

Place des infections à HPV en dermatologie

J. CHANAL
(Paris)

Résumé

Le dermatologue est fréquemment confronté aux infections à HPV. Les verrues sont des lésions induites par le HPV et touchant jusqu'à 30 % des enfants. Leur régression spontanée et leur résistance aux différents traitements posent la question de l'intervention thérapeutique. Les condylomes sont considérés comme une infection sexuellement transmissible (IST). La présence de génotypes à haut risque oncogène doit inciter à surveiller ces patients et à effectuer une prise en charge pluridisciplinaire de la part des dermatologues. Les femmes doivent être adressées systématiquement en gynécologie pour être examinées et avoir un frottis. La recherche d'autres IST est indispensable. De plus en plus de traitements sont disponibles mais aucun ne prévient la récurrence de manière certaine, car seules les lésions visibles sont traitées.

Mots clés : HPV, verrue, condylome, VIN, AIN, PIN, cryothérapie, 5-FU, imiquimod, laser

Hôpital Tarnier-Cochin -Service de dermatologie - 89 rue d'Assas - 75006 Paris

Correspondance : Johan.chanal@hotmail.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Johan Chanal, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

HPV (human papillomavirus) est un virus comprenant plus de 150 génotypes, infectant les épithéliums malpighiens. Certains ont un tropisme particulier pour la peau (épithélium malpighien non kératinisé), d'autres un tropisme pour les muqueuses (épithélium malpighien non kératinisé). Le dermatologue est ainsi particulièrement confronté à ce virus, que ce soit par l'expression d'une pathologie bénigne (verrues, condylomes) ou dans l'expression d'une forme précancéreuse ou cancéreuse (VIN type 1, PIN, AIN, carcinome épidermoïde) après intégration du génome viral dans le génome cellulaire de l'hôte.

I. HPV À EXPRESSION NON ANO-GÉNITALE

I.1. Verrues

Les verrues sont très probablement les lésions à HPV les plus fréquemment rencontrées par les dermatologues. Près de 30 % des enfants de moins de 12 ans [1] présenteraient une ou plusieurs verrues. Le mode de transmission n'est pas toujours clairement identifié. Des études néerlandaises n'ont pas retrouvé d'association entre les verrues

et la fréquentation des piscines ou les activités sportives pieds nus. Par contre, il y avait une association entre le développement d'une verrue et la présence d'une ou de plusieurs personnes présentant déjà une verrue dans le foyer ou dans la salle de classe pour les enfants [1].

Plusieurs types de verrues ont été décrits :

- myrmécie : c'est la verrue plantaire « typique », unique ou multiple (le plus souvent inférieure à 4). Le génotype le plus fréquemment associé est HPV 1 [2]. Les myrmécies régressent spontanément dans 30 % des cas dans les 6 mois, posant la question de la nécessité de les traiter (abstention thérapeutique ou « wait and see ») ;
- verrue mosaïque : il s'agit de verrues de petites tailles, regroupées et confluentes, superficielles, souvent mal limitées. Elle représente un quart des verrues plantaires. Elles peuvent également se localiser sur la face. HPV 2 est le génotype associé à ces verrues ;
- verrue plane commune : les verrues planes communes siègent préférentiellement sur le visage, le dos des mains, les doigts, les jambes. Elles sont souvent multiples, confluentes, à disposition linéaire. Elles se voient plus volontiers chez les patients immunodéprimés. Les génotypes associés sont HPV 10, 26, 27 ;
- verrue des bouchers : les professionnels travaillant la viande (bouchers, charcutiers, volaillers) sont à risque de verrues des mains (prévalence allant de 25 à 50 %). Ces verrues sont de types vulgaires, exophytiques, volontiers de type HPV 7 et 2. Le réservoir de HPV 7 n'est pas connu (absence de transmission animal-homme), et ce génotype semble n'être associé qu'aux verrues des bouchers [3] (bien que certains cas dans la littérature décrivent des infections génitales et oro-faciales à HPV 7 [4, 5]) ;
- verrue vulgaire des mains : localisées sur la face antérieure des mains et sur les doigts, il s'agit de verrues le plus souvent exophytiques, très kératosiques (très épaisses), quelquefois douloureuses particulièrement lorsqu'elles sont sous-unguéales ou péri-unguéales, elles peuvent d'ailleurs à cette occasion déformer l'ongle. HPV 2 est le plus souvent associé à ces verrues.

I.2. Maladies favorisant les infections à HPV

Épidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une génodermatose autosomique récessive liée à des mutations du gène EVER1 ou EVER2 (chromosome 17). Cette maladie rend sensible aux infections à HPV

oncogène (5 et 8 dans 80 % des cas) [6]. La maladie se déclare dans l'enfance par des lésions cutanées à type de papules chamois principalement sur les zones photo-exposées et ne touchant pas les muqueuses. Des formes monstrueuses ont été rapportées (« homme-arbre »). Trente à 50 % des patients développent des carcinomes cutanés dans les 25 ans après l'apparition des lésions bénignes. Des infections à HPV « EV-like » ont été décrites chez des patients immunodéprimés (infection par le VIH et traitements immunosuppresseurs chez les greffés d'organe). Ces infections « EV-like » sont marquantes par leurs atteintes muqueuses (plus de 50 % des cas) et par l'absence d'amélioration malgré la restauration de l'immunité chez les patients HIV [7].

I.3. Traitements

30 % des verrues régressant spontanément dans les 6 mois, une prise en charge « wait and see » peut se justifier mais est souvent confrontée à une demande de guérison des patients (demande esthétique, peur de contaminer l'entourage, douleurs au point d'appui). Le dermatologue doit alors rassurer les patients sur le caractère toujours bénin des lésions. Une étude publiée par Bruggink *et coll.* en 2010 a comparé l'efficacité de l'application d'azote liquide (une application toutes les deux semaines) par rapport à l'application d'une préparation salicylée à 40 % (kératolytique) ou à une prise en charge « wait and see ». Les auteurs ont distingué les verrues plantaires par rapport aux verrues communes situées sur les doigts ou sur une autre partie du corps. À 13 semaines, le taux de guérison dans le groupe des verrues communes était supérieur dans le groupe azote liquide (49 %) par rapport au groupe préparation salicylée (15 %) et au groupe « wait and see » (8 %) ($p < 0,001$) [8]. Néanmoins, dans le groupe des verrues plantaires il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes (30, 33 et 23 % respectivement, $p = 0,46$). On peut noter qu'après stratification par l'âge, l'efficacité de ces différents traitements était très réduite chez les patients âgés de plus de 12 ans (48 %, 15 % et 9 % de guérison à 12 semaines respectivement dans le groupe des verrues communes et seulement 6 %, 5 % et 0 % respectivement dans le groupe des verrues plantaires). Dans une autre étude réalisée chez des patients âgés de plus de 12 ans présentant des verrues plantaires, l'efficacité de l'application de l'azote liquide toutes les deux ou trois semaines avec un maximum de 4 applications a été évaluée par rapport à une préparation à base de vaseline salicylée à 50 %. Le taux de guérison était de 14 % dans les deux groupes à 12 semaines sans

différence significative [9]. Ces 2 études sont limitées par l'absence d'analyse à 6 mois afin d'évaluer l'application d'une préparation salicylée au long cours.

D'autres traitements sont utilisés dans les verrues de grandes tailles ou résistantes :

- vaporisation au laser CO₂, limité par les complications post-opératoires avec risque important de saignement, douleurs, difficulté à la marche ;
- scarification et application de bléomycine [10] ;
- application d'imiquimod, de 5-FU topique.

I.4. En pratique en dermatologie

L'abstention thérapeutique peut être proposée chez les jeunes enfants. Il est habituel de néanmoins couvrir la verrue à l'aide d'un sparadrap afin de limiter les auto et hétérocontaminations (niveau de preuve IV). Chez les adultes ou en cas de demande thérapeutique, il est habituel de réaliser une application d'azote liquide (durée d'environ 10 secondes et apparition d'un halo blanc de 2 mm) puis d'appliquer une solution kératolytique. La verrue sera préalablement limée de manière douce et la lime devra être jetée après chaque utilisation (il a été démontré une persistance du virus sur les limes, ce qui pourrait être une source de recontamination et d'échec du traitement [11]). Le patient est revu à 3 mois pour réévaluation.

II. INFECTIONS GÉNITO-ANALES À HPV

II.1. Atteinte buccale et HPV

Le HPV peut également atteindre la sphère buccale (en plus de la sphère ORL et du rôle oncogène connu des HPV à haut risque). La maladie de Heck est une infection de la sphère orale par HPV 13 ou 32, particulièrement dans les populations des Inuits du Groenland et de l'Alaska. Une prédisposition génétique semble associée à cette maladie [12]. Des cas pédiatriques dans les populations caucasiennes ou africaines [13] et des cas associés à l'infection VIH ont également été décrits.

II.2. Condylomes

Il s'agit de la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (avec l'herpès génital) avec une prévalence de 1 à 2 % de l'ensemble de la population active dans les pays industrialisés [14]. Le risque d'infection cumulé tout au long de la vie pour une personne sexuellement active approche les 10 %. Le dermatologue, dans sa fonction de vénérologue, est très sensibilisé à cette pathologie. Les génotypes les plus fréquemment associés sont HPV 6 et 11 [15] qui sont des génotypes à faible risque de transformation mais également les génotypes 16, 18, 31,33, 35, 39, 41, 45, 56 et 59.

Les condylomes se présentent sous la forme de lésions pédiculées ou bien sessiles, papillomateuses, unique ou multiples, indolores se localisant au niveau des organes génitaux externes (en y incluant le pubis), de la marge anale ou du canal anal, le vagin, le col. Une atteinte du méat urétral est également possible et très probablement sous-évaluée.

Les lésions sont très infectantes avec un risque de transmission de l'ordre de 60 à 85 % [16]. Elles apparaissent en moyenne 3 mois après la contamination, mais ce délai est très variable, pouvant être supérieur à un an. La notion d'un délai pouvant être long après contact est importante à préciser au patient, afin de procéder à un dépistage large de son entourage. Le risque de développer des condylomes après une infection à HPV 6 ou 11 chez la femme pourrait être de 66 % dans les 36 mois suivant la contamination avec un risque annuel de progression de 38 % [17].

Une étude menée en 2007 en France par Aubin *et coll.* a étudié la prévalence des génotypes d'HPV associés aux condylomes chez 423 patients (209 hommes 214 femmes). HPV 6 et/ou 11 étaient retrouvés dans 56,7 % des cas. Une infection par un HPV à haut risque (associé avec un HPV à faible risque, de manière isolée ou associée à un HPV à haut risque) était retrouvée dans 33 % des cas. Ce pourcentage était supérieur chez la femme (40,7 %) par rapport à l'homme (24,9 %). Cette étude illustre bien la nécessité d'une surveillance par frottis du col les femmes présentant des condylomes acuminés [18].

De plus, chez l'homme, une autre étude longitudinale portant sur 2 487 patients présentant des condylomes retrouvait un taux d'infection à HPV 16 de 9,7 % [15].

Le fait d'avoir des condylomes externes augmenterait le risque d'avoir un cancer du col chez la femme lié à la présence de HPV à haut risque de même que chez l'homosexuel masculin, avoir des condylomes anaux augmente le risque de cancer de l'anus de 50 % [19].

Il est difficile de connaître l'histoire naturelle des condylomes en l'absence de traitement. La clairance du virus au niveau des cellules épithéliales n'est pas bien connue, et les informations disponibles proviennent d'études sur l'infection du col chez la femme par des PV à haut risque de transformation. En l'absence de traitement, 20 à 38 % des condylomes ano-génitaux régresseraient spontanément [20, 21].

Le risque d'infection augmente avec le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie. L'immunosuppression est également associée à un taux d'infection à HPV (à faible risque ou haut risque de transformation) supérieur à la population générale.

Un tabagisme actif est également un facteur associé à l'infection à HPV. Son rôle en tant que facteur favorisant n'est pas clairement identifié et il pourrait s'agir d'un facteur confondant dans les populations cibles étudiées [22].

II.2.a. Circoncision et infections HPV

Le rôle de la circoncision dans la protection contre HPV reste controversé. Néanmoins, une récente méta-analyse, incluant 21 études, avec 8 046 patients circoncis et 6 336 patients non circoncis a montré une association inverse entre la circoncision et la prévalence du HPV chez l'homme [23]. La circoncision était associée à un OR de 0,57 IC [0,42-0,77], lui conférant ainsi un rôle protecteur. Ce rôle protecteur avait déjà été montré dans deux études prospectives publiées dans le *New England Journal of Medicine* avec des OR de 0,37 IC [0,16- 0,85] (dans la détection des HPV 6, 11, 16, 18, 31 et 33) [24] et 0,65 IC [0,46-0,90] (dans la détection des HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, et 68) [25] respectivement.

II.2.b. Préservatif et infections HPV

Le rôle protecteur du préservatif dans les infections génitales à HPV est discuté [26]. En effet, il ne protège pas des contaminations par contact notamment au niveau de zones infectées sans lésion visible (pubis, scrotum, grandes lèvres) ou bien par simple contact avant la pénétration. Néanmoins, une étude a montré l'utilité du préservatif dans la diminution du taux d'infection vaginale et vulvaire chez les femmes [27].

S'il faut insister sur la nécessité du port du préservatif afin d'éviter la transmission d'autres infections sexuellement transmissibles, le patient doit être informé de la protection relative que le préservatif fournit concernant cette infection.

III. PATHOLOGIES TUMORALES ET PRÉTUMORALES LIÉES À HPV

L'infection par HPV induit le plus souvent des condylomes, pathologies bénignes la plupart du temps, car reliée à une infection à HPV à faible risque (6 et 11 dans 56,7 % des cas en France). Cependant, après intégration virale et expression des protéines E6 et E7, surtout pour les HPV à haut risque (bien que la littérature rapporte la transformation de condylomes en d'authentiques carcinomes épidermoïdes), il peut y avoir induction de lésions pré-tumorales : *intra-epithelial neoplasia*, dénommé selon leur localisation PIN (*penil intraepithelial neoplasia*, VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia*) ou AIN (*anal intraepithelial neoplasia*), voire une transformation tumorale et formation de carcinomes épidermoïdes.

Les PIN peuvent se présenter sous la forme d'une érythroplasie de Queyra (pouvant être associées aux HPV 8, 16, 18, 39, and 51) [28], d'une maladie de Bowen (associées aux HPV 16, 18 et 57b), d'une papulose bowénoïde (HPV 1, 6, 11, 16, 18, 31-35, 39, 42, 48, 51-54 et 67) [29] (bien que la transformation de papuloses bowénoïdes en d'authentiques carcinomes soit discutée, et que leur évolution naturelle soit la régression spontanée chez un nombre important de patients). Toute plaque suspecte chez un homme doit être biopsiée afin de ne pas méconnaître une PIN ou un carcinome épidermoïde du pénis. Le carcinome épidermoïde du pénis, à la manière des VIN, peut se développer par deux voies : une voie de transformation liée à une infection par des HPV à haut risque, et une voie atypique, plus rare, de cause moins bien déterminée. L'ADN de HPV n'est retrouvé que dans 29 % à 81 % des cas de carcinomes épidermoïdes de la verge [30]. Le fait d'avoir présenté des condylomes du pénis au cours de la vie augmente le risque de carcinomes de la verge de 5 à 6 fois. L'infection par le VIH augmente le risque de 2 à 3 fois de développer un carcinome épidermoïde du pénis, et l'immunosuppression induite chez les patients transplantés augmente également ce risque [31].

Les VIN et les AIN sont développées dans la section place des infections à HPV en gynécologie et place des infections à HPV en gastro-entérologie.

IV. TRAITEMENT

Le dermatologue a accès à un large choix de traitements des infections génitales à HPV, se séparant en méthode physique, le plus souvent effectué par le médecin, et méthode chimique ou médicamenteuse, effectué par le patient ou le praticien.

IV.1 Traitement des condylomes

IV.1.a. Méthodes physiques

- Application d'azote liquide. Il s'agit d'une méthode simple, souvent bien tolérée par le patient, effectuée directement au cabinet du dermatologue lorsque les condylomes sont en faible nombre. Chez la plupart des patients, l'anesthésie locale (de contact ou par injection) n'est pas nécessaire. Le traitement doit être répété toutes les deux semaines pour un maximum d'efficacité. Le taux de clairance des lésions après traitement serait de 20 à 81 %. Les effets secondaires sont la dépigmentation ou au contraire les séquelles pigmentaires, la douleur durant le geste et quelques minutes après.
- Laser CO₂, électrocoagulation, excision chirurgicale : il s'agit de méthodes nécessitant des appareillages spécifiques et pouvant être coûteux dans le cas du laser. Lorsqu'ils sont en faible nombre, cette technique peut être utilisée après anesthésie locale. En nombre plus important, une sédation partielle ou complète ou une rachianesthésie est nécessaire. Les effets secondaires sont la douleur, les saignements, les ulcérations, les infections secondaires, les difficultés de cicatrisation, les hypo et hyperpigmentations secondaires. Le traitement doit se faire avec un masque, des lunettes de protection et un système d'aspiration afin d'éviter l'inhalation de particules virales par le praticien lors de la vaporisation laser.
- Photothérapie dynamique : il s'agit d'une méthode médicamenteuse nécessitant un appareillage spécial. Un produit sensibilisant, l'aminolévulinate de méthyle, est appliqué sous pansement opaque pendant plusieurs heures (3 à 6 heures) puis la zone à traiter est exposée à une lumière d'une longueur d'onde comprise entre 570 et 670 nm. Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des kératoses actiniques, des carcinomes baso-cellulaires superficiels du corps et des maladies de Bowen. La littérature est de plus en plus importante sur l'efficacité de ce traitement dans la prise en charge

des condylomes acuminés (mais également des verrues) avec une clairance des lésions à 1 semaine approchant les 100 %. Néanmoins le taux de récurrence à 3 mois approche 50 %. Il s'agit d'une méthode dont la tolérance est très variable selon les individus, avec des effets secondaires à type de sensation de brûlures, de brûlures, de malaise. Le traitement est également limité par le coût du produit.

IV.1.b. Méthodes chimiques ou médicamenteuses

- Podophyllotoxine (Condyline®): le traitement est appliqué sur les lésions par le patient matin et soir 3 jours de suite par semaine pour un maximum de 5 semaines. Le taux de clairance des condylomes s'étale entre 37 et 88 % avec un taux de récurrence entre 4 et 38 %. Les effets secondaires sont les sensations de brûlures, les érosions et ulcérations, le prurit.
- Imiquimod (Aldara®) : il s'agit d'un agoniste des TLR-7 (*Toll-like receptor 7*), induisant une réponse inflammatoire importante sur le site d'application et la destruction par le système immunitaire des cellules infectées. Le patient applique le produit 3 fois par semaine jusqu'à 16 semaines de suite. Le produit s'applique le soir, et il faut prévenir le patient de bien rincer la crème le matin lors de la toilette. L'application d'une crème cicatrisante ou apaisante les jours où l'imiquimod n'est pas appliqué peut également être justifiée pour limiter les effets secondaires. Le taux de clairance des lésions est compris entre 35 et 68 %. Les effets secondaires sont les sensations de brûlures, le prurit, un érythème et un œdème, les hypo ou hyperpigmentations séquellaires, apparition d'un lichen scléreux, d'un lichen plan, d'une fièvre. L'imiquimod est disponible sous forme de crème à 5 %. Une formulation à 3,75 % afin de diminuer les effets secondaires est également disponible pour le traitement des condylomes.
- Cidofovir : en application locale ou sous forme injectable, le cidofovir a montré une efficacité dans le traitement des condylomes ano-génitaux. Il n'a cependant pas l'AMM et son utilisation ne doit être réservée qu'à des cas exceptionnels, après échec des traitements physiques, chimiques et médicamenteux classiques. Une étude contre placebo portant sur 19 patients a montré une clairance des condylomes de près de 50 % à 3 mois après application de cidofovir topique à 1 %, 5 jours sur 7 pendant 6 semaines. Il reste à évaluer son efficacité sur de larges cohortes ainsi que les indications, avantages et inconvénients des formes injectables par rapport aux formes topiques.

- Acide trichloracétique : il s'agit d'une destruction chimique des condylomes. Son efficacité est mal évaluée.
- Polyphenon E 10 ou 15 % (sinécatéchines 10 ou 15 %) : extraits des feuilles de thé vert, ce traitement a été approuvé aux États-Unis, en Allemagne et en Autriche dans le traitement des condylomes ano-génitaux sous forme de crème appliquée tous les jours pendant 16 semaines. Il a l'avantage de séduire les patients adeptes de « bio » et de naturothérapie. Le taux de clairance des lésions à 12 semaines de 54 à 65 % avec un taux de récurrence de 5,9 à 12 %. Le traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, avec sensation de brûlures, prurit, érosions.

IV.2. Lésions précancéreuses et cancéreuses

Les PIN peuvent être prises en charge par application d'imiquimod ou bien par l'application de 5-FU topique sous surveillance clinique étroite. En cas de résistance au traitement, une solution chirurgicale peut être envisagée.

Les carcinomes épidermoïdes du pénis sont de traitement difficile. La solution la plus conservatrice possible (si elle est carcinologiquement satisfaisante) doit toujours être recherchée et fait appel à une équipe pluridisciplinaire, composée de cancérologue, urologue, radiothérapeute.

CONCLUSION

Le HPV est un virus incontournable en dermatologie de ville ou hospitalière, mais correspond toujours à un challenge thérapeutique dont il faut prévenir le patient. Si les verrues sont des pathologies bénignes, il faut se méfier des co-infections par des HPV oncogènes en cas de condylomes. Ainsi, une bonne pratique dermatologique est de référer toutes patientes présentant des condylomes à un gynécologue afin de réaliser un frottis du col. Les partenaires de ces patients doivent systématiquement être examinés et la recherche d'autres infections sexuellement transmissibles doit être systématique. Ainsi lors d'une étude réalisée entre les mois de janvier 2012 et mars 2012 dans 12 dispensaires antivénéériens chez les patients consultant pour condylomes, 13 % des femmes présentaient une co-infection à

Chlamydia trachomatis par PCR sur urine ou prélèvement vaginal (Chanal *et coll.* non publié). Il ne faut pas, de même, omettre une anuscopie chez les patients présentant des condylomes anaux, en adressant les patients vus en dermatologie à des confrères proctologues (on notera d'ailleurs que les traitements topiques n'ont pas l'AMM pour les localisations intra-canalaires). La prise en charge de ces patients se doit donc d'être pluridisciplinaire.

Remerciements

au Pr Nicolas Dupin pour sa relecture.

Bibliographie

- [1] Van Haalen FM, Bruggink SC, Gussekloo J, Assendelft WJJ, Eekhof JAH. Warts in primary schoolchildren: prevalence and relation with environmental factors. *Br J Dermatol* 2009;161(1):148-152.
- [2] Bruggink SC, de Koning MNC, Gussekloo J *et al.* Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics. *J Clin Virol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884670>. Consulté août 27, 2012.
- [3] Keefe M, Al-Ghamdi A, Coggon D *et al.* Cutaneous warts in butchers. *Br J Dermatol* 1994;130(1):9-14.
- [4] Matsukura T, Mitsuishi T, Sugase M, Kawashima M. Human papillomavirus type 7-associated condyloma. *Dermatology (Basel)* 2010;221(1):5-8.
- [5] Ritzkowsky A, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Wieland U. Extensive human papillomavirus type 7-associated orofacial warts in an immunocompetent patient. *Acta Derm Venereol* 2001;81(2):130-133.
- [6] Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006; 18(6):362-374.
- [7] Jacobelli S, Laude H, Carlotti A *et al.* Epidermodysplasia verruciformis in human immunodeficiency virus-infected patients: a marker of human papillomavirus-related disorders not affected by antiretroviral therapy.

Arch Dermatol 2011;147(5):590-596.

[8] Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY *et al.* Cryotherapy with liquid nitrogen *versus* topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. CMAJ 2010;182(15):1624-1630.

[9] Cockayne S, Curran M, Denby G *et al.* EVerT: cryotherapy *versus* salicylic acid for the treatment of verrucae—a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2011;15(32):1-170.

[10] Soni P, Khandelwal K, Aara N *et al.* Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts. J Cutan Aesthet Surg 2011;4(3):188-191.

[11] Aubin F, Gheit T, Prétet JL *et al.* Presence and persistence of human papillomavirus types 1, 2, and 4 on emery boards after scraping off plantar warts. J Am Acad Dermatol 2010;62(1):151-153.

[12] Cohen PR, Hebert AA, Adler-Storthz K. Focal epithelial hyperplasia: Heck disease. Pediatr Dermatol 1993;10(3):245-251.

[13] Binder B, Wieland U, Smolle J. Focal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a black child. Pediatr Dermatol 2007;24(4):E31-32.

[14] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102(5A):3-8.

[15] Anic GM, Lee J-H, Stockwell H *et al.* Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. J Infect Dis 2011;204(12):1886-1892.

[16] Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24(3):S3/52-61.

[17] Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP *et al.* Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis 2005;191(5):731-738.

[18] Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large French National Study (EDiTh IV). Clin Infect Dis 2008;47(5):610-615.

[19] Daling JR, Weiss NS, Hislop TG *et al.* Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med 1987;317(16):973-977.

[20] Friedman-Kien A. Management of condylomata acuminata with Alferon N

injection, interferon alfa-n3 (human leukocyte derived). Am J Obstet Gynecol 1995;172(4 Pt 2):1359-1368.

[21] Wiley DJ, Douglas J, Beutner K *et al.* External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis 2002;35(2):S210-224.

[22] Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA, Minkoff H. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. Obstet Gynecol 1997;89(3):346-350.

[23] Albero G, Castellsagué X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis 2012;39(2):104-113.

[24] Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC *et al.* Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. N Engl J Med 2009;360(13):1298-1309.

[25] Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002;346(15):1105-1112.

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

[27] Winer RL, Hughes JP, Feng Q *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006;354(25):2645-2654.

[28] Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, zur Hausen H. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. Int J Cancer 1983;32(5):563-565.

[29] Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, *in situ*, verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol 1995;154(3):1024-1029.

[30] Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. J Am Acad Dermatol 2006;54(3):369-391; quiz 391-394.

[31] Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ *et al.* Penile intraepithelial neoplasia is frequent in HIV-positive men with anal dysplasia. J Invest Dermatol 2008;128(9):2316-2324.

