comme les sphincters anaux, la prostate. Les ténésmes peuvent être un signe d'atteinte des muscles sphinctériens. Les ganglions lymphatiques peuvent également être touchés, les cancers de la marge anale vont toucher exclusivement les ganglions inguinaux, ceux du canal anal, les ganglions péri-rectaux et iliaques (Gervaz *et al.*, 2003).

Les cancers anaux sont localisés pour 85 % des cas dans le canal anal (3,5 cm de long), les 15 % restants siégeant au niveau de la marge anale (Gervaz *et al.*, 2003).

CHAPITRE III

Physiopathologie de l'infection à HPV

Les HPV peuvent donc présenter un pouvoir pathogène fort différent selon le type en cause et selon le sexe du sujet infecté. Afin de comprendre cette variabilité, nous examinerons dans un premier temps les relations qui existent entre l'infection à HPV et le développement d'un cancer pénien chez l'homme. Dans un second temps, nous nous intéresserons à la physiopathologie de l'infection à HPV en expliquant les mécanismes de défense mis en jeu pour combattre l'infection à HPV.

I. Relation entre infection à HPV et cancers anogénitaux

Nous avons déjà cité un certain nombre d'études qui montraient une forte corrélation entre le degré d'une PIN et la présence d'ADN HPV au sein de cette lésion (Aynaud *et al.*, 1994 ; Cupp *et al.*, 1995), on pourrait donc s'attendre à ce qu'on retrouve systématiquement le virus au niveau des cancers pénien, en fait ce n'est pas le cas. Le tableau II reprend les résultats obtenus dans la recherche d'HPV au sein de tumeurs péniennes dans plusieurs publications, on constate un taux plus faible d'implication que dans les cancers du col chez la femme. Dans la série de Levi une partie des échantillons avait été gardée frais et non paraffinés, l'analyse par PCR de ces échantillons a fait apparaître un taux de HPV de 56 % soit le double des résultats obtenus. Toutefois il faut rappeler que les échantillons de tumeur du col sont paraffinés avant d'être analysés et que l'on retrouve pourtant l'ADN HPV dans 100 % des échantillons.

Tableau IV : Principales données publiées sur les cancers péniers associés à des infections à HPV

Référence	Méthode d'analyse	Pays	HPV totaux	Dont HPV 16 et 18
Humbey <i>et al.</i> , 2003	PCR	France	67 %	37 %
Rubin <i>et al.</i> , 2001	PCR	Paraguay, Etats-Unis	42 %	63 %
Picconi <i>et al.</i> , 2000	PCR	Argentine	71 %	81 %
Levi <i>et al.</i> , 1998	PCR	Brésil	28 %	61 %

PCR : Polymerase Chain Reaction

On a longtemps pensé que les cancers péniers étaient l'équivalent masculin du cancer du col de l'utérus chez la femme. En fait, Rubin *et al.* (2001) rapprocheraient plutôt ce cancer des carcinomes vulvaires. D'une part la prévalence de l'ADN HPV dans les cancers péniers est plus faible que dans les cancers du col et plus proche de celle des carcinomes vulvaires. D'autre part, le lien entre la virologie et l'histologie est similaire dans les cancers péniers et vulvaires. En effet, dans l'étude de Rubin *et al.*, deux sous-types histologiques, les *basaloïd* et *warty* carcinomas étaient associés dans presque 100 % des cas à la présence d'ADN HPV (Rubin *et al.*, 2001), comme cela a été mis en évidence chez la femme (Engelman *et al.*, 2003). Les autres sous-types histologiques que sont les carcinomes verruqueux et les carcinomes épidermoïdes kératinisants étaient associés aux HPV dans seulement 30 % des cas. En ce qui concerne les néoplasies intraépithéliales du pénis, la prévalence de l'ADN HPV est assez élevée, de l'ordre de 90 %. Ces résultats ont conduit Rubin *et al.* à proposer plusieurs voies de développement pour les cancers au niveau du pénis. Selon eux les carcinomes basaloïdes et warty seraient majoritairement dus aux HPV et les néoplasies intraépithéliales que sont la maladie de Bowen et l'érythroplasie de Queyrat en seraient les précurseurs. Les autres formes de cancers péniers feraient appel à d'autres agents causals et à d'autres lésions précurseurs. Le lichen scléreux qui coexiste fréquemment avec les carcinomes épidermoïdes kératinisants est un possible candidat pour ces lésions précurseurs (Rubin *et al.*, 2001).

Le cancer du col est un bon modèle pour comprendre comment fonctionne le cancer du canal anal. En effet le canal anal possède, comme le col de l'utérus, une zone de transition. Chez la femme cette zone de transition est le lieu privilégié où siège l'infection à HPV et où se développent les lésions dysplasiques. La présence d'ADN HPV dans les cancers anaux a été évalué à 80 % des cas ce qui indique que ce cancer est bien corrélé à la présence du virus. Cependant rien ne permet d'expliquer la différence d'incidence entre les femmes et les hommes dans la population générale. En effet il faut rappeler que quatre fois plus de cas féminins de cancer anal sont rapportés dans la population générale (Ortholan *et al.*, 2003 ; Palefsky, 1998).

II. Physiopathologie de l'infection à HPV

Une grande partie des lésions dues aux HPV est bénigne et va régresser après traitement. Il arrive même que ces lésions régressent spontanément. Certains spécialistes s'interrogent même sur l'utilité des traitements au vu du grand nombre de récurrences observées. Ils pensent plutôt que les traitements permettent de mettre le virus au contact du système immunitaire afin d'activer celui-ci.

Le développement et la persistance des lésions sont sous la dépendance de la surveillance immunitaire qui, normalement, contrôle l'infection à HPV et aboutit à la destruction des cellules infectées. Parallèlement, au niveau intracellulaire, les HPV subissent la « surveillance génétique » (Malejczyk *et al.*, 1997) qui contrôle les mécanismes d'immortalisation et de transformation des cellules infectées. Nous allons maintenant envisager ces deux systèmes de surveillance, tout d'abord immunitaire et ensuite génétique.

2.1. Surveillance immunologique

2.1.1. Présentation de l'antigène

Les protéines synthétisées de manière tardive (L) ainsi que les précoces (E) peuvent induire une réponse immunitaire (Malejczyk *et al.*, 1997 ; Van Doornum *et al.*, 1998). Mais pour être reconnues comme antigènes ces protéines doivent être présentées aux cellules de l'immunité. Les protéines virales sont donc réduites en petits fragments, les oligonucléotides, qui vont être associés à des protéines cellulaires de grande taille, les protéines du Complexe Majeur

d'Histocompatibilité (CMH). Il existe deux types de molécules du CMH, le CMH de classe I et le CMH de classe II. Le CMH de classe I présente les antigènes formés dans la cellule, il est présent à la surface de toutes les cellules nucléées et il est essentiel pour obtenir une réponse par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Cette molécule du CMH est donc exprimée à la surface du kératinocyte qui est la cible de l'HPV. Le CMH II participe à la présentation des antigènes extracellulaires et sont nécessaires pour la stimulation des lymphocytes T helpers (Th). Le CMH II est présent sur des cellules particulières, présentant un pouvoir phagocytaire important : les Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA). Parmi ces cellules, on compte les cellules de Langerhans (LC), les monocytes, les macrophages et les lymphocytes B (LB). Au niveau du gland et de la partie distale de l'urètre (fosse naviculaire), les LC sont majoritaires, les monocytes et macrophages étant absents. Les LC sont localisées dans l'épithélium (Pudney and Anderson, 1995).

Les HPV ont cette particularité de ne pas être des virus lytiques. On peut imaginer qu'il est difficile pour les cellules de Langerhans de capter les particules virales afin d'en exprimer les antigènes. En fait, il est difficile de dire quelle importance les LC ont dans la réponse immunitaire et à ce jour on ne saurait corréler le caractère persistant ou régressif d'une lésion à la quantité de LC présente au sein de cette lésion ou dans sa périphérie.

Afin de pouvoir se lier à un grand nombre d'antigènes les CMH I et II présentent un très grand polymorphisme de la partie protéique à laquelle vient se fixer l'antigène. Ainsi chaque individu peut présenter un certain nombre d'antigènes avec la combinaison d'allèles qu'il possède pour coder ses molécules du CMH. Il est plausible que certaines personnes avec une combinaison particulière ne puissent présenter correctement les antigènes du virus, ces individus seraient par conséquent plus sensibles à l'infection. Les études réalisées chez les femmes atteintes de cancers du col ont permis de confirmer ces hypothèses surtout en ce qui concerne le CMH II (Dehaghani *et al.*, 2002 ; Wank and Thommsen, 1992). De telles études n'ont pas été réalisées chez l'homme.

De même un défaut d'expression du CMH conduirait à un défaut dans l'induction d'une réponse immunitaire adéquate à l'infection à HPV.

Les TAP (protéine transporteur d'antigène) participent à l'acheminement des antigènes jusqu'au CMH I, leur altération entraîne également une réponse immunitaire diminuée. La présence de ICAM (InterCellular Adhesion Molecule) à la surface des kératinocytes facilite l'adhésion des leucocytes.

2.1.2. Rôle des lymphocytes T helpers

Les lymphocytes T helpers se divisent en deux types (Th1 et Th2). Tous deux sont stimulés par les CPA grâce au CMH II. Les cellules Th1 produisent un certain nombre de cytokines (IL-2, IL-15, IFN- γ , TNF- β) et stimulent les cellules responsables de l'immunité à médiation cellulaire. Les Th2, par l'intermédiaire d'autres médiateurs (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13), aident les LB à synthétiser les immunoglobulines et modulent l'activité des Th1. Ainsi les LTh sont présents en grande quantité dans les infiltrats cellulaires des lésions anogénitales à HPV en régression. Le fait que les patients VIH-positifs avec un faible taux de LTh présentent un plus grand risque de développer des néoplasies ou des cancers anaux (fortement corrélés à la présence d'HPV) montre également à quel point ces cellules sont importantes dans la réaction immunitaire anti-HPV.

2.1.3. Les effecteurs de l'immunité

La qualité de la réponse immunitaire va conditionner l'évolution de l'infection à HPV, en effet une infection persistante permet le développement des perturbations génétiques responsables de la transformation cellulaire. Chaque individu possède a priori trois protections contre l'infection à HPV : l'immunité à médiation humorale qui permet grâce aux anticorps d'éviter la dissémination de l'infection à HPV, la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui détruit les cellules infectées, les cytokines kératinocytaires avec leurs propriétés antiprolifératives. Nous étudierons ces différents systèmes de défense successivement.

2.1.3.1. L'immunité à médiation humorale

Les particules virales intactes aussi bien que les VLPs (Pseudo-particules virales obtenues par l'autoassemblage de la protéine majeure de capsid L1) permettent d'obtenir la production d'immunoglobulines qui ont le pouvoir de neutraliser le virus. Cependant ces anticorps n'ont pas montré leur capacité à modifier la progression tumorale. En fait en se fixant sur les particules virales, les anticorps permettent surtout de contrôler la dissémination du virus dans l'organisme.

2.1.3.2. l'immunité à médiation cellulaire

a. Les lymphocytes T cytotoxiques

Les CTL sont reconnus pour être les cellules les plus importantes dans l'éradication des cellules cancéreuses et des cellules infectées par des virus. Les CTL reconnaissent spécifiquement les cellules à détruire grâce aux antigènes présentés par le CMH I.

b. Les cellules *Natural Killer* (NK)

Ces cellules présentent la capacité de reconnaître et tuer les cellules cancéreuses et infectées par des virus sans que cette activité soit liée au CMH. Elles constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les infections et les néoplasies.

Les kératinocytes humains normaux sont résistants à l'action des cellules NK. En revanche des expériences réalisées *in vitro* ont montré que les cellules NK sont capables de reconnaître et de détruire les cellules provenant d'une papulose bowénoïde. De plus les cellules NK sont retrouvées dans les infiltrats leucocytaires au niveau des lésions qui régressent.

2.1.4. Le rôle des cytokines

Un certain nombre de cytokines sont relarguées par les kératinocytes et ont montré leur activité antiproliférative, il s'agit notamment des $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$, Il-1, Il-6, des interférons et de la leucoréguline. Cet effet antiprolifératif se manifeste par une répression de l'expression des oncogènes E6 et E7, par une inhibition des oncogènes cellulaires c-myc et par une stimulation des antioncogènes, comme pRb par exemple. Toutes ces cytokines sont produites par les kératinocytes infectés de manière spontanée, ce qui a fait supposer qu'il existe un contrôle cellulaire autocrine afin d'empêcher le développement de l'infection à HPV. Chez les personnes chez qui l'infection progresse jusqu'à la tumeur, on observe un certain nombre de résistance aux effets antiprolifératifs des cytokines.

Au-delà de leur effet antiprolifératif intrinsèque les cytokines produites par les kératinocytes interviennent dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire. On a ainsi montré que le $\text{TNF}\alpha$ induisait l'expression d'une protéine chimioattractrice pour les monocytes (MCP-1) et les lymphocytes chez la femme (Rösl *et al.*, 1994). Les protéines E6 et E7 de l'HPV ont

d'ailleurs une activité répressive de l'expression de cette protéine MCP-1 qui a été mise en évidence dans les cancers du col chez la femme (Kleine-Lowinski *et al.*, 2003 ; Kleine-Lowinski *et al.*, 1999 ; Rhiethdorf *et al.*, 1998). Les leucocytes attirés sur le site de l'infection sont ensuite stimulés par d'autres cytokines comme Il-1 et Il-6 afin de lyser les kératinocytes infectés. Les cytokines permettent également la production de molécules d'adhésion (ICAM) sur les cellules endothéliales pour faciliter la migration des effecteurs de l'immunité sur le site de l'infection.

2.2. Surveillance génétique

2.2.1. Le cycle cellulaire

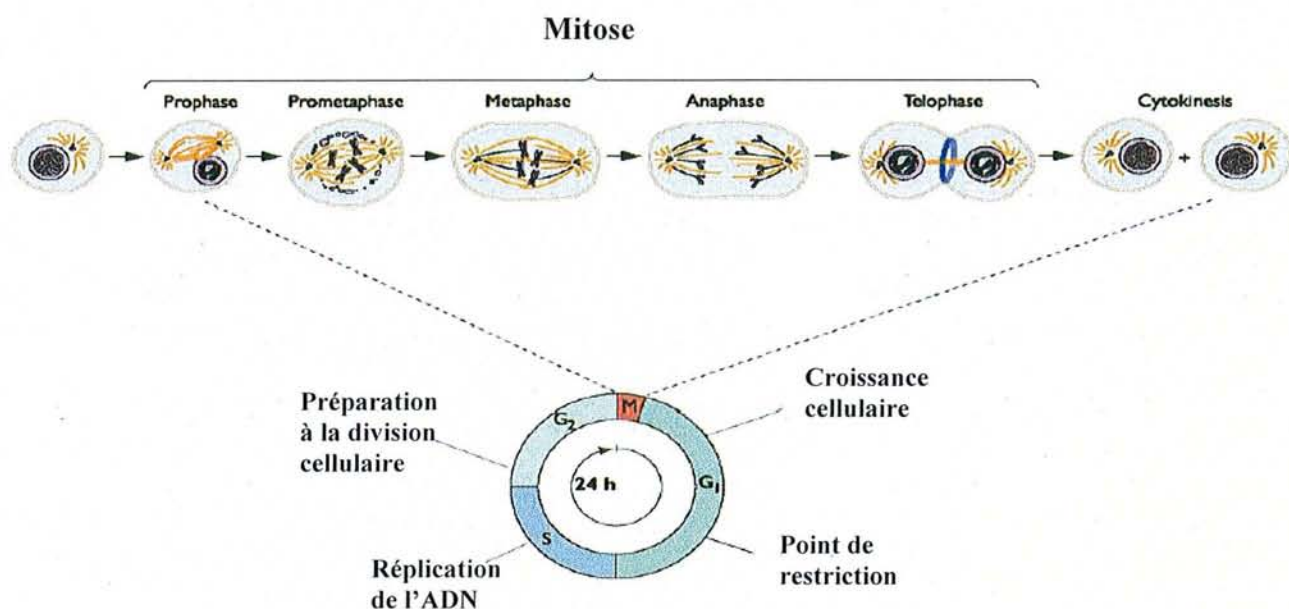


Fig. n° 14 : Les phases du cycle cellulaire eucaryote, d'après Charcosset and De Rougemont in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogenes.pdf,

22-09-04

Juste après une mitose, trois éventualités s'offrent à la cellule : soit elle fonctionne, vieillit et meurt, soit elle commence un autre cycle de mitose, soit elle rentre dans un état quiescent ou de différenciation (phase G₀). Sous l'impulsion d'activateur de la multiplication, les cellules entrent dans le cycle cellulaire où se succèdent les phases G₁, S, G₂ (ces trois phases constituent l'interphase) puis la mitose (Fig. n° 14).

Pendant la phase G1, l'entrée dans le cycle cellulaire dépend de signaux extérieurs qui sont nécessaires pour passer le point de restriction (qui correspond à la fin de la phase G1). Passée la phase G1, les cellules se multiplieront quelles que soient les conditions extérieures. Lors de la phase S, les chromosomes se dupliquent, c'est la réplication qui permet d'obtenir des cellules à 4n chromosomes. Durant la phase G2 a lieu la synthèse de nombreuses protéines nécessaires au bon déroulement de la mitose. Enfin la mitose a lieu, une fois que le facteur promoteur de la mitose a atteint son taux maximal.

Afin d'éviter la multiplication de cellules présentant des altérations génomiques, l'organisme dispose de protéines lui permettant de réguler le cycle cellulaire. En cas d'altération du génome, ces protéines doivent bloquer le cycle cellulaire avant le point de restriction pour que le génome soit réparé. Ainsi les protéines P53 et Rb (RetinoBlastoma protein) régulent la transition de la phase G1 vers la phase S. La protéine P53 est un facteur de transcription, elle va permettre d'induire l'expression de protéines bloquant la réplication cellulaire. La transition G1/S est sous la régulation du complexe Cycline E / Cdk-2 (Cyclin Dependent Kinase). Une fois activée, Cdk-2 phosphoryle la protéine Rb complexée au facteur E2F (Elongation 2 Factor). Quand Rb est phosphorylée, elle perd son affinité pour E2F. Celui-ci se fixe alors sur l'ADN cellulaire et induit la transcription des gènes impliqués dans la réplication de l'ADN. L'accumulation de protéine P53 conduit à l'induction de l'expression de la protéine P21. Cette dernière a un pouvoir inhibiteur des Cdk. En inhibant l'activation de Cdk-2, P21 (c'est-à-dire indirectement P53) empêche les cellules de passer de la phase G1 à la phase S (Fig. n° 15) (Didelot, 2002).

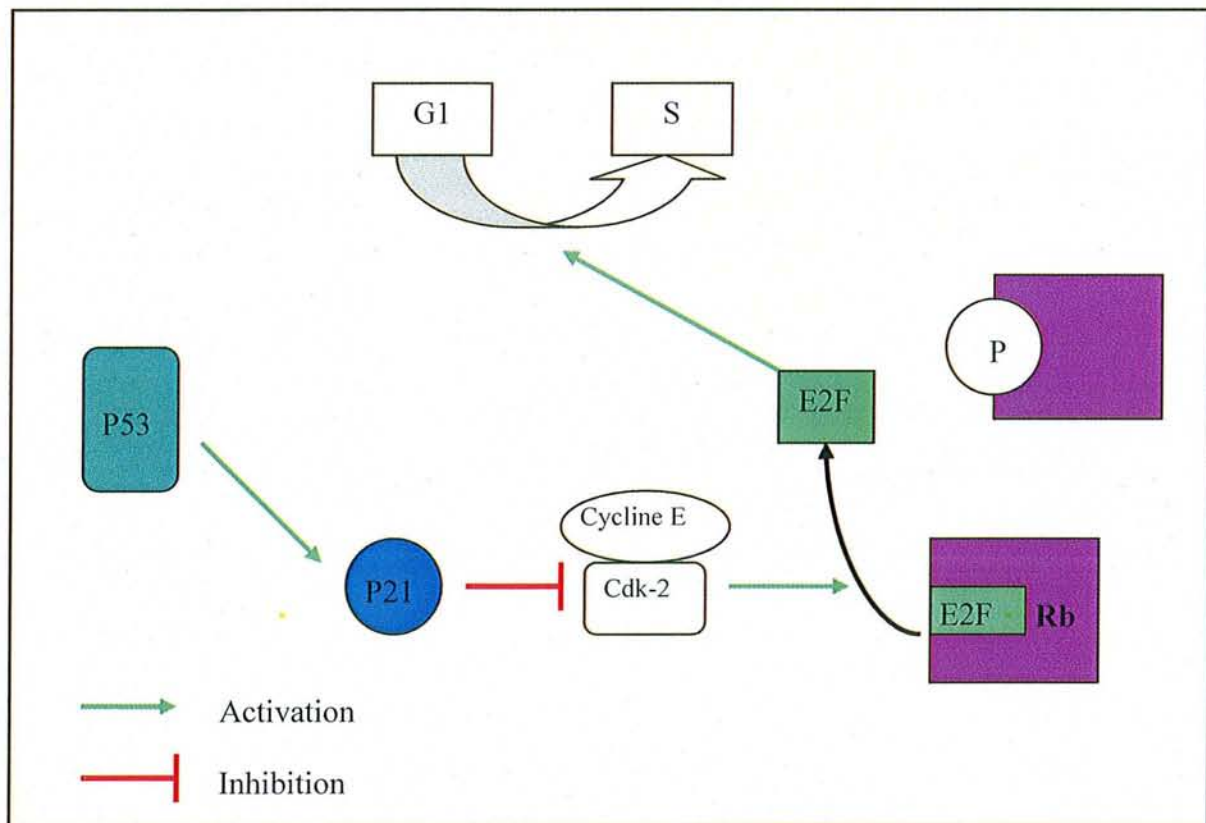


Fig. n° 15 : Arrêt en G1/S induit par P53, d'après Didelot, 2002

La protéine P53 inhiberait également la transition G2/M. En effet le passage de la phase G2 à la phase M est sous le contrôle du complexe Cycline B1 / Cdc-2 (Cell Division Cycle 2). La kinase Cdc-2 se trouve inhibée par plusieurs protéines, notamment P21, dont la transcription est induite par P53.

Ces arrêts permettent à la cellule de réparer le génome cellulaire et si les dégâts sont trop importants, de déclencher la mort cellulaire par apoptose (Didelot, 2002).

2.2.2. Perturbations du cycle cellulaire

2.2.2.1. Action sur la protéine p53

De nombreuses observations ont maintenant permis de démontrer le rôle des interactions P53/E6 dans la genèse des carcinomes HPV induits. Comme nous l'avons déjà expliqué la protéine P53 contrôle le cycle cellulaire, elle a un rôle primordial de « gardien du génome » (Fig. n° 16). Si le génome est endommagé, c'est elle qui conduira la cellule à l'apoptose afin que la cellule mutée ne puisse proliférer. Quand le gène codant la protéine P53 est lui-même

est lui-même atteint par une mutation, il en résulte une moindre efficacité dans la régulation du cycle cellulaire qui peut conduire à la genèse de cancers. Ainsi une partie des cancers péniens peuvent s'expliquer par une protéine P53 mutée (Levi *et al.*, 1998).

La protéine virale E6 va quand à elle se fixer à P53 et entraîner sa dégradation (Griffiths and Mellon, 1999 ; Longworth and Laimins, 2004). Ainsi la cellule peut subir des altérations au sein de son génome sans qu'aucun signal d'alarme ne soit donné. La protéine E6 se fixe à P53 avec une affinité variable selon le type de virus concerné : forte pour HPV 16 et HPV 18, plus faible pour HPV 11 et HPV 6. Par ailleurs il existe un polymorphisme pour le codon 72 de l'exon 4 du gène codant P53 et il a été montré que P53Arg (Arginine) est plus facilement dégradé que P53Pro (Proline) (Griffiths and Mellon, 1999). Une étude réalisée en 1998 par Lévi *et al.* avait tenté d'établir une relation entre cancers péniens, présence d'HPV et génotype de P53 sans obtenir de résultat probant. Toutefois une étude récente semble montrer que le fait d'être homozygote Arg/Arg pour le gène de la protéine P53 ne constitue pas un facteur de risque de développer un cancer pénien (Humbey *et al.*, 2003).

Ainsi, alors qu'ailleurs dans l'organisme les mutations portant sur la protéine P53 jouent un rôle prépondérant dans le développement de néoplasies, cela ne semble pas être le cas pour les cancers génitaux. En fait, tout ce passe comme si l'action de la protéine E6 remplaçait les mutations, la finalité étant la même : l'inactivation de la protéine P53.

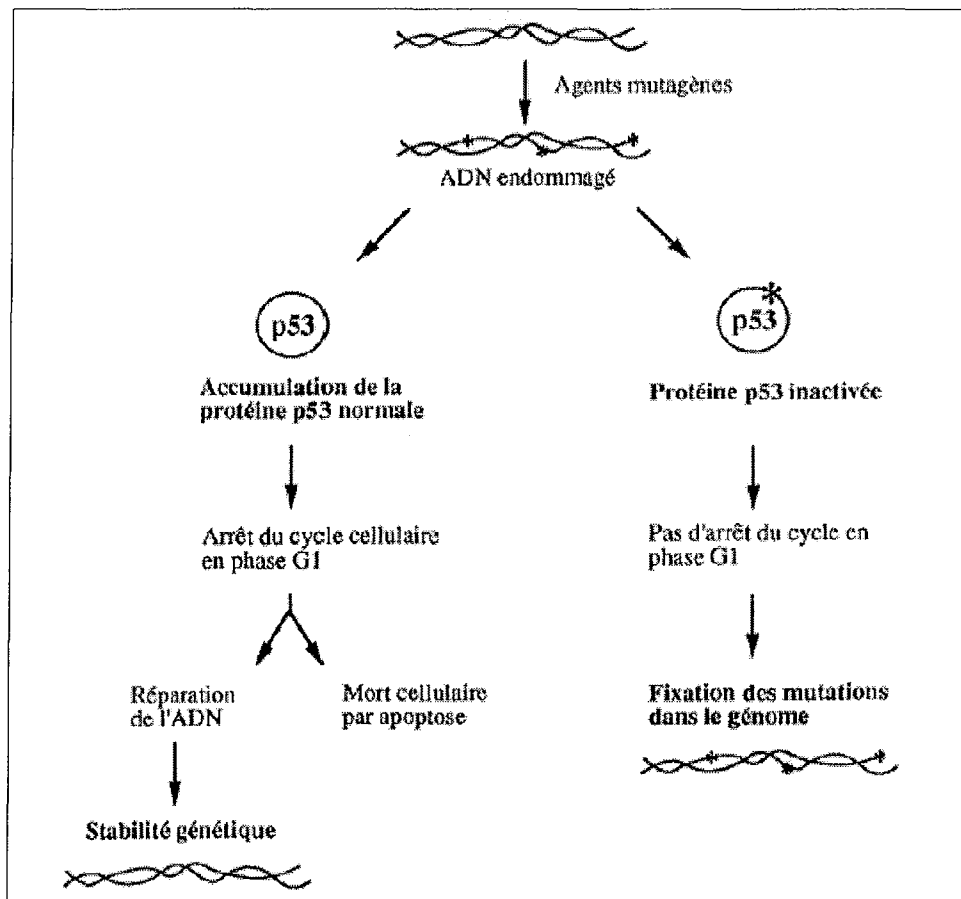


Fig. n° 16 : Modèle de la protéine P53 comme « gardienne du génome », d'après Charcosset and De Rougemont in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogènes.pdf,

22-09-04

2.2.2.2. Action sur la protéine Rb

Les protéines du rétinoblastome (p105Rb, p107Rb, p130Rb) sont le produit d'un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 13. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur de transcription E2F, qui est responsable de la production des protéines nécessaires à la réplication du génome cellulaire et également du papillomavirus humain.

La protéine Rb est active quand elle n'est pas phosphorylée, ainsi son activité est régulée par des protéines kinases couplées à des cyclines. Ces Cdk sont elles mêmes sous le contrôle d'inhibiteurs comme P21 ou P16. La protéine E7 virale, en se fixant à Rb, lève l'inhibition exercée sur E2F. E7 active également la dégradation de Rb. La protéine E7 des HPV 16 et 18 se fixe avec plus d'affinité que celle de HPV 6 et 11 (Griffiths et Mellon, 1999).

Ferreux *et al.* (2003) ont montré que dans les cellules de certains carcinomes péniens on observait à la fois une forte expression de E7 ainsi qu'une présence importante de P16 (activateur de Rb). Ces résultats tendraient à montrer qu'E7, en permettant de libérer une plus grande quantité de E2F, entraîne une augmentation de l'expression de P16 afin de diminuer l'activité de Cdk-4 (Fig. n° 17).

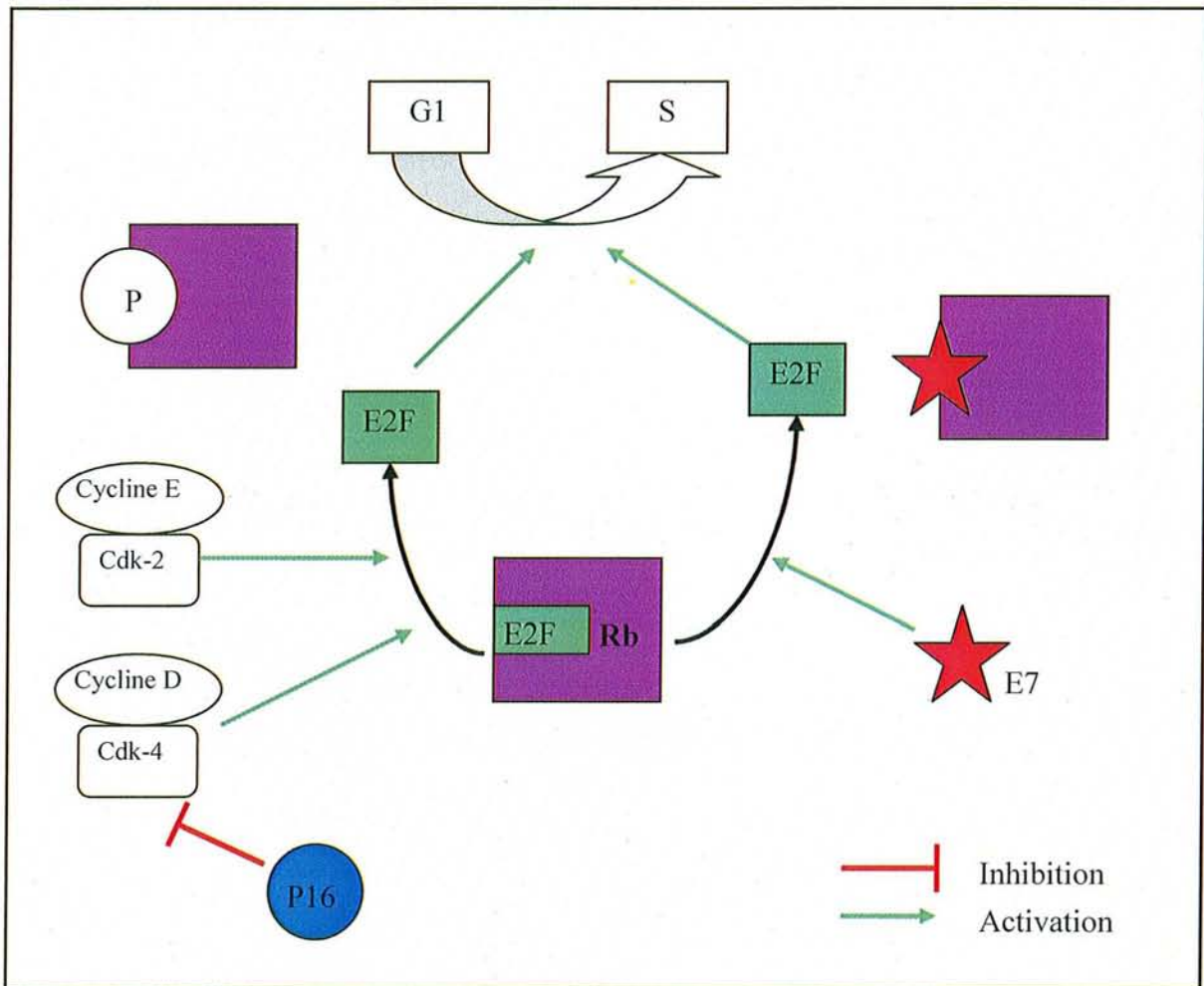


Fig. n° 17 : Interaction de l'oncoprotéine virale E7 avec la protéine Rb, d'après Didelot, 2002

2.2.3. La transformation cellulaire

Comme nous venons de le voir, les oncoprotéines E6 et E7 vont laisser le champ libre aux agents mutagènes pour perturber et modifier le génome de la cellule hôte.

Ainsi, le kératinocyte humain normal va subir une transformation. Une cellule transformée possède un patrimoine génétique modifié comparé au génome initial, en fait elle n'est plus

reconnue comme faisant partie du « soi ». Ces cellules présentent un certain nombre de caractéristiques communes :

- Elles sont immortelles. Les cellules humaines présentent toutes une certaine durée de vie, au cours de leur vie et de leurs divisions elles accumulent un certain nombre de signes de sénescence qui conduisent à leur destruction, c'est l'apoptose. Les cellules transformées échappent complètement à ce mécanisme de base de la régulation cellulaire

- Elles ne présentent plus d'inhibition de contact. Normalement les cellules qui croissent dans un milieu de culture forme une monocouche et cessent de se multiplier quand elles entrent en contact avec les cellules voisines. Les cellules transformées ont perdu cette faculté et peuvent former des amas. En clinique, cette caractéristique des cellules cancéreuses se matérialise par la prolifération anarchique des cellules et la formation de tumeurs.

- Elles sont ancrage-indépendantes, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas besoin d'un milieu solide pour croître. Ainsi, dans l'organisme, les cellules cancéreuses peuvent former des métastases à distance de la lésion primaire.

- Elles nécessitent moins de facteurs de croissance. En effet, dans le cadre de l'infection à HPV, la régulation du cycle cellulaire est perturbée par les protéines virales et la cellule fabrique ses propres facteurs de croissance.

2.2.4. Intégration du génome viral et rôle des oncogènes cellulaires

Un autre évènement semble avoir une grande importance dans l'évolution vers le cancer, il s'agit de l'intégration du génome viral. En effet cet évènement entraîne une rupture de l'ORF E2. Or la protéine E2 a un rôle inhibiteur de la transcription, notamment des ORF E6 et E7. On peut donc logiquement penser qu'en augmentant l'expression des deux oncoprotéines l'évolution vers le cancer est accélérée. Des études réalisées chez la femme indiquent que les femmes avec des lésions de haut grade ou des cancers présentent plus souvent un génome viral intégré par rapport à des lésions de degré moindre (Evans and Cooper, 2004). Chez l'homme des études similaires ont été réalisées mais avec une fréquence beaucoup moins grande du fait notamment de la rareté des cancers génitaux masculins. En fait on ne sait que peu de choses du niveau d'intégration du génome des HPV dans les cancers péniens. Une étude publiée en 1997 par Tornesello *et al.* a permis de montrer que sur 5 patients ougandais souffrant de carcinome du pénis, 4 présentaient un génome viral intégré à celui de la cellule hôte. A l'opposé, dans une autre étude menée par Demeter *et al.* et publiée en 1993, aucun des

s'empêcher de croire qu'il serait intéressant de réaliser plus d'études chez l'homme, peut-être cela permettrait-il d'expliquer en partie les différences d'évolution cancéreuse entre l'homme et la femme.

Nous savons maintenant que l'intégration du génome viral conduit à une dérégulation de l'expression des protéines virales oncogènes mais qu'en est-il de l'expression des gènes cellulaires impliqués dans la prolifération ? Certaines études ont montré que le génome d'HPV s'intègre au niveau de proto-oncogènes comme *c-myc* et *N-myc*. Dans l'étude de Couturier *et al.* (1991), on pouvait observer dans les cellules issues d'un carcinome du pénis l'intégration du génome viral au niveau du bras long (q) du chromosome 8 (gène *c-myc*). Cette intégration ne s'accompagnait pas d'une surexpression du gène, par contre dans les cellules issues d'un cancer du col, l'intégration du génome viral avait entraîné une surexpression du gène *N-myc* (Sastre-Garau *et al.*, 2000). Or ces proto-oncogènes sont impliqués dans le contrôle positif de la croissance cellulaire et leur activation va favoriser l'apparition de tumeurs.

CHAPITRE IV

La responsabilité de l'homme dans la genèse des cancers du col

L'infection à HPV chez l'homme apparaît donc le plus souvent comme bénigne, du moins sur le plan de la morbidité physique et s'il est acquis que les HPV sont retrouvés dans un certain nombre de cancers péniens la fréquence de ces évolutions malignes est faible. En revanche, comme nous l'avons déjà évoqué, il est maintenant bien établi que certains types d'HPV sont étiologiquement liés à la survenue de cancers du col de l'utérus, plus de 99 % de tous les cas sont attribuables à un HPV à haut risque oncogène (Castellsagué *et al.*, 2002). Le rôle de l'homme dans le développement de cette infection a tout d'abord été occulté quand on a découvert la relation entre les HPV et les cancers du col.

L'agence internationale de recherche contre le cancer (IARC) a mené, entre 1985 et 1995, sept études dans cinq pays différents afin d'élucider le rôle de l'homme dans la genèse des cancers du col de l'utérus. D'autres études publiées antérieurement ou postérieurement confirment les résultats obtenus par l'IARC. Toutes ces études ont permis de dessiner un profil de partenaire sexuel à risque pour une femme de développer un cancer du col.

Le premier aspect de ce partenaire à risque, c'est son comportement sexuel. Ceci est étroitement lié au fait que l'infection à HPV est sexuellement transmise. Ainsi dans une étude réalisée en Espagne, la présence d'ADN HPV au niveau du pénis du mari est un facteur de risque majeur pour la femme de développer un cancer du col (Bosch *et al.*, 1996). Le risque augmente également avec le nombre de partenaires sexuelles du mari au cours de sa vie, particulièrement avec le nombre de partenaires sexuelles pendant le mariage, de même qu'avec les prostituées qui constituent un réservoir de virus important (Bosch *et al.*, 1996). Deux autres études, menées en Inde et au Mali, permettent de confirmer les résultats de Bosch *et al.*. En effet dans ces deux pays on observe également une augmentation du risque relatif pour la femme de développer un cancer du col si son partenaire est « polygame » (Bayo *et al.*, 2002 ; Agarwal *et al.*, 1993). A un degré moins important, la précocité du premier rapport sexuel et la présence d'anticorps à *Chlamydia trachomatis* constituaient également un facteur de risque (Bosch *et al.*, 1996).

La figure n° 18 montre l'importance des différents paramètres sus-cités au niveau du risque de développer un cancer du col.

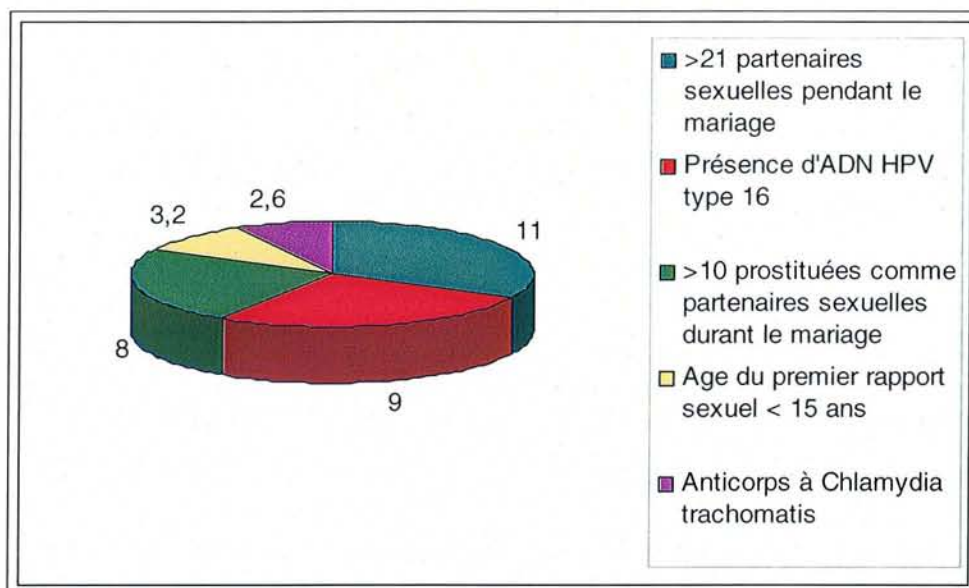


Fig. n° 18 : Importance relative de différents comportements ou caractéristiques de l'époux dans l'augmentation du risque d'apparition d'un cancer du col chez son épouse, d'après Bosch *et al.*, 1996 ; Muñoz *et al.*, 1996

Un faible niveau d'éducation scolaire et une consommation élevée de cigarettes sont également d'autres caractéristiques de l'époux qui mettent sa femme en danger (Bosch *et al.*, 1996). Concernant le tabagisme, l'étude de Agarwal *et al.* (1993) n'aboutit pas à le classer comme facteur de risque.

Ainsi cette étude a permis de montrer un point important : le nombre de partenaires sexuels des hommes est un facteur clé dans la survenue de cancer du col de l'utérus. Ces sujets présenteraient un risque plus élevé de transporter les HPV à hauts risques, exposant de fait leurs partenaires au risque de développer un cancer.

Les résultats obtenus en Colombie par Muñoz *et al.* (1996) semblent *a priori* ne pas confirmer les résultats de Bosch *et al.*, auxquels Muñoz a participé (Fig. n° 19). Dans ce pays l'incidence de cancer du col est beaucoup plus élevée qu'en Espagne avec un taux de 48 femmes pour 100000 (Castellsagué *et al.*, 1997).

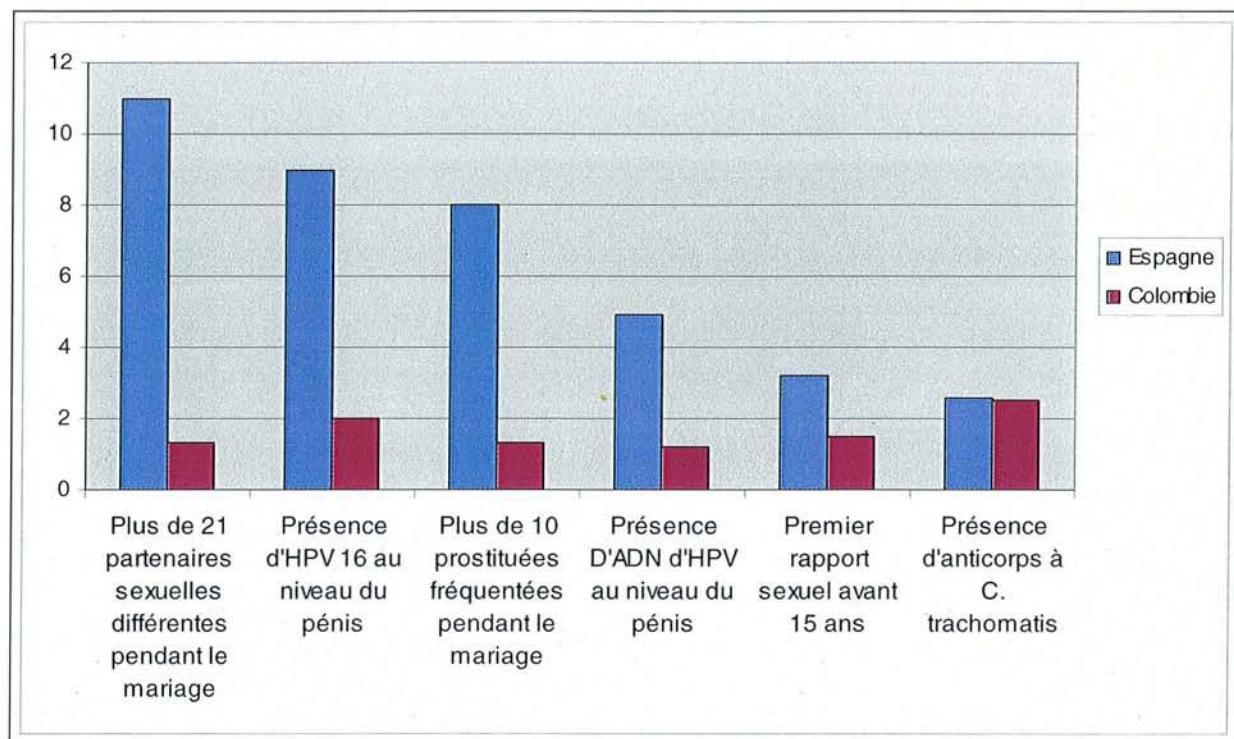


Fig. n° 19 : Comparaison de l'influence de certains paramètres dans la survenue du cancer du col de l'utérus en Espagne et en Colombie, d'après Bosch *et al.*, 1996 ; Muñoz *et al.*, 1996

Les facteurs de risques identifiés dans cette étude sont en premier lieu le faible niveau d'éducation du mari et en second lieu la présence d'anticorps à *C. trachomatis* chez l'époux. La présence d'ADN d'HPV sur le pénis de l'époux, le nombre de partenaires sexuelles, le fait qu'elles soient des prostituées ne semble pas influencer le risque de survenue de cancer du col alors que ces mêmes critères étaient déterminants en Espagne. De même la prévalence d'ADN d'HPV au niveau du pénis chez les patients cas n'est pas statistiquement significativement plus élevée que chez les patients contrôles. Cette faible concordance observée en Colombie peut s'expliquer par le fait que l'infection à HPV est très répandue tant chez les patients cas que chez les patients contrôles, de même que les habitudes sexuelles des sujets cas et contrôles sont semblables. Ainsi ces critères ne sont plus discriminants entre les sujets cas et contrôles d'une telle population.

Si on compare la prévalence de l'ADN d'HPV au niveau des sujets cas en Espagne et en Colombie, on constate qu'elle est similaire, en revanche la prévalence de l'ADN chez les

sujets contrôles est 5 fois plus élevée en Colombie qu'en Espagne. Or la prévalence au niveau des sujets contrôles est un bon indicateur de la prévalence dans la population générale des deux pays. Ainsi une prévalence 5 fois plus élevée au niveau de la population générale masculine pourrait expliquer l'incidence 8 fois plus élevée du cancer du col chez les femmes colombiennes par rapport aux femmes espagnoles.

Il apparaît clairement que par ces habitudes sexuelles un homme peut mettre en danger sa partenaire, sa femme et même toutes ses partenaires. Les hommes avec de nombreuses partenaires sexuelles particulièrement s'il s'agit de prostituées exposent directement leur partenaire à la survenue d'un cancer du col (Castellsagué et al., 2003). Ces résultats sont difficilement utilisables par les différents acteurs de santé qui vont intervenir dans la prise en charge de l'infection à HPV, toutefois ils font apparaître l'homme comme un maillon essentiel dans la chaîne de l'infection.

Si l'IARC a mis en évidence un certain nombre de comportements à risque chez les partenaires de femme atteintes de cancer du col, elle a aussi démontré le rôle protecteur de la circoncision sur l'apparition de ce cancer.

Une étude menée par l'IARC a permis de montrer que la prévalence de l'ADN d'HPV était moins élevée chez les hommes circoncis que chez les non circoncis. De part le caractère sexuellement transmis de l'infection, l'étude a également montré que la circoncision permettait de réduire les infections à HPV ainsi que les cancers du col. Cette réduction était d'autant plus importante que le patient circoncis avait une conduite sexuelle à risque (âge précoce du premier rapport sexuel, grand nombre de partenaires sexuelles, rapports avec des prostituées) (Castellsagué *et al.*, 2002). Ces résultats peuvent s'expliquer par la fragilité de la face interne du prépuce qui est recouverte par une muqueuse. Pendant les rapports sexuels, le prépuce est rétracté et la surface muqueuse du prépuce est directement au contact des sécrétions vaginales. De plus les rapports sexuels entraînent des microlésions qui sont une porte d'entrée pour le virus (Castellsagué *et al.*, 2002). Devant ces résultats, certaines personnes envisageraient même d'utiliser la circoncision pour prévenir non seulement les cancers du col mais également la transmissions du virus VIH et d'autres IST (Castellsagué *et al.*, 2002 ; Moses *et al.*, 1998). Toutefois compte tenu du caractère culturel et religieux que revêt la circoncision, il paraît difficile d'en faire un outil de prévention de masse. Par ailleurs il faut tenir compte des conditions, notamment d'hygiène, dans lesquelles cette intervention pourrait être réalisée. Au final, l'utilisation de la circoncision dans la prévention de l'infection à HPV n'est pas d'actualité.

CHAPITRE V

Prise en charge et prévention des infections anogénitales à papillomavirus chez l'homme

Maintenant que nous connaissons mieux les papillomavirus et les pathologies dont ils sont responsables, nous allons pouvoir envisager dans une première partie la prise en charge de cette infection au niveau anogénital selon la gravité des lésions : condylomes, néoplasies puis cancer. Dans une seconde partie, nous verrons les moyens dont nous disposons pour prévenir cette infection.

I. Prise en charge des infections anogénitales à papillomavirus chez l'homme

L'infection anogénitale à HPV chez l'homme peut revêtir de nombreux aspects allant du plus bénin au plus grave. Ainsi le traitement sera tout d'abord influencé par la nature des lésions à traiter.

1.1. Les verrues génitales externes

Nous nous intéressons tout d'abord à la prise en charge de la forme *a priori* bénigne de l'infection à HPV chez le sujet mâle. Après avoir établi le diagnostic, la prise en charge des condylomes comprend : un bilan d'extension loco-régional, la recherche d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), la recherche d'un terrain particulier, l'examen de la/du/des partenaire(s). Enfin nous examinerons les différents traitements possibles pour ces lésions.

1.1.1. Le diagnostic

1.1.1.1. Diagnostic direct

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique que nous avons précédemment décrite au chapitre II. On va ainsi distinguer 3 types de lésions : les condylomes acuminés, les macules et les papules.

1.1.1.2. Le test à l'acide acétique

Ce test permet de repérer des lésions infracliniques et d'apprécier les ponctuations vasculaires typiques des lésions bénignes au niveau des papules ou des macules. Ce test est fortement

recommandé en cas de lésions acuminées afin de repérer les éventuelles lésions infracliniques pour les traiter également (Bouscarat *et al.*, 2002, Aynaud *et al.*, 1992).

Toutefois, il s'agit d'un test peu spécifique qui ne doit être réalisé qu'en milieu spécialisé avec examen du pénis au colposcope 3 à 4 minutes après application de l'acide acétique à 5 % (Gross and Pfister, 2003 ; Bouscarat *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2000 ; Aynaud *et al.*, 1992).

1.1.1.3. Diagnostic différentiel

Au niveau pénien, les condylomes acuminés doivent être distingués des papules perlées (Fig. n° 20) de la couronne du gland dont il a maintenant été démontré qu'il s'agit de formations physiologiques exemptes de papillomavirus (Gross and Pfister, 2003 ; Hogewoning *et al.*, 2003a ; von Krogh *et al.*, 2000). Les papules perlées se développent chez l'homme à l'adolescence et se présentent sous forme de plusieurs rangs de petites papules non coalescentes sur toute la circonférence du gland. Très souvent ces formations physiologiques provoquent l'inquiétude des adolescents ou/et de leurs parents.

Les glandes sébacées (glande de Tyson) sont une autre formation anatomique tout à fait physiologique qu'il faut distinguer des condylomes acuminés du gland. Ces glandes siègent sur la face interne du prépuce.



Fig. n° 20 : Papules perlées de la couronne du gland, d'après
<http://dermatologie.free.fr/cas90001.php>, 19-10-04

Il existe différentes dermatoses avec lesquelles les verrues anogénitales et notamment les lésions papuleuses et maculeuses peuvent être confondues : verrues séborrhéiques, balanite, lésions naeviques, *molluscum contagiosum* (Fig. n° 21), lichen plan (Fig. n° 22) (Gross and Pfister, 2003 ; Bouscarat *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2000).



Fig. n° 21 : *Molluscum contagiosum* de la marge anale, d'après <http://www.dermatlas.org/derm/>, 25-11-04



Fig. n° 22 : Lichen plan du gland, d'après <http://www.dermatlas.org/derm/>, 25-11-04

Les papules pigmentées et les macules érythémateuses peuvent correspondre à des lésions néoplasiques et leur prise en charge s'avèrera différente des lésions bénignes. En pratique des examens histologiques après biopsies sont recommandées chez l'homme au-delà de 35-40 ans en cas de lésions papuleuses, maculeuses aussi bien que pour les lésions verruqueuses (Gross and Pfister 2003 ; Von Krogh *et al.*, 2000 ; Aynaud *et al.*, 1994).

La biopsie est également recommandée en cas de lésions atypiques, en cas de doute diagnostic, quand il y a progression des lésions pendant le traitement, en cas de récurrences rapides et fréquentes, en cas de lésions d'une largeur supérieure à 1 cm (suspicion de tumeur de BL) (Beutner *et al.*, 1999).

1.1.2. Bilan d'extension locorégional

Les lésions condylomateuses sont très souvent multifocales. En conséquence le bilan initial de la maladie doit permettre de rechercher toutes les lésions présentes au niveau anogénital, tant au niveau externe qu'au niveau interne (urètre, canal anal). La rapidité de la guérison des lésions va dépendre de la rigueur de cette première consultation (Bouscarat *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2002 ; Beutner *et al.*, 1999).

Une récente étude française réalisée auprès des dermatologues faisait apparaître que ce bilan d'extension locorégional n'était réalisé systématiquement que dans 17,7 % des cas (Mahé *et al.*, 2002).

1.1.2.1. Sphère génitale masculine

La présence d'une seule lésion au niveau pénien doit faire pratiquer un examen très minutieux de tout le pénis, du périnée et du scrotum à la recherche d'éventuelles lésions infra cliniques (Beutner *et al.*, 1999).

Le test à l'acide acétique est recommandé pour les faire apparaître (Aynaud *et al.*, 1992), or à l'heure actuelle il n'est réalisé que dans 61 % des cas chez le dermatologue en France (Mahé *et al.*, 2002).

1.1.2.2. Atteinte urétrale

Chez l'homme les lésions urétrales sont le plus souvent localisées au niveau distal (la fosse naviculaire). L'inspection est effectuée par l'éversion des berges du méat (Fig. n° 23) et peut être complétée en utilisant un petit spéculum ou un otoscope (Bouscarat *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2000 ; Aynaud *et al.*, 1992). L'urétroscopie n'est indiquée qu'en cas d'atteintes récidivantes ou de troubles urinaires, elle sera réalisée par un spécialiste (Bouscarat *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2000).

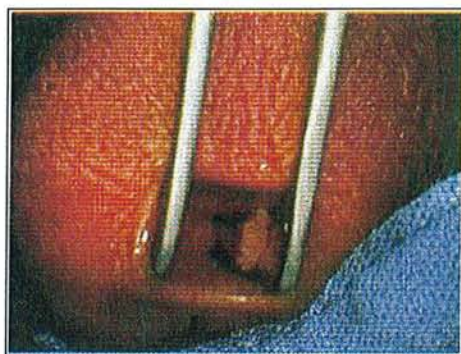


Fig. n° 23 : Condylome endo-méatique, d'après Pouget, 1999a

1.1.2.3. Atteinte anale

Chez l'homme, les lésions péniennes sont le plus souvent découvertes par le patient lui-même ou par son/sa/ses partenaire(s) et la consultation pour ces lésions génitales permet de rechercher d'éventuelles lésions anales.

L'examen du canal anal est réalisé si le patient présente des lésions péri-anales, en cas de rapports réceptifs anaux, chez les sujets homo ou bisexuels et chez les sujets fortement immunodéprimés (Bouscarat *et al.*, 2002).

L'anuscopie permet de retrouver des lésions concomitantes au niveau anal et péréal dans un tiers des cas, quand elle est réalisée (Von Krogh *et al.*, 2000).

1.1.2.4. Atteinte oropharyngée

Les patients doivent savoir que les verrues génitales peuvent être transmises sexuellement au cours de rapports bucco-génitaux. Malgré une fréquence faible de ces désagréments, le praticien devra s'inquiéter d'éventuels symptômes buccaux comme l'apparition d'excroissances. Un bilan d'extension complet devrait comprendre un examen buccal (Beutner *et al.*, 1999).

1.1.3. Recherche d'autres Infections Sexuellement Transmises (IST)

En France actuellement seuls 52 % des dermatologues prescrivent un bilan d'IST systématiquement. Il est essentiel de réaliser une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un dépistage de *Chlamydia*, syphilis, hépatite B et C devrait également être proposé (Bouscarat *et al.*, 2002 ; ; Mahé *et al.*, 2002 ; Beutner *et al.*, 1999).

1.1.4. Recherche d'un terrain particulier

Le praticien doit savoir si le patient est immunodéprimé, que cette immunodépression soit due à une infection par le VIH ou qu'elle ait une origine iatrogénique (greffe, chimiothérapie). Chez ce type de patient on ne doit pas hésiter à utiliser la biopsie afin de s'assurer de la nature bénigne d'une lésion. La prise en charge de ces patients est très importante, en effet la guérison est souvent plus lente et les récurrences plus fréquentes que chez l'immunocompétent (Beutner *et al.*, 1999). Ainsi les patients VIH-positifs, même en l'absence de rapports sexuels anaux réceptifs, présentent un risque de développer des lésions anales à HPV, ce qui doit faire pratiquer un frottis (Piketty *et al.*, 2003).

1.1.5. Examen de la, du ou des partenaires

La découverte de lésions condylomateuses chez un sujet mâle doit faire rechercher de telles lésions chez la/le/les partenaire(s) du sujet infecté.

S'il s'agit d'une ou plusieurs partenaires féminines un examen gynécologique sera réalisé (périnée, vulve, vagin et col), ainsi qu'un examen de la région périanale, un frottis cervico-vaginal et un test à l'acide acétique.

S'il s'agit d'un partenaire masculin, un examen dermatologique minutieux sera réalisé afin de rechercher les éventuelles lésions anogénitales. En cas de rapports anaux réceptifs, un examen

du canal anal est recommandé, ainsi qu'un frottis. Le test à l'acide acétique ou la péniscopie ne s'impose pas, en revanche l'utilisation d'une loupe ou de lunettes loupées ainsi que d'un éclairage important sont recommandés.

Le praticien devra tenir compte du délai d'incubation du virus qui varie de trois semaines à huit mois avec une moyenne de trois mois (Kriedelka, 1999 ; Pouget, 1999b ; Laurent, 1996). En pratique si une personne a eu un ou plusieurs rapports sexuels avec un individu potentiellement contaminant depuis moins de trois mois et que l'examen clinique s'avère négatif, cette personne doit être informée que tout risque de contamination n'est pas écarté. Il faut lui conseiller de se protéger et de protéger ses partenaires en utilisant des préservatifs, de surveiller l'apparition de toute anomalie au niveau de la région anogénitale et lui donner un rendez-vous ultérieur pour réaliser un examen complet afin d'écarter tout risque de contamination.

1.1.6. Traitement

Le traitement des condylomes repose sur une prise en charge prolongée qui s'explique par la durée des traitements médicamenteux et la fréquence élevée des récurrences. Le praticien et le pharmacien vont donc jouer un rôle essentiel dans l'information du patient. La compliance, le fait de se présenter régulièrement aux visites de contrôle, l'utilisation de préservatifs constituent des facteurs déterminants qui permettront d'obtenir la guérison dans les meilleurs délais.

Le patient doit savoir qu'aucune méthode ne permet une guérison à 100 %. Les auteurs s'accordent à dire qu'un tiers des patients sont victimes de récurrences, toutes méthodes thérapeutiques confondues (Laurent *et al.*, 2002 ; Aractingi, 2000 ; Von Krogh *et al.*, 2000).

Il existe un grand nombre de solutions thérapeutiques ce qui s'explique par le fait qu'aucune n'est entièrement efficace. Il n'existe aucun traitement spécifique. Le traitement des condylomes en général et du pénis en particulier n'est pas du tout codifié. La majorité des traitements utilise des méthodes destructrices des tissus infectés (Beutner *et al.*, 1999).

Classiquement on distingue trois types de méthodes : les méthodes chimiques font appel à des agents cytotoxiques appliqués par le patient lui-même ou par le praticien, les traitements physiques sont basés sur la destruction ou l'ablation des tissus infectés, et enfin les traitements immunomodulateurs locaux ou systémiques.

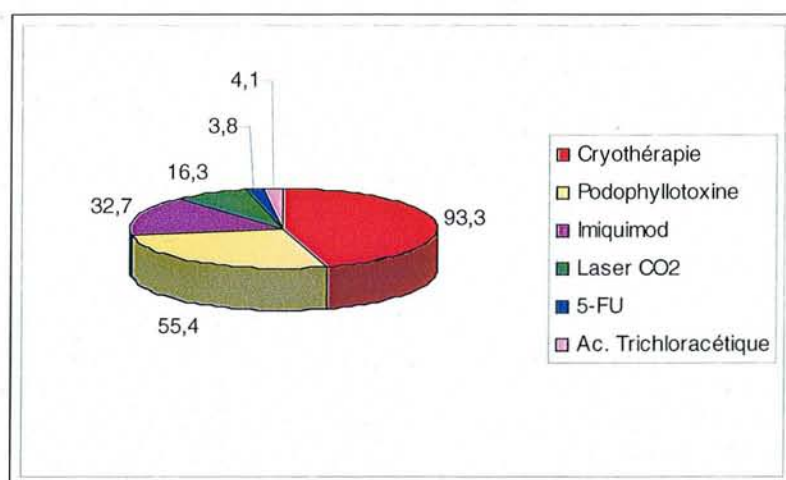


Fig. n° 24 : Fréquence d'utilisation de différents traitements en première intention, d'après Mahé *et al.*, 2002

La figure n° 24 fait apparaître les traitements les plus fréquemment utilisés chez l'homme en première intention : cryothérapie, podophyllotoxine, imiquimod, laser CO₂. Nous allons décrire ces différents traitements en commençant par les traitements les plus prescrits.

1.1.6.1. Les traitements les plus utilisés

Le choix du traitement des condylomes dépend du nombre de lésions et de leur caractère kératinisé ou non. La figure n° 25 reprend ces éléments au sein d'un arbre décisionnel.

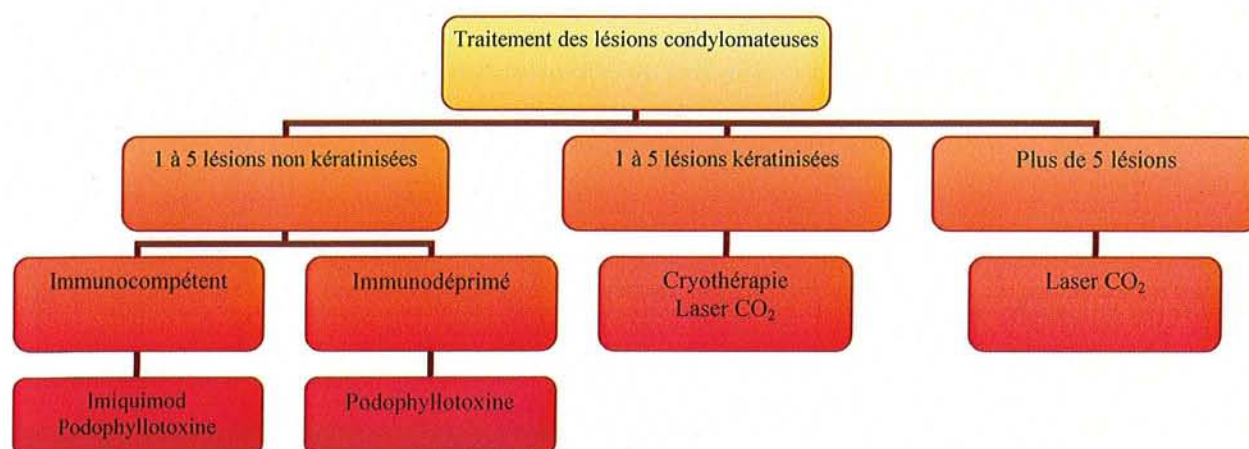


Fig. n° 25 : Arbre décisionnel pour le traitement des condylomes anogénitaux

a. La cryothérapie

Cette méthode agit par cristallisation de l'eau intracellulaire entraînant la mort de la cellule.

Les auteurs s'accordent à dire qu'il s'agit de la méthode de choix pour traiter les lésions peu nombreuses du versant cutané du pénis (Kridelka, 1999 ; Pouget, 1999).

Le traitement s'effectue au cabinet du praticien. Le nombre de séances nécessaires pour obtenir une guérison complète est variable selon les patients traités. L'application préalable d'anesthésiques locaux (Emla® crème) permet de traiter les lésions profuses au prix de douleurs tolérables. Le traitement consiste en l'application d'azote liquide sur les lésions à l'aide d'un coton imbibé d'azote liquide, comme pour traiter les verrues plantaires. L'azote liquide est appliqué jusqu'au blanchiment des lésions et de la périphérie sur 1 à 5 mm ce qui correspond à un temps d'application de 20 à 30 secondes (Mahé *et al.*, 2002 ; Von Krogh *et al.*, 2000).

Il s'agit d'une opération douloureuse, toutefois cette douleur peut être atténuée par l'utilisation d'anesthésiques locaux. Cette technique laisse très rarement des séquelles comme des zones dépigmentées (von Krogh *et al.*, 2000).

Les taux de guérison varient de 54 à 90% et des récurrences dans 40 % des cas (Aractingi, 2000 ; von Krogh *et al.*, 2000 ; Beutner *et al.*, 1999 ; Kridelka, 1999 ; Pouget, 1999).

Cette méthode présente de nombreux avantages comme sa simplicité d'emploi, le fait qu'elle entraîne peu de lésions cicatricielles, en revanche, elle est difficile à standardiser et de nombreuses applications sont nécessaires. En France 93,3 % des dermatologues l'utilisent en première intention chez l'homme (Lukasiewicz *et al.*, 2002).

b. La podophyllotoxine 0,5% - CONDYLINE®, WARTEC®

Il s'agit d'un traitement chimique antimitotique qui bloque les cellules en division en métaphase et qui agit également au niveau de la microcirculation en provoquant des spasmes des vaisseaux, ce qui induit une nécrose tissulaire (Beutner *et al.*, 1999 ; Pouget, 1999b). Le produit se présente sous forme d'une solution à 0,5% à appliquer localement.

La podophyllotoxine est indiquée dans le traitement des verrues génitales externes. Jusqu'à la commercialisation de l'imiquimod il s'agissait d'un traitement de choix des condylomes du pénis (Laurent, 1996). La podophyllotoxine constitue une thérapie ambulatoire, en conséquence, le praticien et le pharmacien doivent s'assurer que le patient est en mesure de se traiter efficacement, dans le cas contraire, un autre traitement devra être envisagé.

Le traitement est appliqué par le patient lui-même. La posologie est d'une application matin et soir pendant trois jours consécutifs par semaine pendant 4 semaines. Le produit n'a pas besoin d'être rincé (Pouget, 1999, von Krogh *et al.*, 2000). Il est conseillé de réaliser la première application au cabinet du praticien afin que le patient apprécie la quantité de produit à appliquer et les endroits où l'appliquer. Le praticien et le pharmacien au moment de la délivrance devront insister sur le fait qu'un excès de produit n'accélère pas la guérison mais majore le risque d'apparition d'effets secondaires.

Les effets secondaires sont essentiellement locaux : inflammation (64%), érosion cutanée (63%), brûlures (59%), douleurs (46%) (Aractingi, 2000 ; Von Krogh *et al.*, 2000).

Les résultats sont variables selon que le patient s'administre lui-même le traitement ou bien s'il est encadré, on observe ainsi des taux de rémission de 37 à 91% (Von Krogh *et al.*, 2000 ; Beutner, 1999 ; Kridelka, 1999 ; Pouget, 1999).

De la même manière, la proportion de patients souffrant de récurrence varie de 0 à 100% selon les études (von Krogh *et al.*, 2000 ; Beutner, 1999 ; Kriedlka, 1999 ; Pouget, 1999).

C'est une thérapeutique assez fréquemment prescrite chez l'homme par les dermatologues : dans 55,4% des cas en première et dans 40,3% des cas en deuxième intention (Mahé *et al.*, 2002).

c. L'imiquimod 5% - ALDARA®

Cet analogue de nucléoside permet *in vitro* la synthèse de nombreuses cytokines (interférons α et γ) nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire suffisante pour éradiquer les HPV (Bouscarat *et al.*, 2002). Cette influence de l'imiquimod sur le taux de cytokines a été confirmée par des observations *in vivo* (Berman, 2000). Ainsi en induisant la synthèse de médiateurs de l'immunité, l'imiquimod permet d'obtenir une réponse immunitaire efficace.

L'AMM stipule que la crème ALDARA® est indiquée dans le traitement local des verrues génitales et périanales externes de l'adulte. Ce traitement est réservé au patient immunocompétent, il n'a pas été évalué chez les patients infectés par le VIH mais contrôlé virologiquement.

L'imiquimod est une thérapie ambulatoire, le produit se présente sous la forme d'une pommade en sachets. La posologie recommandée est d'une application trois fois par semaine pendant seize semaines. Le produit est appliqué le soir et rincé le lendemain matin à l'eau claire et au savon doux.

En terme de tolérance, les études réalisées sur ce traitement révèlent essentiellement des cas d'érythèmes locaux de gravité variable (67 % des cas) pouvant être sévères (6% des cas) (Bouscarat *et al.*, 2002). Toutefois, il reste un traitement bien toléré.

Les études réalisées pour évaluer l'efficacité de l'imiquimod sont assez nombreuses, ce qui n'est pas le cas pour les autres thérapeutiques. Le tableau III reprend les données recueillies au cours de plusieurs études cliniques. Notamment plusieurs études ont été effectuées pour connaître la concentration la plus efficace en imiquimod à utiliser. Ainsi la crème à 5% permet d'obtenir les meilleurs résultats. Il apparaît également que ce traitement serait moins efficace chez l'homme que chez la femme (Bouscarat *et al.*, 2002 ; Moore *et al.*, 2001 ; Berman, 2000 ; Von Krogh, 2000).

Tableau V : Récapitulatif des données publiées sur l'efficacité de l'imiquimod en application locale, d'après Moore *et al.*, 2001

Résultats à l'issue du traitement	Nombre d'études	Pourcentages moyens (limites)
Disparition complète des verrues		
▪ Avec imiquimod 5%	5	47 (41-53)
▪ Avec imiquimod 1%	2	18 (12-23)
▪ Chez les femmes traitées par imiquimod	3	72 (64-80)
▪ Chez les hommes traités par imiquimod	3	37 (29-44)
50% de réduction de la taille des verrues		
▪ Avec imiquimod 5%	4	72 (67-78)
▪ Avec imiquimod 1%	2	34 (28-41)
▪ Chez les femmes traitées par imiquimod	1	85 (74-95)
▪ Chez les hommes traités par imiquimod	2	68 (60-77)
Disparition complète des verrues sans récurrences		
▪ Avec imiquimod 5%	3	37 (31-43)
▪ Avec imiquimod 1%	2	15 (10-20)

L'imiquimod est donc un traitement avec un mode d'action original mais qui n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure ou d'une réduction du coût du traitement par rapport aux traitements déjà disponibles. Une étude comparant le coût d'un traitement par imiquimod à celui d'un traitement par podophyllotoxine a abouti à des montants sensiblement identiques

(Lafuma *et al.*, 2003). Son intérêt est plus marqué pour la femme chez laquelle l'imiquimod est plus efficace que chez l'homme. Ces résultats n'ont pas empêché les dermatologues français de prescrire l'imiquimod chez 32,7 % des hommes en traitement de première intention en 2002 (Mahé *et al.*, 2002).

d. Le laser CO₂

Cette technique présente comme intérêt principal de permettre de maîtriser le degré et la profondeur de la destruction tissulaire effectuée. Cet avantage peut être mis à profit pour le traitement des lésions urétrales (Aynaud *et al.*, 1992). Le laser est également assez volontiers utilisé en deuxième intention (32% des cas, d'après Mahé *et al.*, 2002) dans le traitement des condylomes externes.

Cette technique est plus lourde que les précédentes et nécessite impérativement une anesthésie locale, il est même recommandé à l'opérateur de ne pas hésiter à utiliser la neuroleptanalgie en cas de lésions profondes voire l'anesthésie générale (Laurent, 1996).

La lésion est balayée par le rayon du laser, il se forme une zone nécrosée qui est éliminée par l'opérateur. La lésion traitée est ensuite examinée au péniscope afin de détecter des lésions résiduelles qui seront traitées de la même manière (Pouget, 1999).

Les zones traitées devront bénéficier de soins locaux afin de prévenir les infections et d'assurer une bonne cicatrisation. Les soins quotidiens consistent en toilettes avec un savon antiseptique dilué (CYTEAL®, SEPTIVON®) suivies de l'application d'éosine aqueuse pour assécher les lésions (Pouget, 1999).

Les effets secondaires à types de brûlures peuvent être très importants en cas de lésions nombreuses, ils nécessitent l'emploi d'antalgiques puissants et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le risque cicatriciel n'est pas négligeable (28 % des cas) (Bouscarat *et al.*, 2002 ; Arinçingî *et al.*, 2000). Enfin, cette technique expose l'opérateur à des vapeurs pouvant provoquer une papillomatose laryngée.

Elle varie de 27 à 100% et les récurrences de 10 à 35 % (Arinçingî, 2000 ; Kridelka, 1999)

Au final, il s'agit d'une méthode efficace de traitement des condylomes qui n'est cependant pratiquée que par un nombre limité de praticiens expérimentés.

1.1.6.2. Les autres traitements

Nous décrirons tout d'abord l'utilisation d'acide trichloracétique (TCA) et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement des condylomes anogénitaux chez l'homme qui est faiblement documentée dans la littérature. En fait les gynécologues ont plus souvent recours à ces produits que les dermatologues. Ensuite nous nous intéresserons à l'électrocoagulation et à la chirurgie avant d'envisager la thérapie par interférons.

a. L'acide trichloracétique (TCA)

Le TCA est un agent kératolytique. On utilise une solution aqueuse fortement concentrée (80%). Ce produit n'est pas absorbé de manière systémique et peut donc être utilisé pour traiter les muqueuses (Kridelka, 1999).

Le TCA est un traitement ancien qui garde des indications, notamment pour les lésions endométriales ou urétrales distales (fosse naviculaire) (Bouscarat *et al.*, 2002). En effet il est efficace pour des lésions de petites tailles et peut être utilisé sur les muqueuses (Laurent, 1996).

Comme pour la 5-FU, ce produit est délicat à manipuler et ne constitue pas une thérapie ambulatoire, il demande à l'opérateur une certaine expérience afin d'éviter des brûlures trop profondes. Le produit est appliqué avec un coton tige, durant quelques secondes. Le patient doit effectuer une à deux séances hebdomadaires pendant trois semaines ce qui demande une disponibilité qu'il ne possède pas nécessairement (Bouscarat *et al.*, 2002). Afin d'éviter tout problème de compliance le patient devra donc être d'emblée prévenu du rythme des consultations nécessaires.

Les effets secondaires sont essentiellement opérateur-dépendant. Les solutions de TCA sont très liquides et l'opérateur doit prendre garde à éviter tout débordement sur la peau saine. Les effets secondaires logiquement observés sont : érythèmes, brûlures (intenses pendant 10 minutes après l'application du produit), érosions, ulcérations. En cas d'excès d'application, l'opérateur peut utiliser une solution de bicarbonate de sodium pour neutraliser l'acide (Von Krogh *et al.*, 2000 ; Beutner *et al.*, 1999).

Les études ont montré une efficacité de 80% et des taux de récurrences de 40% (Pouget, 1999). En France ce produit n'est utilisé par les dermatologues que dans 4,1 % des cas en première intention et dans 1,2 % des cas en seconde intention (Mahé *et al.*, 2002).

b. Le 5-fluorouracile (5-FU) 5% – EFUDIX®

Le 5-FU est un antimétabolique qui présente une affinité particulière pour les kératinocytes anormaux et les tissus à croissance rapide. Il permet d'inhiber la réplication.

Le 5-FU est indiquée dans le traitement des verrues génitales externes chez l'homme et la femme.

La posologie recommandée est variable : une application par jour le soir à rincer le matin pendant 5 à 10 jours ou, mieux tolérée, une application deux fois par semaine le soir à rincer le matin pendant 10 semaines. Il s'agit d'un produit délicat à manipuler, avec une fréquence élevée d'effets secondaires locaux. En conséquence, il est appliqué au cabinet du praticien (Kridelka, 1999 ; Pouget, 1999).

Des effets secondaires sont observés constamment avec ce traitement : érythème, œdème, brûlures, érosion, ulcérations, dysurie en cas d'application au niveau de l'urètre, atteinte du scrotum due à une macération du produit dans les plis. Toutes ces atteintes sont très douloureuses et limitent l'utilisation de ce traitement (Pouget, 1999).

L'efficacité varie de 10 à 95% (Arinctingi, 2000). En fait, si ce traitement ne se démarque pas par une efficacité supérieure à celle des autres traitements, il présente en revanche des effets secondaires bien plus importants. Ainsi il est assez rarement utilisé chez l'homme par les dermatologues en France : 3,8 % des cas en première intention et 7,2 % des cas en deuxième intention (Mahé et *al.*, 2002).

c. L'électrocoagulation

Encore appelé électrocautérisation, cette technique est moins utilisée depuis l'apparition du laser. Comme dans le cas du laser, elle nécessite un opérateur expérimenté et expose à des vapeurs potentiellement contaminantes. Les résultats obtenus sont relativement satisfaisants mais cette technique entraîne des cicatrices trop importantes, par conséquent elle est de moins en moins utilisée (Pouget, 1999).

On ne dispose pas assez d'études sur cette technique pour pouvoir apprécier son efficacité.

En France les dermatologues ont recours à cette technique dans 10% des cas en première intention et dans 9% des cas en deuxième intention, ce qui est tout de même plus important que les traitements locaux comme le TCA et le 5-FU.

d. La chirurgie

L'exérèse chirurgicale de lésion condylomateuse est rare. Elle se justifie en cas d'atteinte importante endopréputiale chez le sujet non circoncis, l'ablation du prépuce permettant d'éliminer en une fois toutes les lésions, dans le cas d'une lésion isolée et récidivante, dans le cadre d'un traitement global anogénital.

Il n'existe pas d'indication précise pour cette technique. Le choix d'y avoir recours dépend tout à la fois de l'expérience du praticien, de la localisation des lésions et de leur nombre. Elle ne présente pas d'avantage en terme d'efficacité, notamment 20 à 30 % des patients présentent des récurrences sur les bords des régions traitées. Elle reste une technique rarement utilisée (1% des cas d'après Mahé *et al.*, 2002).

e. Les interférons

Les interférons sont des molécules qui sont synthétisées et sécrétées par les premières cellules infectées et induisent temporairement chez les autres cellules saines une résistance accrue à cette infection virale. Les interférons ne sont pas actifs par eux-mêmes contre l'infection virale mais ils induisent la formation de molécules qui vont être les véritables effecteurs de l'activité antivirale. Les principaux mécanismes antiviraux induits par les interférons interfèrent avec la traduction de l'ARN viral, ce qui empêche la multiplication virale (Delpeyroux, 1993).

Trois modes d'administration ont été utilisés pour évaluer l'efficacité des interférons : intra lésionnel, systémique ou topique. Seules les injections intralésionnelles ont montré une certaine efficacité en traitement adjuvant au niveau des sites de traitement au laser en utilisant des injections d'un million d'unités trois fois par semaine pendant trois mois (Beutner, 1999 ; Laurent, 1996).

Toutefois compte tenu d'un mauvais rapport bénéfice/risque et coût/bénéfice, cette thérapeutique ne semble pas promise à un grand avenir. En effet le traitement par interféron expose à de nombreux effets secondaires (syndrome pseudo grippal, nausées, vomissements, dépression, leucocytopénie, thrombocytopénie), par ailleurs le produit n'a pas démontré une efficacité supérieure aux traitements déjà décrits, il semblerait simplement qu'il y ait moins de récurrences sous interféron (Pouget, 1999b). A ce jour aucune spécialité à base d'interféron ne possède d'indication dans le traitement des verrues génitales externes.

1.1.6.3. Les perspectives thérapeutiques

a. Les traitements antiviraux

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement antiviral spécifique des HPV. Certaines études ont été réalisées sur le cidofovir, il s'agit d'un analogue nucléosidique donc l'activité antivirale s'exerce sur les virus à ADN. Cette molécule présente une toxicité rénale trop importante pour permettre son usage systémique, c'est pourquoi des études permettant d'évaluer son efficacité en usage local sont réalisées notamment chez des patients infectés par le VIH. Les premiers résultats faisaient état de 20 à 30 % de guérison en 10 jours de traitement. Les taux de récurrences, la tolérance du produit ne sont pas encore connus (Beutner *et al.*, 1999).

b. Le Bacille de Calmette-Guerin (BCG)

Le BCG est très immunogène, cette propriété a déjà été mise à profit pour traiter les carcinomes superficiels des voies urinaires, notamment de la vessie (IMMUCYST®). Les études réalisées sur le sujet sont trop peu nombreuses et concernent trop peu de patients pour que des conclusions puissent être tirées, mais il s'agit d'une voie qu'il serait intéressant de continuer à explorer pour le traitement des récurrences (Böhle *et al.*, 1998).

1.2. La tumeur de Buschke –Löwenstein

La tumeur de BL survient essentiellement chez l'homme. Bien qu'étant associée à des HPV à faible risque oncogène, une évolution maligne reste possible (Buffet *et al.*, 2002). Il s'agit généralement de lésions de grande taille (6cm x 4cm x 1cm dans un cas rapporté par Buffet *et al.*, 2002).

Le traitement actuel de la tumeur de BL repose sur le traitement chirurgical par exérèse complète de la tumeur. Cette exérèse est réalisée soit par lame froide, soit par électrocoagulation, soit par laser CO₂ (Aynaoud and Bergeron, 2004). Cette ablation permet ensuite d'analyser la tumeur du point de vue histologique afin d'en apprécier le caractère invasif qui est affirmé par la rupture de la membrane basale. Les tumeurs de BL sont

extrêmement résistantes aux traitements ce qui impose un suivi étroit du patient. Les récurrences peuvent être traitées par laser CO₂, les traitements topiques étant peu efficaces.

Un terrain particulier doit être recherché, ainsi que d'autres IST. L'échographie abdomino-pelvienne et inguinale permet de rechercher les adénopathies, qui signent le caractère invasif de la pathologie (Buffet *et al.*, 2002).

1.3. Les néoplasies intraépithéliales anogénitales

Il est très important de détecter et de traiter les néoplasies intraépithéliales en raison du fait que ces lésions peuvent être précurseurs de cancers invasifs. Nous décrirons le traitement et le suivi de ces lésions pour les localisations génitales, d'une part, et pour les localisations anales, d'autre part.

1.3.1. Le diagnostic

1.3.1.1. Clinique

La clinique, décrite au chapitre II, peut être très variable et un aspect classique de condylome acuminé peut même cacher une PIN de gravité variable (Aynaud *et al.*, 1994). La clinique et l'interrogatoire du patient permettent d'établir un faisceau de présomptions qui conduiront à suspecter une lésion néoplasique. Le diagnostic ne pourra ensuite être définitivement établi qu'à partir d'un prélèvement et d'une analyse histologique (Gross and Pfister, 2003).

1.3.1.2. Histologie

L'analyse histologique doit toujours précéder le traitement de la ou des lésions à traiter. Seule l'histologie permet de connaître le grade, c'est-à-dire la sévérité, d'une lésion néoplasique. Le grade d'une néoplasie intraépithéliale reflète la hauteur de l'épithélium qui est intéressée par des anomalies cytologiques. Dans les lésions de grade I un tiers seulement de l'épithélium présente des anomalies cytologiques, dans les lésions de grade II deux tiers et dans les lésions de grade III la totalité de l'épithélium. Les lésions de grade III sont également appelées carcinomes *in situ* (Aynaud and Bergeron, 2004 ; Martin and Bower, 2001).

1.3.1.3. Diagnostic différentiel

Les PIN dans lesquels les HPV sont impliqués, c'est-à-dire la maladie de Bowen et l'érythroplasie de Queyrat, sont des PIN indifférenciées. Elles peuvent être confondues avec d'autres PIN, dites différenciées, comme le lichen scléreux, la maladie de Paget ou le sarcome de Kaposi. Une lésion érythémateuse de balanite de Zoon doit être distinguée d'une PIN par biopsie. Une PIN dont l'aspect a changé récemment peut également s'avérer être un carcinome invasif. Certaines lésions condylomateuses peuvent également faire évoquer des PIN d'autant plus que le patient est âgé, dans ce cas la biopsie et l'analyse histologique permettent de lever le doute.

1.3.2. Traitement et suivi des néoplasies intraépithéliales

1.3.2.1. Les néoplasies intraépithéliales du pénis

Le traitement des PIN dépend de la localisation des lésions, de leur étendue, du grade de la lésion. Les lésions balano-préputiales, peu étendues, sont traitées par destruction thermique au laser CO₂. Cette technique permet d'apprécier la profondeur et l'homogénéité de la destruction. Par ailleurs, cette technique entraîne peu de lésions cicatricielles. Malgré son efficacité, la cryothérapie est moins indiquée pour les néoplasies intraépithéliales en raison de leur caractère endophytique et de la difficulté pour l'opérateur de contrôler la profondeur de son action (Bonnetblanc, 2003). La chirurgie est par contre utilisée, notamment en cas de localisation préputiale, la circoncision permettant une ablation aisée de la lésion (Aynaud and Bergeron, 2004).

Les études évaluant l'efficacité des traitements topiques dans cette indication sont peu nombreuses (Bonnetblanc, 2003). L'imiquimod a ainsi été testé chez la femme atteinte de néoplasie intraépithéliale de la vulve, du vagin et du col de l'utérus mais sur un nombre de patientes restreint, les résultats semblaient assez encourageants pour inciter les auteurs à lancer des essais cliniques de plus grande ampleur (Diaz-Arrastia et *al.*, 2001). Chez l'homme aussi les chercheurs ont tenté de traiter les néoplasies intraépithéliales du pénis avec l'imiquimod, mais en raison de la rareté de cette pathologie aucune étude à grande échelle n'a pu être réalisée. Ainsi à travers 5 études (dont seuls les résumés ont pu être consultés), ce sont 6 patients atteints de différentes formes de néoplasie intraépithéliale du pénis (2 cas de maladie de Bowen, un cas d'érythroplasie de Queyrat, 3 cas de carcinome in situ) qui ont pu

être traités efficacement avec l'imiquimod (Danielsen *et al.*, 2003 ; Micali *et al.*, 2003 ; Kaspari *et al.*, 2002 ; Orengo *et al.*, 2002 ; Schroeder and Sengelmann, 2002). Un nombre accru de patients est nécessaire pour définir les conditions d'utilisation de l'imiquimod dans le traitement des carcinomes *in situ*, l'imiquimod constituerait alors une alternative solide aux méthodes chirurgicales et à leurs effets secondaires (cicatrices, mutilation).

Quelle que soit la méthode choisie, un suivi sur plusieurs années est important (Bonnetblanc, 2003)

1.3.2.2. Les néoplasies intraépithéliales de la région anale

Le traitement des lésions dépend en premier lieu de leur localisation, périanale ou anale.

a. Localisation périanale

Les petites lésions ($<1 \text{ cm}^2$) peuvent être traitées avec des traitements locaux. Toutefois ces traitements ne peuvent être appliqués par le patient lui-même que si les lésions sont visibles pour lui, il faut s'assurer également que le patient sera compliant. Les AIN I, II et III sont ainsi traitées par la podophyllotoxine ou par l'imiquimod si le sujet est immunocompétent. En cas d'échec de ces thérapies de première intention ou si le patient ne peut localiser les lésions à traiter, le traitement revient au praticien qui pourra utiliser du TCA ou la cryothérapie (Chin-Hong and Palefsky, 2002).

Les lésions de taille moyenne et de grande taille sont traitées de manière plus radicale en raison du plus grand risque de progression vers le cancer. Ainsi on utilise la chirurgie par laser CO₂ pour supprimer les AIN II et III, les éventuelles récurrences sont traitées par application locale de TCA et cryothérapie (Chin-Hong and Palefsky, 2002).

La figure n° 26 reprend l'arbre décisionnel du traitement des AIN périanale.

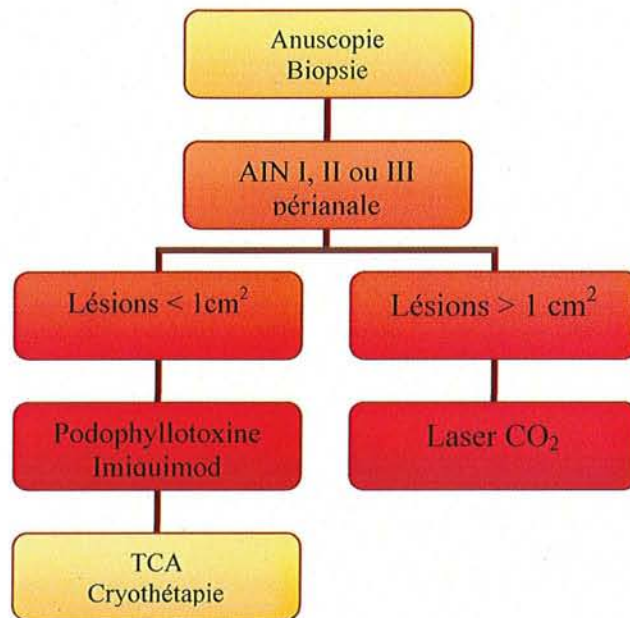


Fig. n° 26 : Arbre décisionnel pour le traitement des AIN périanales, d'après Chin-Hong and Palefsky, 2002

b. Localisation intra-canalair

Le traitement des AIN du canal anal est plus délicat que celui des AIN périanales en raison tout d'abord de la difficulté d'accès aux lésions, de la topographie variable du canal anal, de la présence de reliefs ou d'hémorroïdes. Tout traitement ambulatoire est exclu.

Les lésions de petite taille peuvent être traitées par application de topiques comme le TCA ou par cryothérapie (Fig. n° 27). L'électrocoagulation peut également être utilisée.

Les lésions de taille moyenne et de grande taille sont traitées chirurgicalement par laser CO₂ s'il s'agit d'AIN II ou III. S'il s'agit d'une AIN I symptomatique (avec relief), elle sera également traitée par chirurgie laser. Les patients présentent des douleurs pendant 2 semaines après l'opération ainsi que des saignements. Les sténoses du canal anal et les infections sont rares.

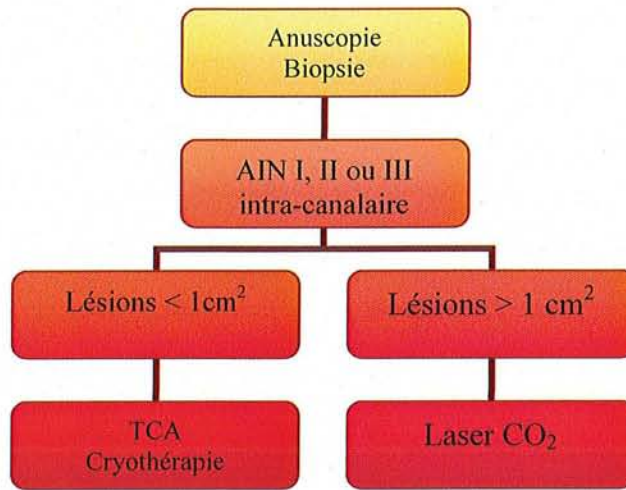


Fig. n° 27 : Arbre décisionnel pour le traitement des AIN intra-canalaire, d'après Chin-Hong and Palefsky, 2002

c. Suivi des patients

Après chirurgie, le patient est examiné deux mois après son opération afin de repérer des lésions résiduelles qui peuvent souvent être traitées par des topiques. Un suivi semestriel pendant un an est ensuite nécessaire (Chin-Hong and Palefsky, 2002) puis le patient devra faire un dépistage annuel comme nous le décrirons au paragraphe concernant la prévention.

1.4. Les carcinomes invasifs

Nous envisagerons tout d'abord la prise en charge des cancers du pénis avant de nous intéresser aux cancers de la marge et du canal anal.

1.4.1. Le pénis

1.4.1.1. Diagnostic

Les carcinomes invasifs sont souvent des lésions isolées, touchant des patients âgés (68 ans en moyenne selon Aynaud *et al.*, 2000). Le diagnostic nécessite toujours la biopsie pour examen histologique de la tumeur. Selon les résultats de la biopsie, les techniques d'imagerie

permettent de préciser le degré invasif de la tumeur. L'association européenne d'urologie (EAU) recommande d'utiliser d'abord l'échographie puis l'IRM en cas de difficultés à interpréter l'échographie (Algaba *et al.*, 2002). En raison du réseau lymphatique très important au niveau du pénis, les métastases ganglionnaires sont assez fréquentes et doivent être recherchées par palpation au niveau inguinal et au niveau abdominal. Si des ganglions sont détectés à la palpation, ils doivent être biopsiés (Algaba *et al.*, 2002).

Le pénis est rarement le siège de métastases d'autres tumeurs, certains cas ont été rapportés pour des tumeurs prostatiques ou du rectum (Syed *et al.*, 2003 ; Algaba *et al.*, 2002).

En l'état actuel des recherches, la présence ou l'absence d'ADN HPV dans une tumeur du pénis ne semble pas influencer le pronostic vital du patient. Ainsi le diagnostic virologique n'est pas pratiqué (Syed *et al.*, 2003).

1.4.1.2. Traitement

Le traitement principal des tumeurs péniennes est la chirurgie. Le traitement des lésions cancéreuses du pénis dépend du degré d'extension de la tumeur (cf. classification chapitre II). Les tumeurs de types T3 et T4 relèvent de la pénectomie complète. Les lésions de type T1 de petite taille, bien délimitées, au niveau du prépuce peuvent être traitées par circoncision avec une marge de 2 cm. Le laser CO₂ et Nd:YAG sont utilisés pour traiter les lésions de petite taille, superficielles. Ce type de traitement est beaucoup plus efficace pour des lésions de type T1 que pour les lésions de type T2 ou T3. Pour ces dernières c'est la pénectomie partielle qui est la plus indiquée avec des marges de 1,5 à 2 cm autour de la tumeur (Pow-Sang *et al.*, 2001).

Les patients présentant des ganglions palpables sont mis sous traitement antibiotique pendant 4 à 6 semaines après l'opération de la tumeur. Les antibiotiques utilisés sont les pénicillines antistaphylococciques (oxacilline, cloxacilline) à la dose quotidienne de 3 g par voie orale. Cette antibiothérapie permet d'une part de déterminer si les adénopathies initiales sont de nature inflammatoire (infectieuse) ou néoplasique, d'autre part, elle permet de réduire le risque infectieux post-opératoire (Walsh *et al.*, 1998). Les patients avec des adénopathies persistantes après ce traitement subissent une lymphadénectomie bilatérale (Syed *et al.*, 2003). Le suivi des patients sans adénopathie palpable est délicat c'est pourquoi on recommande de pratiquer une lymphadénectomie pour tous les types de tumeur exceptées les tumeurs T1 bien différenciées (Chen *et al.*, 2004 ; Syed *et al.*, 2003 ; Algaba *et al.*, 2002). Ces derniers seront suivis tous les 2 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

Le problème posé par la chirurgie est la mutilation du pénis qui en résulte. La radiothérapie peut être utilisée afin de pallier à ce problème. Toutefois elle ne s'adresse pas à tous les patients, un sujet présentant encore une activité sexuelle, avec une lésion de petite taille, bien délimitée pourra en bénéficier. La radiothérapie peut également être utilisée en complément de la lymphadénectomie. Cependant, ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, on peut ainsi observer des sténoses du méat, le développement de fistules et des nécroses cutanées. Le développement de méthode et de matériel plus performants permettent de diminuer ces effets néfastes (Syed *et al.*, 2003).

Malgré l'exérèse chirurgicale de la tumeur et la lymphadénectomie, certains patients avec des tumeurs d'un stade avancé peuvent présenter des métastases distantes (foie, poumons, cerveau, os). Ces patients bénéficient de traitement chimiothérapeutique avec les molécules ayant démontrées leur activité dans le traitement des carcinomes du pénis : bléomycine, methotrexate, vincristine, cisplatine, 5-fluorouracile (Syed *et al.*, 2003). L'EAU recommande de réaliser une chimiothérapie d'induction avec trois à quatre cures de cis-platine et de 5-fluoro-uracile à trois semaines d'intervalle (Algaba *et al.*, 2002). Les doses utilisées sont respectivement de 100 mg/m² et 1 g/m² pour le cis-platine et la 5-FU, l'administration se fait par voie intraveineuse en une fois le premier jour de la cure (Walsh *et al.*, 1998).

Une cure d'entretien peut être administrée en utilisant une association de vincristine, bléomycine, méthotrexate. La vincristine est injectée par voie intraveineuse le premier jour de la cure à la dose de 1 mg. On injecte ensuite par voie intramusculaire 15 mg de bléomycine 6 heures et 24 heures après la vincristine. Enfin le troisième jour on administre 30 mg de méthotrexate par voie orale au patient. Cette cure est répétée pendant 8 à 12 semaines (Algaba *et al.*, 2002 ; Walsh *et al.*, 1998).

1.4.2. La région anale et périanale

1.4.2.1. Diagnostic

Les signes cliniques qui prédominent sont les douleurs et les saignements. Des ténésmes peuvent signer une atteinte des muscles des sphincters par la tumeur. On peut observer des ganglions inguinaux, péri-rectaux et iliaques.

Le diagnostic différentiel doit faire écarter des hémorroïdes. Les hémorroïdes ne provoquent que rarement des douleurs en dehors des exonérations (Gervaz *et al.*, 2003).

Seule l'histologie permet de poser le diagnostic de cancer invasif en observant la rupture de la membrane basale de l'épithélium.

1.4.2.2. Traitement

Les cancers anaux sont radiosensibles, la plupart peuvent être traités par chimioradiothérapie (CRT) (Gervaz *et al.*, 2003).

a. Les cancers de la marge anale

Le traitement recommandé pour ces cancers consiste en l'excision de la tumeur. Les récurrences sont également traitées par excision. La CRT avec la 5-FU et la mitomycine C peut être utilisée en cas de lésion d'une taille supérieure à 5 cm ou pour les récurrences. Le pronostic de ces cancers est bon avec un taux de survie à 5 ans de 90 %.

b. Les cancers du canal anal

Les lésions de petite taille (< 2 cm) peuvent être excisées, toutefois la plupart des patients présentent des lésions de plus grande dimension. Le traitement standard consiste en l'utilisation d'une chimiothérapie avec 5-FU et mitomycine C associée à une radiothérapie.

Après la CRT, les patients sont suivis tous les 3 mois afin de réaliser des biopsies pour s'assurer de l'absence de lésions résiduelles (< 6 mois) ou de récurrences (> 6 mois). Les résultats sont généralement bons mais la radiothérapie peut affecter le fonctionnement du sphincter interne, entraînant des risques d'incontinence fécale (Gervaz *et al.*, 2003).

Les patients qui ne répondent pas au traitement ou qui présentent une récurrence relèvent alors de la chirurgie et devront subir une résection abdominopérinéale (Gervaz *et al.*, 2003).

Les figures n° 28 et n° 29 résument l'arbre décisionnel de la prise en charge du cancer anal.

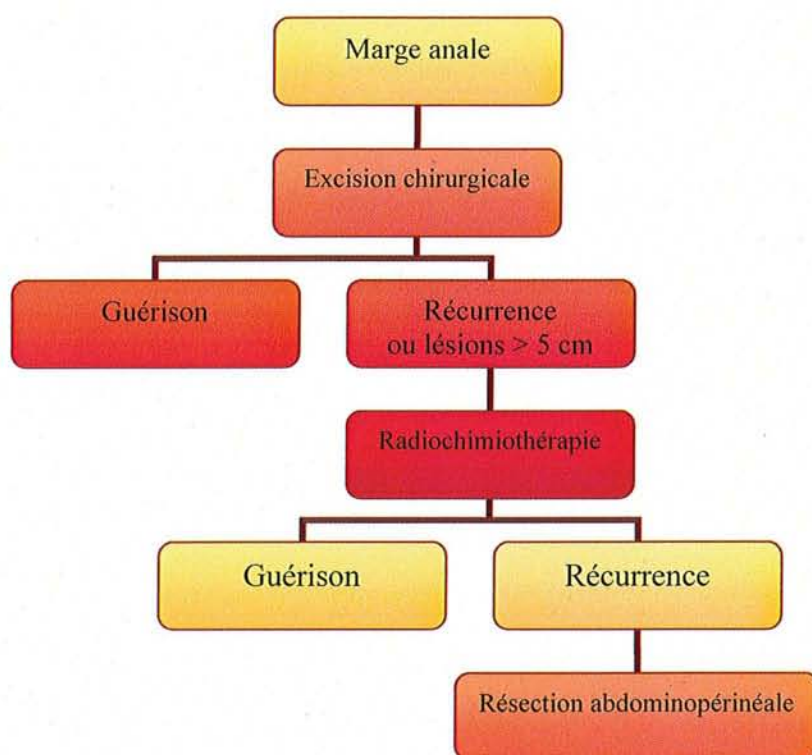


Fig. n° 28 : Arbre décisionnel pour le traitement des cancers de la marge anale, d'après Gervaz *et al.*, 2003

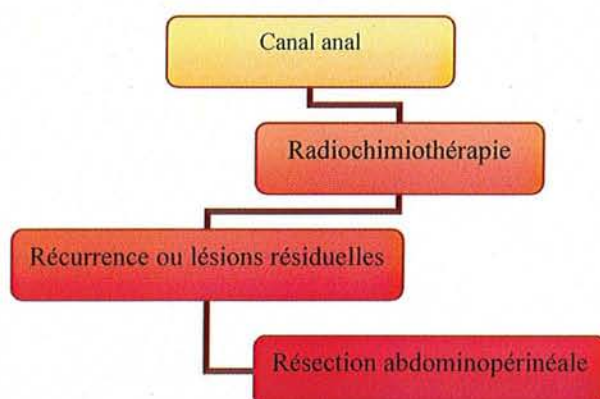


Fig. n° 29 : Arbre décisionnel pour le traitement des cancers du canal anal, d'après Gervaz *et al.*, 2003

II. La prévention

2.1. L'utilisation des préservatifs

L'intérêt des préservatifs dans la prévention de l'infection à HPV est difficile à évaluer en raison du nombre de publications contradictoires sur le sujet. Selon Hogewoning *et al.* (2003 b) et Bleeker *et al.* (2003), l'usage des préservatifs permettrait, d'une part, d'accélérer la régression des lésions de type macule chez les partenaires de femmes atteintes de CIN et, d'autre part, d'obtenir une guérison plus rapide des CIN 1 et 2. Ces auteurs pensent que le préservatif constitue une barrière qui empêche la transmission du virus entre les partenaires. Au sein d'un couple où des lésions dues à une infection à HPV sont découvertes il semble donc judicieux de conseiller l'usage de préservatifs afin d'accélérer la guérison du ou des partenaires.

A l'inverse d'autres auteurs comme Leroy (Aynaud and Leroy, 2003) affirment que « s'il est prouvé que le préservatif masculin est efficace contre le virus VIH, son utilisation contre le virus HPV est parfaitement inutile et ne fait que renforcer la suspicion ambiante. » et plus loin il ajoute : « [...] l'utilisation du préservatif n'a pas fait la preuve d'une quelconque efficacité. ». Aux Etats-Unis certains affirment de la même manière que l'utilisation des préservatifs ne confère aucune protection vis-à-vis de l'infection à HPV (Giles, 2003). En fait ces auteurs se réfèrent à une étude de Koutsky *et al.* parue en 2002 qui cherchait à évaluer l'efficacité des préservatifs dans la prévention de l'infection à HPV, des verrues génitales externes et des néoplasies du col de l'utérus. D'après la méta-analyse, il apparaissait qu'effectivement les préservatifs n'empêchaient pas la transmission de l'infection à HPV mais qu'ils protégeaient contre les verrues génitales externes, les néoplasies cervicales et même contre les cancers du col invasifs.

C'est pourquoi l'utilisation du préservatif est fortement recommandée au sein d'un couple où des lésions dues au virus HPV ont été diagnostiquées.

2.2. Le dépistage du partenaire d'un(e) patient(e) atteint(e) de condylomes ou d'une néoplasie intraépithéliale

Nous venons de décrire dans la prise en charge de l'infection à HPV chez l'homme l'importance de la recherche de lésions éventuelles chez le, la, les partenaires sexuelles du patient infecté. De même l'examen clinique du partenaire doit être effectué quand des lésions sont retrouvées chez sa, son, ses partenaires. L'examen du partenaire sexuel fait partie des recommandations européennes en terme de prise en charge des condylomes acuminés (Lukasiewicz *et al.*, 2000). Concernant les femmes atteintes de CIN la nécessité de réaliser une recherche de lésions chez le partenaire faisait encore débat en France et certains considéraient que cet examen était sans intérêt en raison de critères diagnostiques trop imprécis, de plus ils estimaient que cette démarche était psychologiquement agressive (Aynaud and Leroy, 2003).

Pourtant bien des éléments vont dans le sens de la nécessité de pratiquer cet examen. Tout d'abord Aynaud *et al.* ont montré que les partenaires de femmes atteintes de condylomes ou de CIN présentaient dans environ 50% des cas des lésions dues à des HPV (Aynaud *et al.*, 1994, Aynaud *et al.*, 1992). De plus on sait que dans environ deux tiers des cas les lésions chez l'homme sont infracliniques ce qui justifie une recherche minutieuse même si le partenaire estime être exempt de lésions (Aynaud *et al.*, 1992). Les bénéfices attendus de cet examen concernent les 2 partenaires, en effet si le partenaire présente un foyer infectieux passé inaperçu, il pourra être traité et sa partenaire sera moins exposée au virus ce qui diminue considérablement son risque de développer un cancer du col (Bosch *et al.*, 1996).

Le temps de cette consultation constitue également un moment où le praticien peut informer le patient sur la pathologie dont souffre sa partenaire, quels sont les risques pour lui et la partenaire. En effet la connaissance de l'infection à HPV est très limitée chez l'homme, même chez l'adulte, et dans tous les cas inférieure à celle qu'en a la femme (Holcomb *et al.*, 2004 ; Andersson–Ellström and Milsom, 2002).

L'infection à HPV est une IST, il paraît donc « incroyable » comme le recommande Leroy de ne pas révéler le caractère sexuellement transmis de cette pathologie afin de « préserver la paix des ménages » (Aynaud and Leroy, 2003). Il est vrai que la transmission du virus n'est pas exclusivement sexuelle, et que le virus peut s'exprimer après une phase de latence de plusieurs années toutefois ces éléments ne doivent pas faire occulter le risque de transmission sexuelle du virus.

En pratique l'examen du partenaire n'est pas facile à mettre en place puisque une seule consultation ne peut suffire pour écarter le risque contamination par HPV. En effet, le temps d'incubation est très variable selon les individus, le type de lésions dont souffre la partenaire. Il faut donc surveiller ces hommes au long cours, ce qui peut être difficile à leur faire admettre, d'autant qu'il n'existe pas de risque majeur pour eux. Ainsi le déroulement de la première consultation sera primordial pour pouvoir mettre en place un suivi rigoureux. Le patient doit être responsabilisé, il doit comprendre que son comportement va conditionner la rapidité de guérison de sa partenaire et la sienne s'il s'avère qu'il présente des lésions.

Au final après qu'une lésion à HPV soit diagnostiquée chez une femme il convient que le partenaire soit examiné dans les plus brefs délais. Si cet examen révèle la présence de lésions, elles seront traitées selon les modalités ci-dessus et un suivi sera mis en place. En cas d'absence de lésions, une visite de contrôle sera effectuée à six mois d'écart. On conseillera au patient d'utiliser des préservatifs pour tous rapports avec sa partenaire jusqu'à la guérison de celle-ci et pendant une période de sécurité de un an après la guérison.

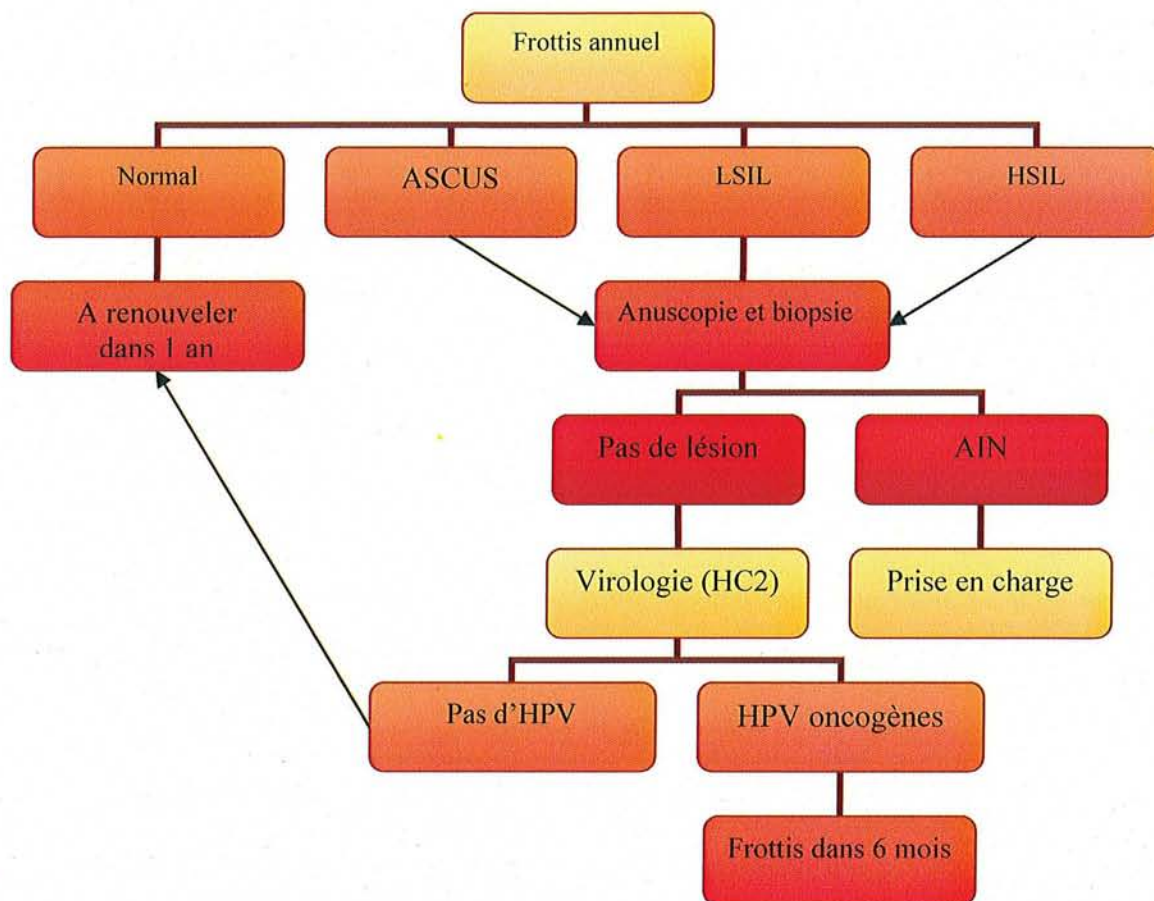
2.3. Le dépistage des néoplasies et des cancers anaux

En raison du caractère précurseur de cancer des AIN II et III et en vue de réduire l'incidence de ce cancer, il a été proposé de réaliser un dépistage dans certaines populations à risque comme les homosexuels, les patients atteints par le VIH ou les femmes atteintes de cancer du col, les patients atteints de condylomes périanaux.

Comme pour le dépistage du cancer du col et des CIN, le dépistage des AIN commencerait par un examen cytologique, suivi d'une confirmation par anoscopie et biopsie pour les frottis suspects.

L'échantillon est obtenu avec un écouvillon en Dacron. Les résultats obtenus par cytologie sont classés en normaux et anormaux, parmi les frottis anormaux, on distingue des frottis de signification indéterminée ou ASCUS (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance), des lésions intraépithéliales de bas grade, des lésions intraépithéliales de haut grade. Tous les patients avec des frottis anormaux sont adressés à des spécialistes pour réaliser une anoscopie et une biopsie des lésions. L'histopathologie permet de déterminer le grade de la lésion (Chin-Hong and Palefsky, 2002).

On peut ainsi proposer un arbre décisionnel pour le dépistage et le traitement des AIN (Fig. n° 30)



ASCUS : Atypical squamous cell of undetermined significance ; LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesions ; HSIL : High grade intraepithelial lesions ; HC2 : Hybrid capture 2^{ème} génération

Fig. n° 30 : Protocole de dépistage des AIN, d'après Chin-Hong and Palefsky, 2002 et Zbar *et al.*, 2002

2.4. La vaccination

Le développement d'un vaccin contre les HPV se heurta tout d'abord à l'incapacité de multiplier le virus en culture. Par ailleurs, il n'existe pas de modèle animal permettant de produire des HPV et on ne retrouve qu'une faible quantité de virus dans les lésions cliniques (Nardelli-Haeffliger *et al.*, 1997). Les HPV possèdent une propriété qui a permis de contourner ce problème. En effet les protéines de la capside L1 et L2 peuvent s'autoassembler pour

ce problème. En effet les protéines de la capside L1 et L2 peuvent s'autoassembler pour former ce que l'on nomme des Virus-Like Particles (VLPs), c'est-à-dire des particules virales en tout point semblables au virus complet mais sans pouvoir pathogène. Ces VLPs se sont tout de suite imposées comme de bons candidats pour servir de vaccin en raison de leur forte immunogénicité et de leur innocuité (les VLPs ne transportent pas de matériel génétique viral) (García-Carrancá, 2003).

Ainsi, pour produire les VLPs on peut utiliser la levure *Saccharomyces cerevisiae* ou des cellules d'insectes infectées par des baculovirus. D'autres auteurs recommandent d'utiliser *Salmonella typhimurium* pour produire les VLPs ce qui permet d'obtenir une immunité à la fois au niveau systémique et au niveau muqueux. Ces résultats ont été obtenus au terme d'expériences chez la souris mais il n'a pas encore été démontré que l'utilisation de *S. typhimurium* pour fabriquer les VLPs permettait d'obtenir les mêmes résultats chez l'Homme (Nardelli-Haeffliger *et al.*, 1997).

Depuis les premières expériences menées chez l'animal, l'étape de l'expérimentation humaine a été franchie avec succès, Harro *et al.* ont montré l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin en obtenant des taux d'anticorps 40 fois supérieurs à ceux observés dans une infection naturelle. La tolérance était excellente, les patients rapportant principalement des douleurs au point d'injection. Cette étude est particulièrement intéressante car les patients étaient à la fois des sujets masculins et féminins et qu'ils semblaient tous réagir au vaccin (Harro *et al.*, 2001). Les études portant sur l'efficacité du virus concernent essentiellement des femmes et visent à évaluer la capacité du vaccin à prévenir les néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus, lésions précurseurs des cancers du col. Dans une vaste étude portant sur un modèle de vaccin du laboratoire de recherche Merck, les résultats obtenus furent excellents : aucune des patientes ayant reçu le vaccin ne développa d'infection à HPV, de plus le vaccin se révéla très bien toléré (Koutsky *et al.*, 2002).

Aucune étude n'a évalué l'efficacité du vaccin chez l'homme. Pourtant on sait que le vaccin induit une immunité forte chez les sujets de sexe masculin comme chez les femmes. On peut donc penser qu'en diminuant le nombre d'hommes porteurs du virus cela permettrait de réduire le risque de dysplasies cervicales. Au-delà de cet aspect « altruiste » de la vaccination masculine, celle-ci protégerait la population masculine des dysplasies anogénitales dues aux HPV. Par ailleurs même si le vaccin à HPV n'a pas vocation à être thérapeutique, son utilisation chez des individus infectés par un type d'HPV ciblé par le virus permettrait de diminuer le risque de transmission du virus à d'autres partenaires (Lowy and Frazer, 2003). Ainsi les chercheurs envisagent d'utiliser des VLPs chimériques (cVLPs), il s'agit de VLPs

dans lesquels sont intégrées des protéines virales E6 ou E7 d'HPV de types oncogènes. Les cVLPs ont la capacité de déclencher une réponse immunitaire à médiation cellulaire contre les cellules cancéreuses infectées par les HPV. Cependant l'utilisation des cVLPs est tributaire de l'existence d'anticorps neutralisants préexistants, qu'ils soient dus à une infection naturelle ou à une vaccination. Une étude réalisée chez la souris a en effet permis de montrer que ces anticorps se fixaient aux cVLPs et limitaient leur efficacité (Da Silva *et al.*, 2001).

Malgré l'efficacité dont le vaccin contre les HPV semble faire preuve, l'évaluation du rapport coût/efficacité est déterminante dans le développement de la vaccination anti-HPV. Une étude publiée en 2003 par Sanders et al. cherche à évaluer ce rapport. L'étude en question a été réalisée aux Etats-Unis, elle prévoit de vacciner les jeunes filles à partir de douze ans, c'est-à-dire avant le début de l'activité sexuelle. Les premiers résultats indiquent que la vaccination permettrait de générer des économies par rapport à une prise en charge classique. D'autres études seront nécessaires pour estimer le rapport coût/efficacité en supposant la vaccination de tous les enfants (garçons et filles) de douze ans (Sanders and Taira, 2003).

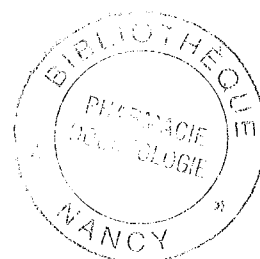
Actuellement plusieurs laboratoires, dont Merck Research Laboratories, MedImmune Inc., GlaxoSmithKline et le National Cancer Institute, effectuent des essais sur les vaccins anti-HPV. Malgré les très bons résultats déjà enregistrés, la commercialisation d'un vaccin n'est pas attendue avant 2 à 4 ans, les indications du vaccin notamment sont encore à définir (Sanders and Taira, 2003).

CONCLUSION

Les infections à HPV chez l'homme sont donc le plus souvent bénignes, évoluant rarement vers des cancers anogénitaux sauf dans des populations particulières comme les patients immunodéprimés. Toutefois même pour des lésions bénignes la prise en charge du patient s'avère longue et difficile en raison notamment du nombre fréquent de récurrences, du fait que l'on ne dispose pas d'un traitement spécifique contre le virus et des réponses variables des patients aux traitements. La guérison du patient dépend notamment de son comportement et de son observance. Ainsi les patients doivent comprendre la contagiosité importante du virus et la nécessité de se protéger et de protéger leur partenaire en rendant systématique l'usage du préservatif afin de rompre la chaîne de contamination du virus.

Même pour les spécialistes, les mécanismes de l'infection à HPV chez l'homme ne sont pas encore totalement élucidés. Seuls les cancers anaux sont clairement liés à l'infection à HPV, le virus étant retrouvé de manière beaucoup moins systématique au niveau des cancers génitaux. Alors qu'un vaccin contre les HPV sera sans doute bientôt disponible, il paraît urgent d'élucider complètement la physiopathologie de l'infection à HPV afin de donner les meilleures indications à ce vaccin.

Il y a seulement une douzaine d'années que les chercheurs s'intéressent à l'infection à HPV chez l'homme. Pourtant cette maladie est bien une infection sexuellement transmissible, c'est pourquoi la femme et l'homme doivent être pris en charge ensemble si l'on souhaite la guérir.



Bibliographie



Agarwal SS, Sehgal A, Sardana, Kumar A, Luthra UK (1993). Role of Male Behavior in Cervical Carcinogenesis among Women with One Lifetime Sexual Partner. *Cancer*, **72** : 1666-69.

Algaba F, Horenblas S, Piva GPL, Solsona E, Windahl T (2002). EAU Guidelines on Penile Cancer. *European Urology*, **42**, 199-203.

Andersson-Ellström A, Milsom I (2002). Knowledge about the prevention of sexually transmitted diseases : a longitudinal study of young women from 16-23 years of age. *Sex Transm Infect*, **78** : 339-41.

Aractingi S (2000). Quel espace aujourd'hui pour de nouveaux traitements dans les condylomes acuminés ? *Ann Dermatol Venereol*, **127**, 10 : 3S11-3S14.

Aubin F, Prétet JL, Mougin C (2003). Papillomavirus humains : biologie et pathologie tumorale. Paris : Lavoisier ; Tec & Doc ; Ed. médicales internationales, 759p.

Auteur inconnu (1999). Les papillomavirus. *Pour la science*, 260, 24-25.

Aynaud O, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Martin E, Sastre-Garau X, Souques M, Zimmer K (2000). Carcinomes intraépithéliaux et carcinomes invasifs de la vulve, du vagin et du pénis en Ile-de-France. Enquête PETRI portant sur 423 cas. *Ann Dermatol Venereol*, **127** : 479-83.

Aynaud O, Bergeron C (2004). Les néoplasies intraépithéliales du pénis. *Prog Urol*, **14**, 1 : 100-104.

Aynaud O, Casanova JM, Benkimoun, Barrasso R (1992). Intérêt de la circoncision thérapeutique dans la condylomatose diffuse. *Ann Dermatol Venereol*, **119** : 187-90.

Aynaud O, Ionesco M, Barrasso M (1992). Examen génital masculin : l'utilité de la pénoscopie et du test à l'acide acétique pour le dépistage des lésions à papillomavirus. *Ann Urol*, **26**, 1 : 53-57.

Aynaud O, Ionesco M, Barrasso M (1994). Penile Intraepithelial neoplasia. Specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer*, **74**, 6 : 1762-67.

Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R (2003). Cytologic detection of human papillomavirus DNA in normal male urethral samples. *Urology*, **61**, 6 : 1098-1101.

Aynaud O, Leroy JL (2003). Faut-il dépister et traiter les lésions condylomateuses du partenaire masculin des patientes porteuses d'un CIN ? *Gynécol Obstet Fertil*, **31**, 6 : 562-66.

Barbanti-Brodano G (1989). Papovaviruses In *Virus-Induced Immunosuppression*. Specter S, Bendinelli M, Friedman H. New York : Plenum Press, 477p.

Bayo S, Bosch FX, De Sanjosé S, Muñoz N, Combita AL, Coursaget P, Diaz M, Dolo A, Van den Brule AJC, Meijer CJM (2002). Risks factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol*, **31** : 202-09.

Berman B (2000). Imiquimod : modificateur de la réponse immunitaire. *Ann Dermatol Venereol*, **127** : 3S15-3S18.

Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tying SK, Fife K, Trofatter K, Stone KM (1999). Genital Warts and Their Treatment. *Clin Infect Dis*, **28**, Suppl 1 : S37-56.

Bleeker MCG, Hogewoning FJV, van den Brule AJC, Snidjers PJF, Starink, TM, Berkhof J, Meijer CJLM (2003). Condom use promotes regression of Human Papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, **107** : 804-10.

Böhle A, Doehn C, Kausch I, Jocham D (1998). Treatment of recurrent penile condylomata acuminata with external application and intraurethral instillation of Bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, **160** : 394-96.

Bondu P (1988). Clinique, virologie et traitements des verrues à papillomavirus humains. Th. : Pharm. : Angers : 1988 ; 131.-99f.

Bonnetblanc JM (2003). Carcinome *in situ* génital masculin. Ann Dermatol Venereol, **130** : 571-73.

Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Navarro C, Vergara A, Ascunce N, Guerrero E, Shah K V (1996). Male Sexual Behavior and Human Papillomavirus DNA : Key Risk Factors for Cervical Cancer in Spain. J Natl Cancer Inst, **88** : 1060-7.

Bouscarat F, Mahé E, Descamps V (2002). Condylomes externes. Ann Dermatol Venereol, **129** : 1013-22.

Buffet M, Aynaud O, Piron D, Dupin N, Escande JP (2002). Tumeur pénienne de Buschke-Löwenstein. Prog Urol, **12**, 2 : 332-36.

Burns DA (1992). « Warts and all » - the history and folklore of warts : a review. J R Soc Med, **85**, 37-40.

Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N (2003). The male role in cervical cancer. Salud Publica Mex, **45**, suppl 3 : 345-53.

Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, De sanjosé S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Franceschi S (2002). Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. N Engl J Med, **346**, 15 : 1105-12.

Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV (1997). Prevalence of Penile Human Papillomavirus DNA in Husbands of Women with and without Cervical Neoplasia : A Study in Spain and Colombia. J Infect Dis, **176** : 353-61.

Chamberlain J (1999). Manifestations dermatologiques du Sida – Les infections à Papillomavirus. Concours Med, **121**, 1 : 26-28.

Chen MF, Chen WC, Wu CT, CHuang CK, Chang JTC (2004). Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*, **22**, 60-66.

Chin-Hong PV, Palefsky JM (2002). Natural History and Clinical Management of Anal Papillomavirus Disease in Men and Women Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*, **35** : 1127-34.

Couturier J, Sastre-Garau X, Schneider-Maunoury S, Labib A, Orth G (1991). Integration of Papillomavirus DNA near myc Genes in Genital Carcinomas and Its Consequences for proto-Oncogene Expression. *J Virol*, **65**, 8 : 4534-38.

Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ (1995). The detection of deoxyribonucleic acid in intraepithelial, *in situ*, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol*, **154**, 3 : 1024-29.

Danielsen AG, Sand C, Weismann K (2003). Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol*, **28**, Suppl 1 : 7-9.

Da Silva DM, Pastrana DV, Schiller JT, Kast WM (2001). Effect of Preexisting Neutralizing Antibodies on the Anti-tumor Immune Response Induced by Chimeric Human Papillomavirus Virus-like Particle Vaccines. *Virology*, **290** : 350-360.

Dehaghani AS, Amirzargar A, Farjadian S, Ghaderi A (2002). HLA-DQB1 Alleles and Susceptibility to Cervical Squamous Cell Carcinoma in Southern Iranian Patients. *Pathol Oncol Res*, **8**,1 : 58-61.

Delpeyroux F. Défense de l'organisme contre les infections virales. Immunologie virale et interféron. In Crainic R . Virologie médicale. 1^{ère} édition. Paris : Technique et Documentation-Lavoisier ; Cachan Ed. Medicales Internationales, 1993. 527p.

Demeter LM, Stoler MH, Bonnez W, Corey L, Pappas P, Strussenberg J, Reichman RC (1993). Penile intraepithelial neoplasia : clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. *J Infect Dis*, **168**, 1 : 38-46.

Derrien J (2000). Les Papillomavirus dans la genèse des cancers du col utérin. *Concours Med*, **122**, 3 : 165-72.

Descamps V (2000). Analyse critique de la responsabilité des papillomavirus humains en Oncologie cutanéomuqueuse. *Ann Med Interne*, **151**, 3 : 220-22.

De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, **324**, 17-27.

Dianzani C, Calvieri S, Pierangeli A, Degener AM (2004). Identification of human papillomaviruses in male dysplastic genital lesions. *Microbiologica*, **27** : 65-70.

Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazzeti SC, Dinh TV, Gatalica Z, Tyring SK, Hannigan E (2001). Clinical and Molecular Responses in High-Grade Intraepithelial Neoplasia Treated with Topical Imiquimod 5%. *Clin Cancer Res*, **7** : 3031-33.

Didelot C. Arrêts du cycle cellulaire et induction d'apoptose pour des lignées de carcinome humain de la tête et du cou HPV-18 positives, après exposition au 5-Fluorouracile et aux radiations ionisantes. Implication de NF- κ B dans la radiosensibilité et l'apoptose spontanée. Th : Doct : Pharm : Nancy 1 : 2002 ; 3.

Douvier S, Pothier P (1999). Papillomavirus In Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Denis F. Paris : John Libbey Eurotext, 461p.

Drobacheff C, Dupont P, Mougin C, Bourezane Y, Challier B, Fantoli M, Bettinger D, Laurent R (2003). Anal human papillomavirus DNA screening by Hybrid Capture II in human immunodeficiency virus-positive patients with or without anal intercourse. *Eur J Dermatol*, **13**, 367-71.

Engelman DES, Andrade LALA, Vasallo J (2003). Human papillomavirus infection and p53 protein expression in vulvar intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. *Braz J Med Biol Res*, **36**, 9 : 1159-65.

Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, Mc Millan NAJ (1997). Identification of the α_6 Integrin as a Candidate Receptor for Papillomaviruses. *J Virol*, **71**, 3 : 2449-56.

Evans MF, Cooper K (2004). Human papillomavirus integration : detection by *in situ* hybridization and potential clinical application. *J Pathol*, **202** : 1-4.

Ferenczy A, Heaton CL, Hatch K, Tying S, Friedman-Kien A, Gall S (1995). Current treatment strategies in the management of human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, **172**, 4, part 2 : 1331-68.

Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, Galle MPW, Raaphorst FM, von Klebel Doeberitz M, Meijer CJLM, Snijders PJF (2003). Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16^{INK4A}/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J Pathol*, **201** : 109-18.

García-Carrancá A (2003). Vaccines against human papillomavirus and perspectives for the prevention and control of cervical cancer. *Salud pública de méxico*, **45**, Suppl 3 : 437-442.

Gervaz P, Allal AS, Villiger P, Bühler P, Morel P (2003). Squamous cell carcinoma of the anus : another sexually transmitted disease. *Swiss Med Wkly*, **133** : 353-59.

Giles S (2003). Transmission of HPV. *CMAJ*, **168**, 11 : 1391.

Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M (2001). Human Papillomavirus Infection Requires Cell Surface Heparan Sulfate. *J Virol*, **75**, 3 : 1565-70.

Greenstone L, Nieland D, De Visser K, De Bruijn M, Kirnbauer R, Roden R, Lowy D, Martin Kast W, Schiller JT (1998). Chimeric papillomavirus virus-like particles elicit antitumor immunity against the E7 oncoprotein in an HPV16 tumor model. *Proc Natl Acad*, **95**, 1800-1805.

Griffiths TRL, Mellon JK (1999). Human paillomavirus and urological tumours : I. Basic science and role in penile cancer. *BJU Int*, **84**, 5 : 579-86.

Gross G, Pfister H (2003). Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol*, **193**, 1 : 35-44.

Harro CD, Pang YS, Roden RBS, Hidelsheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR (2001). Safety and Immunogenicity Trial in Adult Volunteers of a Human Papillomavirus 16 L1 Virus-Like Particle Vaccine. *J Natl Cancer Inst*, **93**, 4 : 284-92.

Ho L, Chan SY, Burk R, Das BC, Fujinaga K, Icenogle J, Kahn T, Kiviat N, Lancaster W, Mavromara-Nazos P, Labropoulou V, Mitrani-Rosenbaum S, Norrild B, Radhakrishna Pillai M, Stoerker J, Syrjaenen K, Syrjaenen S, Tay SK, Villa L, Wheeler C, Williamson AL, Bernard HU (1993). The genetic drift of Human Papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. *J Virol*, **67**, 11 : 6413-6423.

Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van der Brule AJC, Voorhorst FJ, van Andel RE, Risse EK, Starink TM, Meijer CJLM (2003a). Pearly penile papules : Still no reason for uneasiness. *J Am Acad Dermatol*, **49**, 1 : 50-54.

Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van der Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, Berkhof J, Westenend PJ, Meijer CJLM (2003b). Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of Human Papillomavirus : a randomized clinical trial. *Int J Cancer*, **107** : 811-16.

Holcomb B, Bailey JM, Crawford K, Ruffin MT (2004). Adult's Knowledge and Behaviors Related to Human Papillomavirus Infection. *J Am Board Fam Pract*, **17**, 1 : 26-31.

Humbey O, Cairey-Remonnay S, Guérini JS, Algros MP, Mougin C, Bittard H, Aubin F (2003). Detection of the human papillomavirus and analysis of the TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in penile squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer*, **39**, 684-90.

Hureaux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H (2003). *Traité de Virologie Médicale*. Paris : Ed. ESTEM, 699p.

Iftner T, Villa LL (2003). Chapter 12 : Human Papillomavirus Technologies. J Natl Cancer Inst Monogr, **31** : 80-88.

Kaspari M Gutzmer R, Kiehl P, Dumke P, Kapp A, Brodersen JP (2002). Imiquimod 5% cream in the treatment of human papillomavirus-16-positive erythroplasia of Queyrat. Dermatology, **205**, 1 : 67-69.

Kleine-Lowinski K, Gillitzer R, Khune-Heid R, Rösl F (1999). Monocyte-chemo-attractant-protein-1 (MCP-1)-gene expressin in cervical intra-epithelial neoplasias and cervical carcinomas. Int J Cancer, **82**, 1 : 6-11.

Kleine-Lowinski K, Rheinwald JG, Fichorova RN, Anderson DJ, Basile J, Munger K, Daly CM, Rösl F, Rollins BJ (2003). Selective suppression of monocyte chemoattractant protein-1 expression by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in human cervical epithelial and epidermal cancer cells. Int J Cancer, **107**, 3 : 407-15.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiaccherini LM, Jansen KU (2002). A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. N Engl J Med, **347**, 21 : 1645-51.

Kridelka F (1999). Le condylome. Rev Med Liege, **54**, 4 : 283-88.

Lafuma A, Monsonogo J, Moyal-BarraccoM, Pribil C (2003). Comparaison coût-efficacité par modélisation de l'imiquimod et de la podophyllotoxine dans le traitement du condylome acuminé en France. Ann Dermatol Venereol, **130**, 8-9 Pt 1 : 731-36.

Laurent R (1996). Infections génitales à papillomavirus. Rev Prat, **46**, 16 : 1961-68

Laurent R, Agache P (1999). Papillomes viraux in Dermatologie et Maladies Sexuellement Transmissibles. Lachapelle JM. Paris : Masson, 1020p.

Laurent R, Meynadier J, Souteyrand P, Roujeau JC, Bedane C (2002). Tumeurs à papillomavirus humains (HPV). Ann Dermatol Venereol, **129** : 2S137-2S142.

Lehmann V (2003). Prise en charge des infections génitales à papillomavirus. Th. : Pharm. : Angers : 2003 ; 110.-110f.

Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa LL (1998). Human Papillomavirus DNA and p53 Status in Penile Carcinomas. *Int J Cancer*, **76**, 779-83.

Li J, Gerhard DS, Zhang Z, Huettner PC, Wright J, Nguyen L, Lu D, Rader JS (2003). Denaturing High-Performance Liquid Chromatography for Detecting and Typing Genital Human Papillomavirus. *J Clin Microbiol*, **41**, 12 : 5563-71.

Longworth MS, Laimins LA (2004). Pathogenesis of Human Papillomavirus in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*, **68**, 2 : 362-72.

Lowy DR, Frazer IH (2003). Chapter 16 : Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr*, **31** : 111-16.

Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A (2002). Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venereol*, **129** : 991-6.

Lutzner MA (1985). Les papillomavirus pathogènes pour l'homme In *Virologie Médicale*. Maurin J. Paris : Ed. Flammarion, 864p.

Mac Millan NAJ, Payne E, Frazer IH, Evander M (1999). Expression of the $\alpha 6$ Integrin Confers Papillomavirus Binding upon Receptor-Negative B-cells. *Virology*, **261**, 271-9.

Mahé E, Descamps V, Bouscarat F, Crickx B (2002). Prise en charge des condylomes anogénitaux externes par les dermatologues : résultats d'une enquête nationale. *Ann Dermatol Venereol*, **129** : 997-1002.

Malejczyk J, Majewski S, Jablonska S (1997). The Regulatory Influence of Immunological Host Responses (p. 203-226). In *Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology* / ed. par Gross G and Von Krogh G. Boca Raton : CRC Press, 448p.

Manhart LE, Koutsky LA (2002). Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia ? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*, **29**,11 :725-735.

Martin F, Bower M (2001). Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect*, **77** : 327-31.

Micali G, Nasca MR, Tedeschi A (2003). Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod. *Clin Exp Dermatol*, **28**, Suppl 1 : 4-6.

Monsonogo J (1993). Rôle des papillomavirus dans l'oncobiologie des cancers du col utérin et de leur précurseurs. *Presse Med*, **22**, 10 : 460-62.

Moore RA, Edwards JE, Hopewood J, Hicks D (2001). Imiquimod for the treatment of genital warts : a quantitative systematic review. *BMC Infect Dis*, **1**, 1: 3.

Moses S, Bailey RC, Ronald AR (1998). Male circumcision : assessment of health benefits and risks. *Sex Transm Infect*, **74** : 368-73.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders P JF, Meijer C JLM (2003). Epidemiological Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003, **348** : 518-27.

Muñoz N, Castellsagué X, Bosch FX, Tafur L, de Sanjosé S, Aristizabal N, Ghaffari AM, Shah KV (1996). Difficulty in Elucidating the Male Role in Cervical Cancer in Colombia, a High-Risk Area for the Disease. *J Natl Cancer Inst*, **88** : 1068-75.

Nardelli-Haeffliger D, Roden RBS, Benyacoub J, Sahli R, Kraehenbuhl JP, Schiller JT, Lachat P, Potts A, de Grandi P (1997). Human Papillomavirus type 16 Virus-Like Particles Expressed in Attenuated *Salmonella typhimurium* Elicit Mucosal and Systemic Neutralizing Antibodies in Mice. *Infect Immun*, **65**,8 : 3328-36.

Orengo I, Rosen T, Guill CK (2002). Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream : a case report. *J Am Acad Dermatol*, **47**, Suppl 4 : 225-28.

Oriel JD (1997). Histological overview in Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology / ed. par Gross G and Von Krogh G. Boca Raton : CRC Press, 448p.

Ortholan C, François E, Gérard JP (2003). Lésions prénéoplasiques et cancer du canal anal. Bull Cancer, **90**, 5 : 405-11.

Palefsky JM (1998). Human Papillomavirus Infection and Anogenital Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men and Women. J Natl Cancer Inst Monogr, **23** : 15 20.

Peh WL, Middleton K, Christensen N, Nicholls P, Egawa K, Sotlar K, Brandsma J, Percival A, Lewis J, Liu W, Doobar J. Life cycle heterogeneity in Animals-Models of Human Papillomavirus-Associated Disease. J Virol, **76**, 20 : 10401-16.

Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I (2003). High Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Anal Cancer Precursors among HIV-Infected Persons in the Absence of Anal Intercourse. Ann Intern Med, **138** : 453-59.

Picconi MA, Eijan AM, Distefano AL, Pueyo S, Alonio LV, Gorostidi S, Teyssié AR, Casabé A (2000). Human Papilomavirus (HPV) DNA in penile carcinomas in Argentina : Analysis of Primary Tumors and Lymph Nodes. J Med Virol, **61** : 65-69.

Porter WM, Francis N, Hawkins D, Dinneen M, Bunker CB (2002). Penile intraepithelial neoplasia : clinical spectrum and treatment of 35 cases. Br J Dermatol, **147** : 1159-65.

Pouget F (1999 a). Condylomes acuminés - I. Concours Med, **121**, 4 : 252-59.

Pouget F (1999 b). Condylomes acuminés - II. Concours Med, **121**, 6 : 417-421.

Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang-JE, Morante C, Meza L, Baker M, Pow-Sang JM (2002). Cancer of the penis. Cancer control, **9**, 4, 305-14.

Pudney J, Anderson DJ (1995). Immunobiology of the Human Penile Urethra. Am J Pathol, **147**, 1 : 155-65.

Revuz J (1994). Transmission sexuelle ou non des papillomavirus. *Concours Med*, **38**, 116 : 3197.

Riethdorf S, Riethdorf L, Richter N, Loning T (1998). Expression of the MCP-1 gene and the HPV 16 E6/E7 oncogenes in squamous cell carcinomas of the cervix uteri and metastases. *Pathobiology*, **166**, 6 : 260-67.

Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C (2002). Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécol Obstet Fertil*, **30** : 139-46.

Rösl F, Lengert M, Albrcht J, Kleine K, Zawatzky R, Schraven B, zur Hausen H (1994). Differential Regulation of the JE Gene Encoding the Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1) in Cervical Carcinoma Cells and Derived Hybrids. *J Virol*, **68**, 4 : 2142-50.

Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WGV, Pirog EC (2001). Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma. Evidence for Multiple Independent Pathways of Penile Carcinogenesis. *Am J Pathol*, **159**, 4 : 1211-1218.

Sanders GD, Taira AV (2003). Cost Effectiveness of a Potential Vaccine for Human Papillomavirus. *Emerg Infect Dis*, **9**, 1: 37-48.

Sastre-Garau X, Favre M, Couturier J, Orth G (2000). Distinct patterns of alteration of myc genes associated with integration of human papillomavirus type 16 or type 45 DNA in two genital tumours. *J Gen Virol*, **81** : 1983-93.

Schroeder TL, Sengelmann RD (2002). Squamous cell carcinoma of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*, **46**, 4, 545-48.

Shafiti-Keramati S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R (2003). Different Heparan Sulfate Proteoglycans Serve as Cellular Receptors for Human Papillomavirus. *J Virol*, **77**, 24 : 13125-35.

Sonnex C, Strauss S, Gray JJ (1999). Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect*, **75** : 317-19.

Strauss S, Sastry P, Sonnex C, Edwards S, Gray J (2002). Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect*, **78** : 135-38.

Syed S, Eng TY, Thomas CR, Thompson IM, Weiss GR (2003). Current issues in the management of advanced squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Oncol*, **21**, 6: 431-38.

Tornesello ML, Buonaguro FM, Meglio A, Buonaguro L, Beth-Giraldo E, Giraldo G (1997). Sequence variations and viral genomic state of human papillomavirus type 16 in penile carcinomas from Ugandan patients. *J Gen Virol*, **78**, 9 : 2199-08.

Tornesello ML, Buonaguro FM, Buonaguro L, Salatiello I, Beth-Giraldo E, Giraldo G (2000). Identification and fonctionnal analysis of sequence rearrangements in the long control region of human papillomavirus type 16 Af-1 variants isolated from Ugandan penile carcinomas. *J Gen Virol*, **81**, 2969-82.

Van Doornum G, Prins M, Andersson-Ellström A, Dillner J (1998). Immunoglobulin A, G, and M responses to L1 and L2 capsids of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, and 33 L1 after newly acquired infection. *Sex Transm Infect*, **74** : 354-60.

Van Ranst M, Tachezy R, Delius H, Burk RD (1997). Classification of the Human Papillomaviruses Based on Their Molecular Evolutionary Relationship. *In Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology* / ed. par Gross G and Von Krogh G. Boca Raton : CRC Press, 448p.

Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barasso R, Schneider A (2000). European course on HPV associated pathology : guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*, **76** : 162-68.

Walsh PC, Retik AB, Daracott Vaughan E, Wein AJ . Campbell's Urology.-7^{ème} ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1998. p. 2453-85.

Wank R, Thommsen C (1992). HLA antigens and cervical carcinoma. *Nature*, **356** : 22-3.

Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, Stern M, Koutsky LA (2004). Evaluation of Genital Sites and Sampling Techniques for Detection of Human Papillomavirus DNA in Men. *J Infect Dis*, **189** : 677-85.

Yoon CS, Kim KD, Park SN, Cheong SW (2001). $\alpha 6$ Integrin Is the Main Receptor of Human Papillomavirus Type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Co*, **283**, 3 : 668-73.

Zbar AP, Fenger C, Efron J, Beer-Gabel M, Wexner SD (2002). The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia : comparaisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis*, **17** : 203-215.

Webographie

Charcosset M and De Rougemont A in http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/chapitre4/virus_oncogenes.pdf, 22-09-04.

Henderson L and Frederick D. Three-dimensonnal model of HPV in <http://www.prn.org>, 22-09-04.

Holliday C and Japuntich D. Jackalope fans, take note : Your mythical beast really does exist ! in <http://ww2.lafayette.edu/~hollidac/jackalope.html>, 22-09-04.



<http://www.ildi.asso.fr/gyneco.html>, 19-10-04.

<http://www.dermatlas.org/derm/>, 25-11-04.

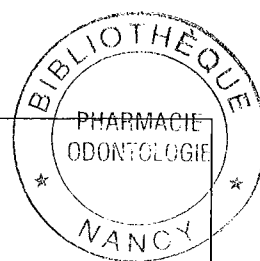
<http://www.uvp5.univ-paris5.fr>, 20-11-04.

<http://www.digene.com>, 12-06-04

<http://dermis.multimedica.de>, 14-12-04.

<http://dermatologie.free.fr/cas90001.php>, 19-10-04.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par **Aurélien POUPPART**Sujet :**Infections anogénitales à papillomavirus
chez l'homme : Diagnostic et prise en
charge**Jury :

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : M. Didier BECKERICH, Dermatologue
M. Jean-Louis MERLIN, Professeur

Vu,

Nancy, le 20 décembre 2004

Le Président du Jury

Le directeur de Thèse

Chantal FINANCE

Vu et approuvé,

Nancy, le 20 décembre 2004

Doyen de la Faculté de Pharmacie
De l'Université Henri Poincaré – Nancy 1
Chantal FINANCE

2102

Vu,

Nancy, le 22 décembre 2004

Le Président de l'Université Henri Poincaré –
Nancy 1
Jean-Pierre FINANCE

N° d'identification : PH Nancy 08 n°4

TITRE

Infections anogénitales à papillomavirus chez l'homme : Diagnostic et prise en charge

Soutenue publiquement le 19 janvier 2005

Par Aurélien POUPPART

RESUME :

La famille des papillomavirus humains (HPV) comprend un nombre des types viraux qui diffèrent par leur tropisme muqueux ou cutané et par leur pouvoir oncogène. Les HPV sont responsables de tumeurs bénignes ou malignes de la région anogénitale des deux sexes mais également d'autres organes comme la peau ou les voies aériennes supérieures. Cette thèse synthétise les connaissances actuelles de cette infection au niveau anogénital chez l'homme.

MOTS CLES :

PAPILLOMAVIRUS – HPV – PIN – AIN – PENILE CARCINOMA – ANAL CANCER

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
C. FINANCE Professeur	Microbiologie moléculaire	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/> 1

Thèmes

1- Sciences fondamentales

3- Médicaments

5- Biologie

2- Hygiène/Environnement

4- Alimentation-Nutrition

6- Pratique professionnelle