

TUMEURS CUTANÉES A PAPILLOMAVIRUS INTERET DE L'IMMUNOPATHOLOGIE ET DE L'HYBRIDATION IN SITU

C. Piérard-Franchimont(1), J. Arrese Estrada(2), B. Fazaa(3), F. Deleixhe-Mauhin(4),
A. F. Nikkels(4), G. E. Piérard(5)

RESUME

*On connaît actuellement une soixantaine de papillomavirus humains. Ils sont responsables des verrues, des condylo-
mes, de papillomes ainsi que de lésions
maculeuses paucisymptomatiques. Certai-
nes tumeurs épithéliales, localement inva-
sives ou franchement malignes sont égale-
ment le reflet d'une infection par certains
de ces papillomavirus. Nous présentons
une brève revue des méthodes cliniques et
histologiques qui peuvent être mises en
œuvre pour le dépistage et l'identification
de ces atteintes virales.*

Tableau I.
Classement des papillomavirus
en fonction du site anatomique
(* = HPV oncogène).

Il y a quelques années, nous avons présenté dans la Revue médi-
cale de Liège un article de synthèse concernant les verrues et les
tumeurs à papillomavirus (Piérard-Franchimont et Piérard, 1984).
Depuis lors, l'exploration du monde des papillomavirus s'est poursuivie,
et l'identification de certains de ces virus est devenue réalisable dans
des indications cliniques bien précises. Nous présentons ici une actua-
lisation du problème des papillomavirus humains (HPV) dans leurs impli-
cations au niveau des lésions cutanéomuqueuses.

A ce jour, plus de 60 types différents de HPV ont été répertoriés (de
Villiers, 1989) par des techniques de biologie moléculaire (tableau I). La
plupart d'entre eux sont responsables des verrues cutanées. Un peu
moins de la moitié de ces virus intéressent particulièrement des localisa-
tions génitales. Certains sont directement associés à une présentation

Site	Groupe	Type HPV
Peau	AI	1
	AII	2, 3, 10, 27-29
	AIII	4
	AIV	7
	AV	26
Peau-épidermodysplasie verruciforme	BI	5*, 8*, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36-38, 46, 47, 49
	BII	50
Peau génitale et muqueuses	CI	6, 11, 13, 14
	CII	16*, 31*
	CIII	18*, 32, 42, 45
	CIV	30*
	CV	33*
	CVI	34
	CVII	35*
	CVIII	39*
	CIX	41
	CX	43

(1) Maître de Conférences, Spécialiste-adjoint
des Hôpitaux, (2) Doctorant, (4) Assistant,
(5) Chef de Service, Université de Liège, CHU,
Service de Dermatopathologie.

(3) Assistante hospitalo-universitaire, Hôpital
Charles Nicolle, Tunis, Service de Dermatolo-
gie.

E

ue médi-
es et les
I, 1984).
oursuivie,
ible dans
ne actua-
urs impli-

toriés (de
eau I). La
. Un peu
; localisa-
sentation

9

14,
3-25,
, 49

15

clinique caractéristique, alors que d'autres ont des implications cliniques qui ne sont pas encore clairement établies (Hori, 1991; Mihara et coll., 1991).

Le problème majeur des infections par HPV concerne le potentiel oncogène détenu par certains d'entre eux (Howley, 1987; Orth et Croissant, 1988; Arends et coll., 1990; Niedobitek et Herbst, 1991). Ces atteintes sont difficiles à dépister à un stade précoce, compte tenu de leur caractère insidieux qui est soit asymptomatique et « invisible », soit caché derrière des présentations cliniques déroutantes. Parmi celles-ci, signalons comme signe d'appel tout prurit ou toute sensation de brûlure génitale d'évolution chronique. Ce diagnostic doit également être considéré devant toute vulvite ou balano-posthite pour lesquelles une candidose est trop souvent erronément évoquée en clinique.

DETECTION CLINIQUE DES LÉSIONS INDUITES PAR HPV

S'il est aisé de reconnaître cliniquement les verrues virales exophytiques, les myrmécies et les verrues en mosaïque, il est plus délicat de visualiser les verrues planes et les condylomes viraux de petite taille. Des problèmes réels de dépistage sont liés au fait que certaines lésions de la peau et des muqueuses sont maculeuses, sans relief, tout au plus discrètement pigmentées, voire même pratiquement invisibles. Ce problème se rencontre au niveau des organes génitaux ainsi que sur la peau de patients immunodéprimés, ou souffrant d'épidermodysplasie verruciforme. Les greffés rénaux représentent à cet égard une population à risque (Piérard-Franchimont, 1990).

L'examen clinique bénéficie du test à l'acide acétique qui est appliqué, à une dilution de 5 %, pendant quelques minutes sur la peau (Von Krogh et coll., 1988; Petersen et coll., 1991). Les lésions subcliniques blanchissent alors. Si cette méthode permet effectivement de reculer les limites de l'examen clinique, et de mettre en évidence des zones infectées par HPV, toute lésion qui blanchit à ce test ne correspond malheureusement pas toujours à une infection par HPV (Tavelli et White, 1990). Seule une étude histologique d'une zone positive peut distinguer les lésions HPV-positives des lésions non virales, inflammatoires, parakératosiques ou mycosiques. Encore faut-il mettre en œuvre les méthodes histologiques les plus appropriées. A l'heure actuelle, quatre approches correspondant à des raffinements de niveaux différents sont possibles. Nous les rapportons ci-après. Ces méthodes sont également applicables aux tumeurs malignes qui pourraient être induites par des HPV, mais qui n'ont aucun aspect clinique particulier permettant de suspecter leur origine virale.

DETECTION HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS INDUITES PAR HPV

Les quatre techniques, correspondant à des raffinements différents de détection des atteintes par HPV, sont l'histologie conventionnelle, l'immunopathologie, l'hybridation *in situ* et l'hybridation après amplification, encore appelée « Polymerase Chain Reaction, PCR ».

D'une manière caricaturale, plus l'origine virale d'une lésion est probable sur le plan clinique, plus elle est évidente sur le plan histo-

logique (fig. 1). Les atteintes par les HPV non oncogènes les plus fréquents sont reconnues par la présence d'inclusions intracytoplasmiques ou par la koïlocytose (Gross et coll., 1982; Lutzner, 1983; Piérard-Franchimont et Piérard, 1984). Par contre, les signes cytopathogènes relatifs aux HPV oncogènes sont souvent plus discrets et, lorsqu'ils sont présents, indistinguables de ceux relatifs à d'autres HPV non oncogènes. C'est ainsi que l'examen histologique standard ne permet de détecter une infection par HPV que dans moins de 50 % des lésions cutanées révélées par le test à l'acide acétique (Schultz et Skelton, 1988; Campion et coll., 1989; Tavelli et White, 1990). Les autres lésions blanches correspondent, soit à une pathologie indépendante des HPV, soit à une atteinte par HPV sans signe cytopathogène évident.

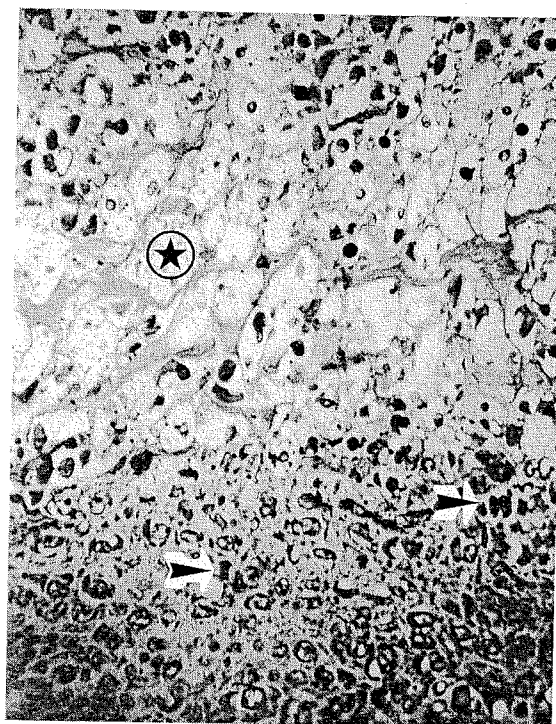


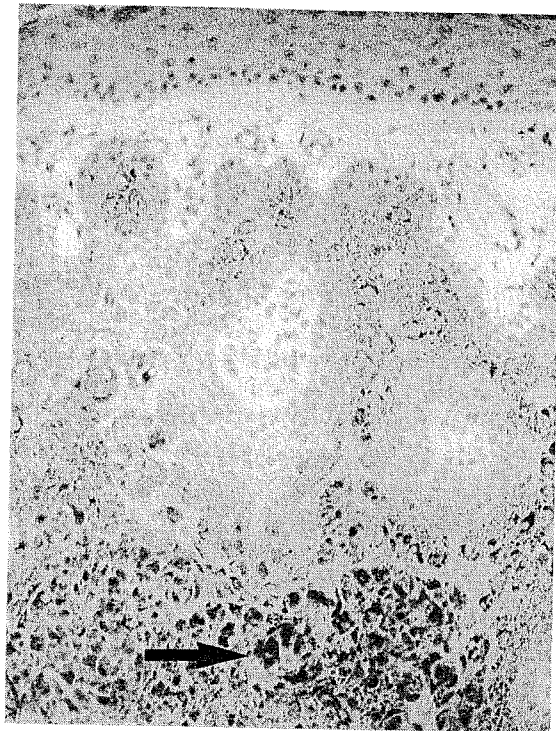
Fig. 1.
Altérations vacuolaires (*) et inclusions (†)
intracytoplasmiques caractéristiques
d'une infection par HPV.

L'histologie conventionnelle n'apporte donc pas une solution suffisante à certains problèmes cliniques, et il faut utiliser des techniques plus raffinées.

L'examen immunopathologique sur des biopsies fixées au formol permet de mettre en évidence la présence d'antigènes protéiques communs aux papillomavirus. Par cette approche, nous détectons à l'aide d'un anticorps les cellules épithéliales renfermant des antigènes de capsid ou des virions en abondance (fig. 2). Il n'est pas possible de révéler les atteintes où le virus n'est pas dans un cycle réplcatif intense, ni de différencier les HPV oncogènes de ceux qui ne le sont pas.

L'identification des HPV oncogènes les plus fréquents repose en pratique sur la technique d'hybridation *in situ* (Von Krogh et coll., 1988). Cette approche de biologie moléculaire se fait sur des biopsies conventionnelles fixées au formol. Nous apparions sur les coupes histologiques la sonde marquée, qui est un brin d'ADN spécifique de l'HPV à détecter, avec son brin complémentaire constitué de l'ADN du virus incorporé dans la cellule. Cette méthode est beaucoup plus sensible que l'examen immunopathologique, permettant de détecter des cellules ne possédant qu'un nombre

Fig. 2.
Immunomarquage par un anticorps
anti-HPV (↑) d'une tumeur épithéliale
invasive. L'épiderme sus-jacent
apparaît normal.



limité de virions. Elle ne met cependant en évidence que le type précis d'HPV identifié par la sonde choisie. En pratique, nous utilisons les sondes pour les HPV à potentialité oncogène 6, 11, 16, 18 et 31, 33, 35. Environ un tiers des lésions subcliniques blanches par l'acide acétique sont révélées par une de ces sondes (Petersen et coll., 1991). La plupart des condylomes renferment les HPV 6, 11 ou 31 (O'Brien et coll., 1989). La papulose bowénoïde et les carcinomes du périnée sont associés fréquemment aux HPV-16 ou 18.

L'hybridation *in vitro* après amplification de l'ADN cible (PCR) est une technique encore plus sensible, permettant le repérage de quelques copies génomiques de l'HPV (Penneys et Leonardi, 1991). L'extrême sensibilité de cette technique en fait un outil de recherche expérimentale très performant. En pratique clinique cependant, l'interprétation des résultats est très délicate car notre environnement contient apparemment des HPV en abondance (Rudlinger et coll., 1989) et une contamination des échantillons a été souvent constatée sans qu'aucune implication clinique ne soit apparente. Il semble donc prématuré d'utiliser le PCR pour les diagnostics cliniques des infections par HPV.

HPV ET CANCERS CUTANES

La responsabilité de certains HPV dans des cancers est actuellement bien établie (Lynch, 1982; Howley, 1987; Orth et Croissant, 1988). Les dysplasies et carcinomes du col utérin sont étroitement liés à ce problème (Campion et coll., 1989; Di Luca et coll., 1989). La pathologie cutanée est moins bien codifiée pour le praticien qui doit faire face à des classifications et à des terminologies différentes pour une même maladie vue par des collègues de disciplines différentes. Il faut en effet regretter que les dermatologues, dermatopathologistes, gynécologues, urologues et anatomopathologistes puissent baptiser de noms différents

une seule et même maladie. Les « révolutions de nomenclature » faites par des petits groupes de spécialistes, qui n'ont aucune ouverture à d'autres disciplines, transforment de la sorte le monde médical en une tour de Babel où plus personne ne se comprend. Pour illustrer cette amère constatation, nous ne prendrons comme exemple que la maladie de Bowen de la peau, qui a pour synonyme une PIN 1, 2 ou 3 chez l'homme, une VIN 1, 2 ou 3 chez la femme, une dysplasie, un épithélioma *in situ*, une papulose bowénoïde, etc...

Il semble actuellement bien établi que les HPV à haut risque (16, 18) ou à risque intermédiaire (31, 33, 35) sont responsables de certaines tumeurs cutanées (Chang et coll., 1990). Parmi elles, la tumeur de Buschke-Loewenstein, le carcinome verruqueux, et certaines lésions de maladie de Bowen, de carcinomes basocellulaires, de carcinomes spinocellulaires, de mélanomes malins. Ces lésions siègent principalement dans la région pelvienne, sur les mains ainsi qu'au niveau de la muqueuse buccale et des conjonctives oculaires (Gassenmaier et Hornstein, 1988; McDonnell et coll., 1989; Moy et coll., 1989). Il semble illusoire de vouloir rechercher chez des individus normaux une origine HPV à des cancers apparemment identiques, mais survenant sur d'autres territoires cutanés. La situation est différente chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme ou soumis à un traitement immunosuppresseur à long terme (Barr et coll., 1989). Chez eux, les HPV oncogènes font leur œuvre sur d'autres territoires et peuvent avoir l'exposition aux ultraviolets comme facteur co-carcinogène.

HPV ET ABUS SEXUELS CHEZ L'ENFANT

Les condylomes viraux occupent une place prépondérante parmi les maladies sexuellement transmissibles (MST). La transmission se fait le plus souvent par contact direct, mais peut se faire également par l'intermédiaire de linges ou de vêtements.

La découverte de condylomes chez des enfants doit faire évoquer la possibilité d'abus sexuels, mais ne peut en aucun cas en être la preuve (Schachner et Hankin, 1985).

L'hybridation *in situ* apporte des arguments permettant de considérer comme contaminateur possible une personne porteuse d'un HPV de même génotype. Cette méthode permet de plus d'évaluer le risque néoplasique à long terme chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

- ARENDS, M. J., WYLLIE, A. H., BIRD, C. C. — Papillomaviruses and human cancer. *Hum. Path.*, 1990, **21**, 686-698.
- BARR, B. B. B., BENTON, E. C., McLAREN, K., BUNNEY, M. H., SMITH, I. W., BLESSING, K., HUNTER, J. A. A. — Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet*, 1989, **I**, 124-129.
- CAMPION, M. J., McCANCE, D. J., MITCHELL, H. S., JENKINS, D., SINGER, A., ORIEL, D. — Subclinical penile human papillomavirus infection and dysplasia in consorts of women with cervical neoplasia. *Genitourin. Med.*, 1989, **64**, 90-99.
- CHANG, F., KOSUNEN, O., KOSMA, V. M., SYRJÄNEN, S., LAHTINEN, J., SYRJÄNEN, K. — Verrucous carcinoma of the anus containing human papillomavirus type 16 DNA detected by *in situ* hybridization : a case report. *Genitourin. Med.*, 1990, **66**, 342-345.
- DE VILLIERS, E. M. — Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J. Virol.*, 1989, **63**, 4898-4903.

- DILUCA, D., COSTA, S., MONINI, P., ROTOLA, A., TERZANO, P., SAVIOLI, A., GRIGIONI, W., CASSAI, E. — Search for human papillomavirus, herpes simplex virus, and C-myc oncogene in human genital tumors. *Int. J. Cancer*, 1989, **43**, 570-577.
- GASSENMAIER, A., HORNSTEIN, O. P. — Presence of human papillomavirus DNA in benign and precancerous oral leukoplakias and squamous cell carcinomas. *Dermatologica*, 1988, **176**, 224-233.
- GROSS, G., PFISTER, H., HAGEDORN, M., GISSMANN, L. — Correlation between human papillomavirus type and histology of warts. *J. invest. Derm.*, 1982, **78**, 160-164.
- HORI, K. — Inverted follicular keratosis and papillomavirus infection. *Amer. J. Dermatopath.*, 1991, **13**, 145-151.
- HOWLEY, P. M. — The role of papillomavirus in human cancer, in *Important advances in oncology 1987*, Ed. De Vita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Lippincott, Philadelphia, 1987, 55-73.
- LUTZNER, M. A. — The human papillomavirus. *Arch. Derm.*, 1983, **119**, 631-635.
- LYNCH, P. J. — Warts and cancer. The oncogenic potential of human papillomavirus. *Amer. J. Dermatopath.*, 1982, **4**, 55-60.
- McDONNELL, J. M., MAYR, A. J., MARTIN, W. J. — DNA of human papillomavirus type 16 in dysplastic and malignant lesions of the conjunctiva and cornea. *New Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 1442-1446.
- MIHARA, M., NISHIURA, S., ASO, M., SHIMAO, S., NAKAKUKI, S. — Papillomavirus-infected keratinous cyst on the sole. *Amer. J. Dermatopath.*, 1991, **13**, 293-299.
- MOY, R. L., ELIEZI, Y. D., NUOVO, G. J., ZITELLI, J. A., BENNETT, R. G., SILVERSTEIN, S. — Human papillomavirus type 16 DNA in peritumoral squamous cell carcinomas. *J. amer. med. Ass.*, 1989, **261**, 2669-2673.
- NIEDOBITEK, G., HERBST, H. — Human papillomaviruses and cancer. *Cancer J.*, 1991, **4**, 163-167.
- O'BRIEN, W. M., JENSON, A. B., LANCASTER, W. D., WAXTED, W. C. — Human papillomavirus typing of penile condyloma. *J. Urol.*, 1989, **141**, 863-865.
- ORTH, G., CROISSANT, O. — Papillomavirus et cancer humain. *Bull. Inst. Pasteur*, 1988, **86**, 297-315.
- PENNEYS, N. S., LEONARDI, C. — Polymerase chain reaction : relevance for dermatopathology. *J. cutan. Path.*, 1991, **18**, 3-7.
- PETERSEN, C. S., ALBRECHTSEN, J., LARSEN, J., SINDRUP, J., TIKJOB, G., OTTEVANGER, V., KARLSMARK, T., FOGH, H., MOGENSEN, A. M., WOLFF-SNEEDORFF, A. — Subclinical human papillomavirus infection in condylomata acuminata patients attending a VD clinic. *Acta derm. venereol.*, 1991, **71**, 252-255.
- PIERARD, G. E. — Infections génitales à papillomavirus et leurs séquelles. *Nouv. derm.*, 1986, **6**, suppl. 3, 418.
- PIERARD-FRANCHIMONT, C., PIERARD, G. E. — Verrues et tumeurs à papillomavirus. *Rev. méd. Liège*, 1984, **39**, 585-591.
- PIERARD-FRANCHIMONT, C. — Complications cutanées des greffes rénales. *Nouv. Derm.*, 1990, **9**, 624.
- RUDLINGER, R., BUNNEY, M. H., GROB, R., HUNTER, J. A. A. — Warts in fish handlers. *Brit. J. Derm.*, 1989, **120**, 375-381.
- SCHACHNER, L., HANKIN, D. E. — Assessing child abuse in childhood condyloma acuminata. *J. amer. Acad. Derm.*, 1985, **12**, 157-160.
- SCHULTZ, R. E., SKELTON, H. G. — Value of acetic acid screening for flat genital condylomata in men. *J. Urol.*, 1988, **139**, 777-779.
- TAVELLI, B., WHITE, C. R. — Pathology of acetic-acid-positive (« acetowhite ») penile lesions. *Amer. J. Dermatopath.*, 1990, **12**, 318.
- VON KROGH, G., SYRJÄNEN, S. M., SYRJÄNEN, K. J. — Advantage of human papilloma typing in the clinical evaluation of genitoanal warts. *J. amer. Acad. Derm.*, 1988, **18**, 495-503.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, B35, 4000 Liège 1.