

# Prise en charge pratique des condylomes

➔ **Thierry Higuero**

(✉) 11, boulevard du Général-Leclerc, 06240 Beausoleil

E-mail : docteur@higuero-gastro.com

## Objectifs pédagogiques

- Circonstances diagnostiques ?
- Quelle pathologie associée doit-on rechercher ?
- Qui biopsier ?
- Comment traiter ?
- Comment prévenir ?
- Quel suivi ? (dont le cas particulier du VIH)

## Introduction

### Définition

Les condylomes sont les lésions macroscopiques en rapport avec une infection par le Human Papilloma Virus (HPV). C'est un virus à ADN double brin circulaire retrouvé chez les mammifères, oiseaux et reptiles. Il existe plus de 120 génotypes dont 110 humains, les 16, 18, 45 et 56 étant à haut risque oncogène. Ceux responsables des condylomes anogénitaux sont essentiellement des génotypes à faible risque oncogène (surtout 6 et 11, plus rarement 30, 42, 43...), voire à plus haut risque oncogène (16, 18) [1]. Certains de ces génotypes ont donc des potentialités plus agressives que d'autres à long terme avec un risque de développement de carcinome épidermoïde de l'anuscopie et du col utérin. Il faut savoir rechercher et reconnaître ces lésions pour les traiter, rompre la chaîne de contamination et prévenir (voire traiter) l'apparition de cancers invasifs.

Il faut distinguer les condylomes et la dysplasie qui peut y être associée dont 3 types sont décrits : AIN [anal intra épithélial neoplasia] 1 (bas grade), 2 et 3 (haut grade). On nomme condylomes toute lésion rattachée à infection à HPV (hormis de cancer) visible lors d'un examen proctologique classique. La même logique est retrouvée dans les comptes rendus des laboratoires d'anatomopathologie qui précisent en plus une éventuelle dysplasie et son grade. Les médecins qui travaillent à partir de frottis anaux diagnostiquent des dysplasies plus ou moins sévères. L'anuscopie haute résolution permet de visualiser avec un microscope *in vivo* ces lésions.

### Épidémiologie

Les condylomes sont l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Aux États-Unis, l'infection anogénitale à HPV touche 1 à 2 %

de la population avec une incidence de 205 cas pour 100 000 habitants [2] et on estime que 10 à 15 % de la population aurait une infection latente [3-4].

En France, l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes de 20-30 ans est de 528 cas pour 100 000 habitants avec, en 2009, 23 027 nouveaux cas de condylomes diagnostiqués [5]. On estime que 80 % des femmes sont exposées à une infection génitale (col utérin) au virus HPV dans les premières années de leur vie sexuelle. La plupart de ces infections disparaissent spontanément, traduisant une clairance un à deux ans après la contamination. Dans 10 % des cas, l'infection persiste et induit des lésions visibles. Ceci est plus fréquent pour le HPV 16. La réapparition des lésions à HPV peut s'expliquer par une réinfection ou une réactivation virale spontanée ou en cas d'immunodépression.

La prévalence de l'infection HPV dans le canal anal dans la population générale est peu connue. Un travail français sur 62 patients ayant eu un frottis anal au cours d'une coloscopie a mis en évidence une infection HPV chez 19 % d'entre eux (13 % chez les hommes et 29 % chez les femmes), HPV 16 étant trouvé chez 16 % des patients [6]. Une étude multicentrique menée au Brésil, Mexique et USA chez des hommes lors d'un dépistage systématique a montré une prévalence de HPV au niveau anal de 12,2 % chez les hétérosexuels (6,3 % de HPV 16) et 47,2 % chez les homosexuels (2,2 % de HPV 16) [7]. La prévalence chez les sujets contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] a été étudiée dans une récente série française. Les condylomes étaient présents au niveau anal chez 23 % d'entre eux : 47 % en intracanalair exclusif, 18 % sur la marge anale et 35 % en intra- et extracanalair. Une localisation pénienne était constatée chez 7,3 % des hétérosexuels et 9 % des homosexuels. Une dysplasie était présente chez 56 % des patients sans différence entre homosexuels, hétérosexuels ou femmes [8].

---

## Circonstances diagnostiques ?

---

### Chez qui ?

Les condylomes de l'anus sont responsables de peu de symptômes (traces de sang à l'essuyage ou un prurit) et souvent il s'agit d'une découverte par le patient d'excroissances irrégulières de la marge anale.

Le diagnostic est le plus souvent porté chez l'adulte. La grande majorité est infectée lors des premiers rapports sexuels [9]. Le virus HPV infecte spécifiquement les cellules souches de la couche basale des épithéliums malpighiens. Il rentre en contact avec les muqueuses lors d'un rapport sexuel avec un risque de contamination élevé en cas de condylomes (60 à 70 %). La pénétration n'est pas indispensable puisque les caresses intimes, lors des préliminaires, suffisent à assurer la transmission du virus [10]. La contamination en dehors des rapports sexuels est possible (eau, linges souillés, gants) mais probablement très rare. Le mode de transmission verticale de la mère à l'enfant a aussi été montré, en particulier lors de l'accouchement, ainsi que l'auto-inoculation chez l'enfant.

L'âge des premiers rapports, le nombre et le changement de partenaires sont les trois facteurs déterminants de contamination par HPV. Alors que le risque de nouvelle infection décroît avec l'âge chez la femme [11-12], il reste stable chez l'homme de 18 à 44 ans [13-14]. Dans la série multicentrique de Nyitray, les facteurs de risques indépendants de contamination par HPV étaient pour les hétérosexuels le fait d'avoir eu plus de 10 partenaires féminins (odds ratio [OR] = 2,85 [95 % CI 1,44-5,67]), une durée de relation avec le premier partenaire de moins d'un an (OR = 2 [95 % CI 1,05-3,80]) et un antécédent d'hépatite B (OR = 4,64 [95 % CI 1,60-13,46]). Chez les homosexuels, les facteurs de risques indépendants étaient un plus jeune âge (18-30 ans vs 45-70 ans) (OR = 5 [95 % CI 1,1-25]), avoir eu plus de 2 partenaires depuis les 3 derniers mois (OR = 4,99 [95 % CI 1,46-16,97]) et ne pas avoir utilisé de préservatif lors des rapports anaux durant les 6 derniers mois (OR = 6,07 [95 % CI 1,47-24,97]) [7].

Si la plupart des patients immunocompétents éliminent le virus, il persiste chez certains à l'état quiescent dans les couches profondes de l'épiderme. La

pilule contraceptive, les infections intercurrentes, la parité et le tabagisme favorisent cette persistance. L'immuno-dépression peut réactiver le virus et inhiber sa clairance [10]. En cas de persistance, les virus oncogènes (16 et 18 surtout) pénètrent alors les noyaux des kératinocytes de l'épiderme, intègrent l'ADN et transforment la cellule pour aboutir à une dysplasie plus ou moins sévère pouvant dégénérer en cancer de l'anus.

### Dépistage

Il peut être proposé chez des sujets asymptomatiques en cas d'immuno-dépression (patients contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] ou transplantés) ou ayant des facteurs de risques.

La plupart des séries colligeant les motifs de consultation en proctologie des patients VIH positifs montraient déjà que les condylomes anaux étaient la principale affection anale motivant une consultation de proctologie il y a 20 ans [15]. La place prépondérante de cette maladie en consultation de proctologie a été confirmée récemment pour la population VIH. Les condylomes étant le plus souvent asymptomatiques, leur diagnostic reposait sur un dépistage systématique. Un examen de la marge et du canal anal (anuscopie standard) était proposé à tous les patients au cours de leur consultation de suivi programmée. L'examen proctologique accepté par 92 % des patients démontre l'excellente acceptation potentielle de ce type d'exploration. Chez les 473 patients dépistés, 108 (23 %) avaient des condylomes anaux. La population la plus touchée était les homosexuels masculins (36 %), puis les hétérosexuels masculins (15 %) et les femmes (11 %). La moitié des patients avait des lésions uniquement intracanales qui n'auraient pas été diagnostiquées sans anoscopie. Pour tous les sujets, le principal facteur de risque était les rapports anaux. Pour les homosexuels, les autres facteurs associés étaient un antécédent de condylomes (OR = 2,09 [95 % CI 1,10-3,96]) et un plus grand nombre de rapports sexuels. Pour les hétérosexuels masculins, les facteurs de risques indépendants étaient un antécédent de condylomes génitaux (OR = 26,74 [95 % CI 2,31-309,58]) et des rapports non protégés (OR = 7,47 [95 % CI 2,11-26,30]). Chez les femmes, les facteurs associés étaient un antécédent de condylomes

anaux (OR = 16,69 [95 % CI 2,95-94,40]) et un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (OR = 6,02 [95 % CI 1,32-27,29]) [8].

---

## Manifestations cliniques

---

### Types de lésions

On distingue plusieurs types de lésions. **Les condylomes acuminés**, ou végétations vénériennes (« crêtes de coq ») sont les plus fréquentes. Elles sont exophytiques, plus ou moins kératosiques en fonction de leur topographie, blanchâtres papillomateuses, hérissées de multiples excroissances, souvent multiples, parfois confluentes en nappes. L'examen à la loupe visualise l'aspect caractéristique de ponctuations vasculaires au sommet des papilles. **Les lésions papuleuses**, pigmentées ou non, siègent surtout sur l'épithélium kératinisé. Elles correspondent souvent à des HPV à faible pouvoir oncogène (6 et 11). Certaines lésions sont rouges ou leucoplasiques et doivent inciter à la réalisation de prélèvement car correspondent souvent à des lésions histologiques à haut grade de malignité associé à des HPV oncogènes (16 et 18). **Les condylomes plans** sont des lésions à peine visibles à l'œil nu. Elles sont mises en évidence après application d'acide acétique à 5 % sous formes de macules blanches. Ce type de lésion doit être recherché chez tout patient ayant des lésions acuminées car souvent associées [16].

La distinction entre ces 3 types lésionnels est importante du fait d'une certaine corrélation entre les données cliniques et histologiques : les lésions exophytiques sont rarement le siège de lésions dysplasiques, à la différence des lésions papuleuses et planes.

### Topographie des lésions

Chez l'homme non circoncis, les lésions siègent surtout dans le sillon balanoprépucial, sur le gland, le frein et la face interne du prépuce. Chez l'homme circoncis, les lésions siègent principalement sur le fourreau de la verge. Une atteinte méatique ou urétrale est possible ; elle est très distale (dernier centimètre dans la majorité des cas). L'atteinte périanale, plus fréquente chez l'homosexuel, est possible chez l'hétérosexuel. D'autres localisations sont possibles : scrotum, plis inguinaux, périnée. Chez la femme, les

lésions externes affectent le vestibule, les lèvres, le clitoris et sont associées, dans un tiers des cas, à des atteintes cervicales ou vaginales. Les atteintes urétrales sont plus rares. L'atteinte périanale est associée chez 20 % des femmes ayant une atteinte vulvaire. Les lésions endoanales sont favorisées par les rapports anaux, la présence de lésions périanales, l'existence d'une immunodépression [1, 3, 17].

Ainsi, alors qu'un quart des patients infectés par le VIH a des condylomes, la moitié d'entre eux ont des localisations intracanales exclusives [8]. Les localisations extrapérinéales orales, labiales, laryngées ou conjonctivales sont très rares chez l'immunocompétent.

Dans la région périanale, le virus HPV ne se développe qu'en muqueuse épidermoïde, c'est-à-dire au niveau de la marge anale et dans le canal anal. Dans ce cas, il peut proliférer sur la muqueuse épidermoïde non kératinisée du canal anal dans sa partie sous-pectinéale et en sus-pectinéale au niveau de la zone transitionnelle (zone mixte épidermoïde et glandulaire), mais ne peut atteindre la muqueuse glandulaire rectale située au-dessus.

Plusieurs aspects, parfois associés, peuvent caractériser l'infection. **Sous forme microscopique**, les modifications morphologiques liées à l'infection virale (cellules atypiques ou dysplasiques) sont identifiées sur frottis au niveau du canal anal (test de Papanicolaou) et le virus est détecté par polymérase chain reaction (PCR), line probe assay (LIPA) ou par hybridation *in situ*. **Sous forme macroscopique a minima** (peu ou difficilement visibles à l'œil nu), les lésions sont détectables par un œil expérimenté, lors d'une anoscopie de haute résolution en utilisant une loupe binoculaire, éventuellement après application dans le canal anal d'acide acétique en solution aqueuse à 5 % ; en cas de doute, l'examen est complété par des biopsies des macules acidophiles blanchâtres et le diagnostic est alors confirmé par l'histologie. Dans la pratique, les condylomes plans et papuleux sont très souvent associés à des dysplasies anales comme l'ont démontré deux études récentes françaises et américaines [8, 18]. Dans la mesure où l'on ne connaît pas l'histoire naturelle des dysplasies microscopiques, le dépistage actuellement recommandé en France par le ministère de la Santé (rapport Yéni

2010 [19] et rapport Morlat [20] s'appuie sur l'anoscopie standard et doit permettre d'identifier un maximum de lésions visibles qui doivent être détruites. Dans l'avenir, il faudra préciser l'apport et la place du frottis et de l'anoscopie à haute résolution dans le suivi des populations à risque. **Sous la forme de condylomes acuminés**, ce sont des lésions exotiques, uniques ou multiples plus ou moins surélevées. Quand ils sont de taille très importante, ils prennent la forme d'une tumeur de Buschke Lowenstein. Cet aspect clinique rare est généralement lié au HPV 6 et 11 ; il résulte de la prolifération de condylomes acuminés négligés ou ayant résisté aux traitements usuels. La tumeur de Buschke Lowenstein a l'aspect d'une prolifération papillomateuse bourgeonnante avec des anfractuosités souvent surinfectées. Elle est le siège d'un carcinome épidermoïde invasif dans 30 à 50 % des cas, malgré son association aux génotypes habituellement non oncogènes [21].

La maladie de Bowen correspond à une dysplasie de haut grade et se présente comme une lésion plane rosée, parfois pigmentée, érythémateuse ou érythémato-squameuse.

Lorsque le virus HPV est responsable d'un carcinome épidermoïde du canal anal et/ou de la marge anale, il peut prendre l'aspect d'une ulcération ou d'un ulcère, une fissure atypique à bord irrégulier, infiltrée et inflammatoire, ou d'une lésion bourgeonnante plus ou moins ulcérée. Le virus HPV et surtout ses génotypes 16 et 18 sont de véritables virus oncogènes pouvant être responsables d'une dysplasie de bas grade (AIN 1) ou de haut grade (AIN 2 et 3) et enfin du carcinome épidermoïde. Cette évolution péjorative est, entre autres, favorisée par une immunodépression, une infection et l'action de cytokines [22-24]. Les autres principaux facteurs de développer un cancer de l'anus sont l'homosexualité masculine, le tabac, les rapports anaux et la multiplicité des partenaires sexuels [25].

### Quel bilan doit-on réaliser ?

Le bilan précise l'extension locorégionale des lésions, volontiers multifocale, recherche des infections sexuellement transmissibles associées et précise le terrain (immunodépression, pratiques sexuelles à risque). L'objectif est de faire

le bilan d'extension aux sites pour lesquels le risque néoplasique est identifié comme le col utérin, la vulve, le vagin, l'anus (et ORL pour les séropositif VIH) et de dépister les partenaires.

### Indications de l'anoscopie

En cas de découverte de lésion de la marge anale et/ou de lésions génitales (pour les deux sexes), l'anoscopie doit être systématique. Devant la fréquence des lésions exclusivement intracanales (47 %) [8], cet examen doit être systématique dans le cadre de dépistage de condylomes dans les populations à risque, telles que les patients infectés par le VIH et chez tout sujet ayant des condylomes génitaux et des rapports anaux réceptifs. La place de la cytologie anale reste à déterminer.

### Indications de l'urétroscopie

Une atteinte méatique ou urétrale est présente dans 20 à 25 % des cas de condylomes anogénitaux, localisée sur le 1,5 cm distal (fossette naviculaire) dans 90 % des cas. L'urétroscopie n'est pas systématique si le pôle supérieur des lésions visualisées par l'éversion des berges du méat. Les indications d'une urétroscopie sont donc la non visualisation du pôle supérieur des lésions et des lésions récidivantes responsables de symptômes urinaires [16].

### Dépistage des infections sexuellement transmissibles associées

Tout patient présentant des condylomes doit bénéficier d'un dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles [IST] parfois asymptomatiques : VIH, syphilis, hépatite B. De plus, du moins pour le cancer du col, la présence d'une IST (tout comme le tabagisme), en particulier à *Chlamydia trachomatis*, herpès simplex virus (HSV) type 2 ou VIH favoriserait l'apparition de lésions préneoplasiques et prédisposerait au cancer en affaiblissant les défenses immunitaires de l'hôte [26]. Chez l'homosexuel, en particulier quand il existe des partenaires multiples et des rapports non protégés, notamment traumatiques (« fist », utilisation d'accessoires), il est licite de proposer aussi une sérologie de l'hépatite C. Dans le même contexte (homosexuel urbain, multipartenaires, VIH positif), des cas de lymphogranulomatose vénérienne (LGV) rectale ont été

rapportés avec une incidence en augmentation, motivant une recherche de *Chlamydiae trachomatis* au niveau rectal par anoscopie (écouvillonnage pour recherche par PCR). En pratique, les sérologies à demander sont TPHA-VDRL, antigène HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-VHC et VIH.

### **Bilan chez la partenaire féminine d'un patient ayant des condylomes**

Un examen gynécologique (col, vagin, vulve, périnée) avec test à l'acide acétique, un frottis cervicovaginal (avec colposcopie si nécessaire) et une anoscopie (en cas d'immunodépression de pénétration anale ou de lésions de la marge). Des biopsies sont réalisées en fonction du type de lésion et de leur localisation (col utérin surtout).

### **Quand, qui et où biopsier ?**

Il n'est pas nécessaire de biopsier des lésions externes cliniquement évocatrices de condylomes acuminés. Une biopsie doit être réalisée en cas de doute diagnostique, d'atteinte maculopapuleuse rouge ou leucoplasique, de macules acidophiles sur base érythémateuse ou de formes résistantes au traitement. Les lésions endocanalairenales sont plus volontiers biopsiées, car la corrélation anatomoclinique observée pour les lésions externes est moins fiable dans cette topographie [27].

### **Indications des typages viraux**

Chez la femme, le typage HPV est indiqué en cas d'atypies malpighiennes de signification indéterminée du col (atypical squamous cells of undetermined significance [ASCUS]). La mise en évidence un génotype oncogène implique alors une colposcopie. Chez l'homme, une bonne corrélation a été notée pour les lésions péniennes entre la prévalence d'un HPV oncogène et le degré de dysplasie et entre le type viral et le type de lésion : lésions acuminées liées à HPV à risque faible et lésions peu visibles ou infracliniques liées à HPV à haut risque [28].

Concernant l'anus, la série rétrospective de Abramowitz colligeant 366 cas de cancers de l'anus trouvait du virus HPV dans 96,7 % des cas avec un génotype à haut risque dans 91 % des cas majoritairement représentés par HPV 16 (75 %) et/ou 18 (78 %). Il n'y a cepen-

dant pas d'indication dans la pratique clinique à réaliser un typage en cas de condylomes, les modalités thérapeutiques ne dépendant pas des types viraux.

### **Comment traiter ?**

Il est extrêmement important d'informer avant de traiter et surveiller [3, 8]. Avant tout traitement, il faut préciser les modes de contamination, les délais d'incubation des condylomes (trois semaines à plusieurs années) pour éviter les amalgames entre HPV et cancer, infection virale et condylomes et ainsi éviter des conséquences dramatiques au sein de couples stables. Il faut prévenir que la transmission de condylomes lors des préliminaires amoureux sans préservatif est fréquente et explique certaines contaminations. Le degré de contagiosité est élevé en cas de condylomes acuminés, plus faible en cas de lésions dysplasiques ou cancéreuses. Il faut insister sur les possibilités de régression spontanée des lésions, sur la fréquence des formes asymptomatiques, expliquant des modes révélations retardées ou la négativité du bilan chez l'un des partenaires.

Il faut expliquer que l'objectif d'une éradication virale étant illusoire, le traitement vise à faire disparaître les lésions visibles. Le traitement des lésions externes est le plus souvent basé sur la simple destruction locale au bistouri électrique, au laser, à l'azote liquide et/ou à l'aide d'un traitement chimique. La difficulté principale réside dans le caractère souvent multifocal des lésions et leur taux élevé de récurrence dont il faut informer le patient. Aucun traitement ne présente d'avantages marquant sur les autres. La méthode employée dépend de la localisation, du type lésionnel, de l'expérience du thérapeute et reste, pour les méthodes destructrices, intervenant dépendante.

L'éradication des condylomes est possible au prix d'une destruction et d'une surveillance méticuleuse. Il faut insister en effet sur la nécessité d'une surveillance adaptée selon un calendrier précis pour évaluer la réponse au traitement.

Les **thérapies** de destruction, d'excision et antiprolifératives sont utilisables quel que soit le statut immunitaire. Les traitements immunomodulateurs, comme l'imiquimod, ne conviennent

pas à aux sujets très immunodéprimés. On ne dispose pas de traitement antiviral efficace utilisable sur les condylomes [17, 29].

### **Traitements physiques et chirurgicaux**

Leur effet rapide (cryothérapie), voire immédiat (électrocoagulation, laser), en fait le traitement de choix des condylomes anaux. Ils sont facilement utilisables en consultation sous anesthésie locale en cas de lésion limitée, mais nécessitent une anesthésie générale en cas de lésions étendues.

#### **Cryothérapie**

C'est le traitement de choix pour les dermatologues, souvent de première intention, pour les lésions externes de petite taille. L'azote liquide est appliqué à l'aide d'un coton-tige ou d'un pulvérisateur adapté (Cryac®). La fréquence d'application est fonction du type de lésion, de leur localisation, leur étendue et du statut immunitaire du patient. Elle est adaptée aux délais de cicatrisation observée après une première séance test (8 à 15 jours en moyenne). L'efficacité rapportée est de 63 % à 89 %. Les effets secondaires les plus fréquents sont principalement les douleurs et les ulcérations.

#### **Laser CO<sub>2</sub>**

Il nécessite une anesthésie locale ou générale en fonction de l'étendue des lésions. Les résultats sont opératoires dépendants. Un bon contrôle de la profondeur du traitement permet d'éviter les cicatrices inesthétiques. L'efficacité rapportée est de 80 % à 90 % si la technique est correctement effectuée, avec un taux de récurrence de 35 %. Les effets secondaires sont principalement les douleurs, les cicatrices rétractiles et les hyper- ou hypopigmentations.

#### **Électrocoagulation au bistouri électrique**

C'est la technique de choix en proctologie car plus accessible avec des résultats équivalents au laser (80 % à 93 %). Elle peut être pratiquée sur les condylomes de la marge anale et en intracanalair (rectum vide sous peine de risque d'explosion). En cas de lésions profuses, la première séance se fait sous anesthésie générale au bloc opératoire. Lorsque les lésions sont peu étendues, la destruction peut être réa-

lisée sous anesthésie locale en consultation. Le taux de récurrence varie avec l'expérience de l'opérateur et des effets secondaires cicatriciels et de dépigmentation peuvent être observés.

### **Autre chirurgie**

En cas de condylomatose extensive du fourreau ou de lésion urétrale, le patient doit être confié à un urologue du fait du risque de sténose. La circoncision est parfois la seule possibilité en cas de lésions étendues du prépuce. Une vulvectomie partielle ou totale peut être indiquée dans le cadre de néoplasie intra-épithéliales.

### **Traitement immunomodulateurs**

#### **Imiquimod (Aldara®)**

L'imiquimod est une molécule ligand des récepteurs de l'immunité innée Toll-like de type 7 (TLR-7), dont la fixation sur les macrophages et les monocytes entraîne la production de l'interféron (IFN) gamma et du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha et autres cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL) 1 et 6. Il stimule la réponse immunitaire cytotoxique, ce qui se manifeste généralement par une exacerbation de l'inflammation cutanée. Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le sujet immunocompétent.

L'imiquimod crème à 5 % est appliquée en couche mince trois fois par semaine le soir au coucher en massage prolongé jusqu'à pénétration du produit. Elle doit être rincée le matin de façon soignée. La durée maximale du traitement est de 16 semaines. En pratique, l'efficacité clinique sur les lésions de la marge est rarement significative avant deux mois et il convient de poursuivre sur cette durée avant de conclure un échec du traitement. Un érythème est quasiment toujours observé, volontiers associé à une sensation de brûlure, des érosions ou ulcérations. Plus rarement, des manifestations générales avec fièvre élevée et syndrome pseudogrippal sont observées. Des vitiligos induits localement sont décrits [30]. Il s'agit le plus souvent d'un témoin de l'efficacité du traitement. Pour éviter un arrêt intempestif du traitement, un topique cicatrisant en pommade à appliquer les jours sans imiquimod peut être prescrit ou les applications transitoirement espacées.

Ce traitement montre une efficacité de 45 % à 67 % des cas au mieux, avec des

résultats moins bons chez l'homme circoncis [31]. Une étude européenne a confirmé le taux de guérison comparable à celui des femmes chez les hommes non circoncis. Cependant, la tolérance est moins bonne. Un autre intérêt de l'imiquimod réside dans le fait que le taux de récurrence après traitement est plus faible qu'avec les autres thérapies du fait de la réduction de la charge virale (13 %) [31]. L'imiquimod est réservé aux lésions externes planes ainsi que sur les lésions peu visibles plus ou moins étendues ; il est inefficace en cas d'immunodépression sévère (moins de 200 CD4 chez des sujets VIH positif). Une évaluation récente chez le suivi VIH positif contrôlé par HAART (plus de 200 CD4) montre des résultats intermédiaires [32, 33].

### **Traitements chimiques**

#### **Podophyllotoxine**

La podophyllotoxine (Condyline 0,5 %®) est préparée à partir d'extraits de plantes. Elle est appliquée matin et soir par le patient, à l'aide d'un applicateur pendant trois jours consécutifs, chaque semaine pendant un maximum de 5 semaines successives. La podophyllotoxine a une action antimitotique et cytolytique conduisant à une nécrose des condylomes acuminés. Elle est réservée aux lésions externes. Des effets secondaires locaux peu sévères se produisent, indiquant principalement un effet thérapeutique maximal, habituellement le 2<sup>e</sup> ou le 3<sup>e</sup> jour du traitement, lorsque la nécrose du condylome débute. On décrit une douleur au moment de l'application, une inflammation locale, des brûlures et/ou des érosions superficielles. De tels effets s'estompent après quelques jours d'application d'un corticostéroïde topique. Utilisée quatre semaines en crème à la concentration à 0,15 %, une disparition de 60 à 80 % des lésions a été décrite [34]. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte.

#### **5-fluoro-uracile (5-FU)**

En crème (Efudix 5 %®), elle est appliquée en couches fines une à trois fois par semaine pendant six semaines maximum. Les effets secondaires sont fréquents et plus intenses qu'avec la podophyllotoxine, surtout dans les plis : érythème, ulcérations, voire nécrose douloureuse. Elle est réservée aux lésions externes, plus volontiers

sur la vulve (avec une efficacité rapportée de 60 % à 90 %) et, en pratique, n'est pas utilisable sur des lésions de la marge anale en raison des risques d'ulcérations. Par ailleurs, elle n'a pas d'AMM en France dans cette indication, ce qui limite son utilisation potentielle.

#### **Acide trichloracétique à 85 %**

Il produit une destruction cellulaire par cautérisation chimique. Appliqué en solution aqueuse ou alcoolique par le praticien avec un coton-tige une fois par semaine pendant trois semaines, il est plus efficace pour les petites lésions humides (méat et urètre). N'étant pas absorbé, il ne nécessite pas de rinçage et n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. Les effets secondaires sont à type de brûlures ou d'érosion. S'il est appliqué sur des tissus sains, il faut laver l'endroit touché avec du savon liquide ou du bicarbonate de soude. Les dommages aux tissus avoisinants peuvent être minimisés grâce à une protection avec de la vaseline.

### **Autres traitements topiques**

#### **Dérivés des catéchines (sinécatechines)**

Il s'agit d'extraits de thé vert sous forme topique, à appliquer en couches fines sur chaque lésion trois fois par jour en débordant un peu jusqu'à disparition des lésions sur une durée maximale de 16 semaines [35-37]. Tout contact sexuel avec le produit est proscrit. Un érythème, un prurit avec sensation de cuisson, un œdème et une vésiculation locale peuvent s'observer. Ce produit (Veregen® 10 %) présente l'inconvénient de fragiliser préservatifs et diaphragme ; il n'est pas indiqué chez les sujets infectés par le VIH, les immunodéprimés et la femme enceinte. Il n'a pas eu l'agrément de l'HAS en 2014 pour service médical rendu insuffisant.

#### **Cidofovir**

Antiviral à spectre large, son efficacité en préparation topique de 1 % sur les lésions externes est rapportée avec des résultats prometteurs dans des cas particuliers ou des formes résistantes dans des situations d'immunodépression [38]. Il n'y a pas d'AMM en France.

### **En pratique**

En cas de condylomes peu nombreux, plans ou végétants de la marge anale,

une destruction au bistouri électrique sous anesthésie locale est indiquée (ou imiquimod si lésions planes).

En cas de condylomes peu nombreux, plans ou végétants du canal anal, une destruction au bistouri électrique sous anesthésie locale est indiquée.

En cas de condylomes nombreux végétants de la marge et/ou du canal anal, une destruction au bistouri électrique sous anesthésie générale est indiquée.

En cas de condylomes plans profus de la marge anale, une destruction au bistouri électrique sous anesthésie générale et/ou un traitement par imiquimod sont indiqués.

En cas de tumeur de Buschke-Löwenstein, une exérèse chirurgicale large (carcinologique) est indiquée (en un ou deux temps).

En cas de maladie de Bowen, une exérèse chirurgicale large (carcinologique) est indiquée.

---

## Comment prévenir ?

---

### Circoncision et préservatifs

L'efficacité préventive de la **circoncision**, probable mais imparfaite du fait du caractère ubiquitaire de l'infection par HPV, fait toujours l'objet de débats [39], la protection étant surtout pour les hommes dans les localisations péniennes [40]. Une récente méta-analyse totalisant 8 046 patients circoncis et 6 336 non circoncis conclut à un effet significativement protecteur de la circoncision chez l'homme avec une prévalence moindre d'infection anogénitale à HPV (OR = 0,57, [95 % CI: 0,42-0,77]) et dans deux séries, pour les génotypes à haut risque oncogène. Aucun rôle protecteur n'était par contre noté pour la contamination à HPV, sa clairance ni la présence de condylomes. La circoncision pourrait être un des éléments à considérer dans les pays où la couverture vaccinale n'est pas possible pour diminuer le coût des pathologies induites par l'infection à HPV [41].

La protection des IST grâce à l'utilisation du **préservatif** n'est pas de 100 % mais diminue significativement le risque d'IST (surtout le VIH et HSV2) [42]. L'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à HPV est discutée en raison de la présence virale en peau non lésionnelle et de la conta-

mination manu portée. L'intérêt du préservatif a été noté chez la femme vis-à-vis des infections à HPV du col et de la vulve [43]. La contagiosité des condylomes acuminés, le risque de dissémination ou de réinfection et son efficacité dans la prévention d'autres IST incitent cependant à conseiller l'utilisation du préservatif. La durée de la protection par préservatifs après éradication des lésions au sein d'un couple n'est pas codifiée. Les rapports avec préservatifs sont conseillés pendant le traitement et pendant une période de sécurité suite à la rémission clinique. La normalité de deux examens pratiqués à trois mois d'intervalle par le même clinicien peut être considérée comme raisonnable pour envisager l'arrêt du préservatif dans un couple stable (la majorité des récurrences observent à 3 mois). Dans les condylomatoses florides, le risque d'auto-inoculation par le port du préservatif incite à conseiller une abstinence durant la période de traitement. La disparition des lésions sous traitement peut être rapide en un seul traitement, mais peut aussi prendre plus d'un an ; il est néanmoins possible de rassurer le patient car, bien que les récurrences soient fréquentes, les lésions disparaissent dans la grande majorité des cas, tôt ou tard.

### Vaccination anti-HPV

L'importance épidémiologique de risque oncogène lié aux affections à HPV a suscité des recherches axées sur le développement de deux types de vaccins : le vaccin prophylactique, actuellement disponible, et des vaccins thérapeutiques, en cours de développement.

#### Vaccin prophylactique

Ce sont des vaccins recombinants non infectieux, préparés à partir de pseudoparticules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des HPV. Puisque les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent pas infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie. L'injection intramusculaire est très immunogène et les anticorps protecteurs présents dans les sécrétions vaginales sont capables de capturer des particules virales infectieuses.

Deux vaccins sont disponibles : le Cervarix® anti HPV 16 et 18 (respon-

sables de 70 % des cancers du col et les cancers de l'anus) [44] et le Gardasil® anti HPV 16, 18, 6 et 11, actif aussi sur les condylomes acuminés (6 et 11). Ces 2 vaccins ont démontré leur efficacité pour prévenir l'infection par HPV et le développement de dysplasie du col utérin [45-47]. Ces vaccins, efficaces en prévention primaire, ont l'AMM en France chez les jeunes filles. La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans et chez les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle (avis de commission de transparence en ligne sur le site de la HAS le 25 avril 2013). Elle est aussi recommandée avant 14 ans chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe de 11 à 14 ans. Le Gardasil® est injecté à J0-M2-M6 et le Cervarix® à J0-M1-M6. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination effectuée avec l'un d'eux doit être menée à terme avec le même vaccin. Ils n'ont pas d'efficacité chez les personnes ayant déjà été en contact avec le virus HPV.

L'efficacité du vaccin chez l'homme a été montrée dans une série de 4 065 patients de 16 à 26 ans vaccinés par le vaccin quadrivalent (vs placebo). La réponse immunitaire était excellente, de 97,4 % (idem à la femme) avec un gain global en intention de traiter de 60,2 % sur les lésions génitales, significative sur les génotypes 16-18, les hétérosexuels et sans morbidité supérieure comparée au placebo [48]. Le vaccin quadrivalent a montré également qu'il diminuait le taux de dysplasie anale (y compris les AIN 2 et 3) chez l'homosexuel masculin. Six cent deux sujets de 16 à 26 ans ont reçu le vaccin ou un placebo (suivi 36 mois). L'efficacité du vaccin dans la prévention de l'apparition de toute dysplasie était de 50,3 % en intention de traiter et 77,5 % en per protocole. Le taux d'AIN pour 100 patients/année était de 17,9 (placebo) vs 13,0 (vaccin) en intention de traiter et 8,9 (placebo) vs 4 (vaccin) en per protocole [49]. L'intérêt de ce vaccin dans certaines populations comme les homosexuels masculins en terme d'économie de santé a fait l'objet récemment de modélisations aux États-Unis [50-51]. Les premières études coût efficacité étaient négatives car n'intégraient pas les cancers ORL ni de l'anus. Les résultats suggèrent un coût moindre pour les pathologies engendrées (condy-

lomes, cancer de l'anus) par l'infection HPV. Depuis 2009, la vaccination des jeunes garçons de 9 à 26 ans est autorisée aux États-Unis. Une évaluation du bénéfice de ce « rajout » en plus des filles pour la même tranche d'âge a été publiée. Elle trouvait une diminution du nombre cumulé en 100 ans de 146 000 cas de condylomes, 708 000 cas de CIN2/3, 116 000 cas de cancers (col, anus, pénis, tête et cou), 40 000 décès par cancer [52]. La bonne acceptabilité de la vaccination chez l'homme a été évaluée positivement à partir des essais publiés, en tenant compte du rôle des campagnes de santé publique conseillant la vaccination, informant du danger du virus HPV chez l'homme et atténuant les obstacles économiques et logistiques à une campagne de vaccination [53]. La vaccination contre HPV chez les patients HIV positifs semble permettre une bonne immunogénicité et tolérance chez la femme [54] mais aussi l'homme, les enfants et les adolescents [55]. Une immunogénicité plus importante est reportée chez les patients sous antirétroviraux alors même qu'il n'y a pas de relation claire entre le nombre de CD4 et la réponse à la vaccination. Une vaccination chez cette population permettrait certainement de diminuer les cancers associés à l'infection HPV.

### Vaccin thérapeutique

Il a pour but de stimuler la réponse immunitaire T-spécifique contre le HPV chez les patients déjà infectés par les papillomavirus afin de faire aggraver des lésions présentes. Les antigènes viraux ciblés sont les protéines E6 et E7, responsables des propriétés oncogènes de ces virus [56]. Différents vecteurs et approches sont possibles. Des résultats initiaux encourageants sur des CIN de haut grade et des néoplasies intra-épithéliales de la vulve (vulvar intraepithelial neoplasia) [57] et de l'anus sont à confirmer [58].

### Quel suivi ?

Il n'y a actuellement aucune recommandation après traitement des condylomes dus à HPV. Du fait du caractère souvent multifocal des lésions et du taux élevé de récurrence après traitement, il faut mettre en place une surveillance méticuleuse adaptée. On peut proposer, après une première séance de destruction des condylomes anaux, en

fonction de l'importance des lésions, de revoir les patients toutes les six semaines pour détruire précocement les récurrences. En l'absence de récurrence, le temps entre 2 consultations peut être doublé. Lorsque le patient n'a pas eu de récurrence depuis un an, on peut lui proposer un suivi en fonction de ses facteurs de risque : annuel si risque élevé (forte immunodépression, pratiques à risques, antécédent de dysplasie de haut grade) et tous les trois ans chez les autres patients.

En cas d'immunodépression sévère, il est illusoire d'espérer guérir le patient de lésions profuses tant que l'immunodépression n'est pas contrôlée. Dans ce contexte, l'agressivité des thérapeutiques doit être modulée en fonction de l'attente du patient, la priorité restant au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses ou cancéreuses.

Chez le **patient VIH positif**, la situation est particulière. L'espérance de vie des VIH a largement augmenté depuis les anti-protéases (1995). Actuellement, ils ne décèdent presque plus d'infections mais de lymphomes et de cancers.

L'immunodépression, en particulier cellulaire, favorise les infections à HPV, qui sont plus fréquentes, plus extensives et multifocales, plus chroniques ou récurrentes. Les condylomes génitaux et anaux sont plus fréquents que dans la population générale et peuvent s'associer à des dysplasies. Au niveau anal, l'infection HPV, clinique ou latente, peut induire des lésions intra-épithéliales (dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales) de haut grade précurseur d'un cancer anal. L'incidence des infections à HPV du canal anal est élevée chez l'homosexuel [22, 24, 59-60]. Dans la cohorte hospitalière parisienne de patients infectés par le VIH, le dépistage systématique des condylomes chez 473 patients montrait que 23 % d'entre eux étaient atteints, la moitié d'entre eux présentant une dysplasie associée sur l'analyse histologique [8]. La présence de condylomes est associée à un risque accru de cancer de l'anus (multiplié par 10) [61-62]. Dans l'enquête oncoVIH [63] qui recense les nouveaux cas de tumeurs en 2006 en France, les cancers de l'anus arrivent en troisième position chez les hommes et en septième position chez les femmes. De la même manière, alors que la prévalence du cancer de l'anus est de 6 cas pour 100 000 dans la population générale, elle est de 354 cas pour 100 000 chez l'homosexuel VIH positif de San

Francisco, aux États-Unis [64]. La restauration immunitaire observée sous traitement antirétroviral ne semble pas accompagnée d'une réduction de la prévalence des infections à HPV ni des dysplasies [19]. Certains travaux montrent la persistance d'une prévalence élevée d'infection HPV à haut risque et des dysplasies anales [61, 65] et même une augmentation des infections HPV buccales sous traitement antirétroviral hautement actif (highly active antiretroviral therapy [HAART]) [66]. Pour ces raisons, en cas de séropositivité VIH, un dépistage proctologique annuel est recommandé chez les hommes ayant des rapports anaux, chez les femmes ayant une dysplasie du col et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux [19].

### Conclusion

Les condylomes anaux sont dus à l'infection par le papillomavirus. Cette affection peut être responsable de dysplasie anale et du carcinome épidermoïde de l'anus. Si les connaissances sur ces affections anogénitales ont considérablement évolué ces dernières années, leur prise en charge s'est peu modifiée. Elle repose essentiellement sur des méthodes de destruction physique ou chimique et immunomodulatrices. Néanmoins, la mise au point et l'utilisation à large échelle des vaccins prophylactiques protégeant contre HPV 6, 11, 16 et 18, remarquablement efficaces, permet d'envisager une réduction importante de ces affections de la jeune génération. En effet, sous réserve d'une couverture vaccinale de 100 %, il est possible d'espérer une prévention d'environ 85 % des infections anogénitales à HPV.

### Références

1. Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougouin C, Riethmuller D; EDITH Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDITH IV). *Clin Infect Dis* 2008 Sep 1;47(5): 610-5.
2. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis* 2004;31: 748-52.

3. Aubin F, Pretet JL, Mougou C, Riethmuller D. Human papillomavirus infection. *Ann Dermatol Venerol* 2007 Jan;134(1):94-9.
4. Bosch FX. Épidémiologie des infections à HPV de type muqueux. In: Aubin F, Prétet JL, Mougou C, eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. Paris: Editions TEC & DOC 2003. p. 335-57.
5. Aynaud O, *et al*. Incidence rates of genital warts in young women and men in France. *EUROGIN 2011*. Abstract P 1-3.
6. Vuitton L, Jacquin E, Mauny F, *et al*. Prévalence élevée de l'infection à Papillomavirus humain dans le canal anal chez des hommes et des femmes sans facteur de risque en France. *JFHOD 2013*, CO131.
7. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, *et al*. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;203:49-57.
8. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, Bouvet E, Soulé JC, Lepout C, Duval X. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007 Jul 11;21(11):1457-65.
9. Ho GR, Bierman L, Beardsley CJ, *et al*. Natural history of cervical vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
10. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano A, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 (Suppl. 5):F24-F33.
11. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7.
12. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A; Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004 Dec 15;190(12):2077-87.
13. Giuliano ARI, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011 Mar 12;377(9769):932-40.
14. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, *et al*. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008a; 17:2036-43.
15. Puy-Montbrun T, Denis J, Ganansia R, *et al*. Anorectal lesions in human immunodeficiency virus-infected patients. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:26-30.
16. Bouscarat F, Benabderrahmane D, Abramowitz L. Condylomes anaux. *EMC Gastro-entérologie* 2012;0(0):1-9.
17. Bouscarat F, Dupin N, Janier M. Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol* 2006;133(8):36-8.
18. Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK, *et al*. Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2010;51: 107-10.
19. Piketty C, Abramowitz L. Rapport Yeri 2010, chapitre 16 (Tumeurs), paragraphe «infections anales à HPV». Rapport du ministère de la Santé pour les recommandations de suivi des patients infectés par le VIH.
20. Poizot-Martin I, Abramowitz L, Etienney I *et al*. Rapport Morlat 2013, chapitre 7 sur les cancers, 231-51.
21. Trombetta LJ, Place RJ. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001 Dec;44(12):1878-86.
22. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdicemc CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
23. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, Marmuse JP, Crémieux AC, Carbon C, Henin D, Lehy T, Mignon M. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001 Mar;120(4):857-66.
24. Drobacheff C, Dupont P, Mougou C, Bourezane Y, Chailier B, Fantoli M, Bettinger D, Laurent R. Anal human papillomavirus DNA screening by Hybrid Capture II in human immunodeficiency virus-positive patients with or without anal intercourse. *Eur J Dermatol* 2003 Jul-Aug;13(4):367-71.
25. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004 Jul 15;101(2):270-80.
26. Reiter PL, Katz ML, Ferketich AK, Ruffin MT 4th, Paskett ED. Measuring cervical cancer risk: development and validation of the CARE Risky Sexual Behavior Index. *Cancer Causes Control* 2009 Dec;20(10):1865-71. doi: 10.1007/s10552-009-9380-5.
27. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, *et al*. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study. *Int J Cancer* 2011;129:433-9.
28. Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia. Specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer* 1994 Sep 15;74(6):1762-7.
29. Scheinfeld NI, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 2006 Mar 30;12(3):5.
30. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2008 Jan;33(1):74-6.
31. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human Papillomavirus. Arch Dermatol* 1998 Jan;134(1):25-30.
32. Cusini M, Salmasso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C, Locatelli A, Alessi E. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004 Jan;15(1):17-20.
33. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, Aquilina C, Ortonne JP, Dupin N, Mougou C. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol* 2009 Oct;161(4):904-9.
34. Krishna S. Comparison of podophylotoxin and imiquimod as anal condyloma acuminata therapy. *Dermatol Online J* 2009 Jan 15;15(1):14.
35. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sincatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 Jun; 111(6):1371-9.
36. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008 Jun; 158(6):1329-38.
37. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007 Nov;21(10):1404-12.
38. Coremans G, Snoeck R. Cidofovir: clinical experience and future perspectives on an acyclic nucleoside phosphonate analog of cytosine in the treatment of refractory and premalignant HPV-associated anal lesions. *Expert Opin Pharmacother* 2009 Jun;10(8): 1343-52.
39. Castellsagué X, Albero G, Cléries R, Bosch FX. HPV and circumcision: a biased, inaccurate and misleading meta-analysis. *J Infect* 2007 Jul;55(1):91-3.
40. Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, Salemi JL, Giuliano AR. Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners. *J Infect Dis* 2009 Jan 1;199(1):7-13.
41. Albero G, Castellsagué X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2012 Feb; 39(2):104-13.
42. Vera EG, Orozco HH, Soto SS, Aburto EL. Condom effectiveness to prevent sexually transmitted diseases. *Ginecol Obstet Mex* 2008 Feb;76(2):88-96.
43. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006 Jun 22;354(25):2645-54.
44. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden



- and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):3-13. Review.
45. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347(21):1645-51.
  46. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Nov 13-19; 364(9447):1757-65.
  47. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19): 1928-43.
  48. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011 Feb 3;364(5):401-11.
  49. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
  50. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010 Dec;10(12): 845-52.
  51. Deshmukh AA, Chiao EY, Das P, Cantor SB. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2014 Nov 1;32(51):6941-7.
  52. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010 Oct 4;28(42): 6858-67.
  53. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013 Nov;89(7):568-74.
  54. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, Durand C, Hervé C, Descamps D. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine* 2013 Nov 19;31(48): 5745-53.
  55. Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, Ostergaard L, Søggaard OS. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. *Sex Health* 2014 Dec;11(6):511-23.
  56. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002 May;2(5):342-50. Review.
  57. Roman LD, Wilczynski S, Muderspach LI, Burnett AF, O'Meara A, Brinkman JA, Kast WM, Facio G, Felix JC, Aldana M, Weber JS. A phase II study of Hsp-7 (SGN-00101) in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2007 Sep; 106(3):558-66.
  58. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, Krogstad M, Da Costa M, Darragh TM, Lee JY. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006 May 12;20(8):1151-5.
  59. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003 Mar 18; 138(6):453-9.
  60. Piketty C, Darragh TM, Heard I, Da Costa M, Bruneval P, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004 Feb;31(2):96-9.
  61. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Mary-Krause M; FHDH-ANRS CO 4. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008 Jun 19; 22(10):1203-11.
  62. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Grabar S. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012 Dec 10;30(35):4360-6. Dans l'enquête oncoVIH
  63. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009 Dec;10(12):1152-9.
  64. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov 6; 337(19):1350-8.
  65. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Baron G, Walker F, Yeni P, Duval X. Systematic evaluation and description of anal pathology in HIV-infected patients during the HAART era. *Dis Colon Rectum* 2009 Jun;52(6):1130-6.
  66. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001 May 5;357(9266): 1411-2.

## LES SIX POINTS FORTS

IST la plus fréquente dans le monde, due à HPV (responsable du cancer de l'anus).

Dépistage dans les populations à risque (immunodépression, pratiques sexuelles à risque).

Recherche des IST associées et anoscopie systématiques avec biopsies en cas de doute diagnostique (pas d'indication à réaliser un typage).

Importance de l'information avant traitement par destruction et/ou immunomodulateurs.

Taux élevé de récurrence après traitement impliquant une surveillance méticuleuse adaptée.

Utilisation à large échelle des vaccins prophylactiques contre HPV chez la femme (et l'homme...).

## Questions à choix unique

### Question 1

Les condylomes de la marge et du canal anal sont en rapport avec un HPV (une proposition vraie) :

- A. toujours à faible risque oncogène
- B. toujours à haut risque oncogène
- C. essentiellement à faible risque oncogène (surtout 6 et 11), voire à haut risque oncogène (16, 18)
- D. pour lequel le génotypage est indispensable
- E. pour lequel il n'y a aucun risque de dysplasie

### Question 2

Lors de la découverte de condylomes de la marge anale (une proposition fautive) :

- A. une recherche d'autres IST est systématique
- B. une anoscopie est indispensable
- C. une déclaration d'infection à HPV est obligatoire
- D. un examen gynécologique est indispensable chez la femme
- E. les biopsies sont systématiques en cas de doute diagnostique

### Question 3

Concernant le traitement de condylomes anogénitaux (une proposition fautive) :

- A. il faut informer le patient des modalités de contamination et du risque de récurrence
- B. l'efficacité de l'électro-réssection est de 80 à 93 %
- C. une surveillance rigoureuse adaptée à chaque profil de patient est indispensable
- D. la vaccination concerne en France uniquement les jeunes filles
- E. la vaccination concerne en France les jeunes filles et les jeunes hommes