

TRAITEMENT DES CONDYLOMES ANAUX RÉCIDIVANTS

Agnès SENÉJOUX

Colo-Proctologie - Hôpital Léopold Bellan - 19 rue Vercingétorix - 75014 PARIS

Les condylomes de l'anus constituent une affection fréquente en proctologie. Leur traitement peut être long et difficile lorsqu'ils sont récidivants.

Observation :

Madame C, 31 ans, vous est adressée par son médecin traitant pour traitement d'une condylomatose anale récidivante. Cette patiente, ancienne toxicomane, séropositive pour le VIH depuis 10 ans, a déjà été traitée pour des condylomes par un collègue dermatologue 8 mois auparavant. Le traitement avait consisté en des applications locales d'azote liquide.

L'examen de la marge anale constate de multiples lésions papillomateuses, certaines exophytiques, d'autres planes.

Question 1 : Quel bilan vous semble nécessaire à la prise en charge thérapeutique de cette malade ?

1. Anuscopie
2. Dosage des CD4 et charge virale VIH
3. Biopsies multiples des lésions
4. Génotypage HPV
5. Consultation gynécologique

Réponses : 1, 2, 3, 5.

Au cours du traitement d'une condylomatose de l'anus, la méconnaissance de lésions endo-canalaires est source de récurrence, l'anuscopie doit donc être systématique.

Il faut déterminer le statut immunitaire de cette patiente, en effet l'immunosuppression favorise les récurrences, les réactivations virales et la survenue d'une dysplasie (1-3). Chez les patients sous immunosuppresseurs une diminution du traitement est parfois à envisager (4) ; chez les malades VIH+, le rôle bénéfique des thérapies antirétrovirales est néanmoins controversé (5). Les condylomes ano-génitaux sont liés à l'infection par les virus des papillomes humains (HPV). Il existe plus de 120 génotypes HPV identifiés. Les génotypes 6 et 11 sont à l'origine de 90 % des condylomes ano-génitaux et d'une partie des dysplasies de bas grade (6-8). Les génotypes 16 et 18 sont oncogènes et à l'origine de 80 à 90 % (9, 10) des cancers de l'anus et de 70 % des cancers du col utérin (11). Si en gynécologie la place du test DNA pap (test hybrid capture2) de détection des ADN des HPV oncogènes se clarifie, il n'en va pas de même au niveau anal où la place de la détection des HPV oncogènes et *a fortiori* de leur génotypage n'est pas bien définie en pratique clinique.

La biopsie des lésions n'a que rarement le but de confirmer le diagnostic qui est en règle clinique. En revanche chez les malades VIH+ ayant des condylomes, le risque de néoplasie intra épithéliale est élevé, variant selon les travaux de 40 à 60 % (12) et justifiant des prélèvements histologiques systématiques. Les prélèvements peuvent être orientés par l'aspect des lésions, les zones suspectes étant des zones

blanchâtres, érythémateuses ou pigmentées, discrètement en relief voire érosives. Cependant aucun aspect clinique n'est vraiment spécifique et le diagnostic peut n'être qu'histologique. L'application locale d'acide acétique à 3 % ou de Lugol couplée à la colposcopie anale (ou anoscopie haute résolution) permet de cibler les prélèvements (12) mais cette méthode n'est pas couramment utilisée en France. Certains proposent la réalisation d'une cytologie anale par écouvillon par analogie au dépistage du cancer du col utérin (13). Cette pratique, qui n'est pas non plus courante en France, permettrait idéalement de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une anoscopie haute résolution.

Chez les femmes, la réalisation d'un examen gynécologique avec frottis cervico-vaginal doit être systématique. Il a deux buts distincts : celui de rechercher des lésions condylomateuses synchrones du tractus génital d'une part et celui d'analyser le degré de dysplasie au niveau du col utérin d'autre part. Faut-il faire un examen standard, un frottis ou une colposcopie ? En raison du nombre important de faux négatifs des frottis cervico-vaginaux chez la patiente VIH+ et du risque accru de dysplasie du col dans cette population, certains auteurs conseillent la pratique systématique d'une colposcopie (14).

Question 2 : Il existe de multiples lésions endo et exocanalaire, quel traitement proposez vous à cette malade en première intention ?

1. Application locale d'azote liquide
2. Application de podophylline
3. Imiquimod
4. Electrocoagulation au bistouri électrique
5. Interféron α en injection locale

Réponse : 4

Le traitement idéal des condylomes devrait éradiquer l'infection virale, en supprimer les symptômes, en prévenir les conséquences à long terme, et enrayer la transmission du virus.

Les traitements actuels n'ont pas d'action sur la guérison de l'infection virale elle-même, leur seul but est la disparition des lésions macroscopiques (condylomes).

Le traitement habituel des condylomatoses exo et endo-canalaire reste le plus souvent un traitement physique. L'électrocoagulation au bistouri électrique est largement utilisée. Selon l'importance des lésions, elle peut être réalisée en consultation sous anesthésie locale ou nécessiter une anesthésie générale ou loco régionale. L'efficacité de ce traitement a été évaluée dans des séries anciennes entre 61 et 94 % (15) avec des taux de récurrence variant beaucoup (de 9 à 66 %) (3, 16). Deux essais randomisés ont montré une meilleure efficacité de ce type de traitement à court terme par rapport à l'application locale d'azote liquide ou cryothérapie (17, 18). Ce dernier traitement, qui consiste à appliquer de l'azote liquide à -196° C au niveau des lésions, ne nécessite pas d'anesthésie mais il est difficilement utilisable en pratique lorsqu'il existe de nombreuses lésions canalaire. La vaporisation laser (CO₂ ou YAG) n'est pas plus efficace que l'électrocoagulation (19-21) : les taux de récurrences varient entre 60 à 77 % (15). Il s'agit par

contre d'une technique plus coûteuse. Elle peut enfin imposer de travailler avec des systèmes d'aspiration équipés de filtres ou, au mieux, de travailler sous hotte aspirante afin de limiter d'éventuelles contaminations de l'opérateur par des particules virales en suspension dans les fumées émises (22). Quelque soit la technique physique employée, les douleurs anales peuvent être importantes en post opératoire lorsque les lésions à traiter sont extensives et endocanalaies.

L'imiquimod est un immunomodulateur utilisé en application topique modulant l'activité des macrophages et des cellules dendritiques et augmentant la production locale d'interféron et de cytokines pro-inflammatoires (23). La réponse clinique à l'imiquimod s'accompagne d'une diminution quantitative des ADN d'HPV et des ARN messagers codant pour les protéines virales (15). En application locale trihebdomadaire de crème à 5 % pendant 16 semaines, ce produit a une efficacité allant jusqu'à 70 % avec des récurrences dans 20 % des cas (24, 25). La tolérance locale est médiocre dans 20 % des cas avec l'apparition d'un érythème modéré à sévère avec sensations de brûlures voire d'érosions. Actuellement commercialisé en France sous forme de crème, ce produit n'a pas d'AMM au niveau des lésions muqueuses mais certains ont testé des suppositoires contenant ce produit pour diminuer les récurrences des condylomes après excision chirurgicale avec de bons résultats et une tolérance correcte (26). L'application d'imiquimod après traitement physique initial pourrait réduire les récurrences (27).

La podophylline est un agent cytotoxique extrait, détruisant les cellules au contact après application. La podophyllotoxine en est la forme purifiée. Comparativement à l'excision aux ciseaux ce traitement était moins efficace dans deux essais randomisés (28, 29). Les effets secondaires locaux pouvant être sévères (ulcérations douloureuses), ce produit est inutilisable au niveau canalaire. L'acide trichloracétique en solution (60 à 90 %) est un agent caustique proposé pour le traitement des condylomes ano-génitaux (30). Une efficacité variant de 70 à 81 % après 6 applications et un taux de récurrence de 36 % sont rapportés dans la littérature (15).

L'interféron (α ou β) a été proposé pour traiter les condylomes soit par voie générale (efficacité 57 à 79 %) (31-33) soit par injection intra lésionnelle (efficacité 36 à 47 %) (34, 35). La première voie d'administration pose le problème de la tolérance générale avec la survenue d'un syndrome pseudo grippal, alors que la voie locale peut entraîner des douleurs au point d'injection. Ce type de traitement est en fait très peu utilisé.

Le traitement des condylomes récurrents n'est pas différent des autres condylomatoses dès lors que les facteurs de risque de récurrence ont été recherchés (immunodépression, nouveaux contages).

Question 3 : Quelle surveillance mettez vous en place après traitement ?

1. Aucune
2. Examen proctologique dans 6 mois
3. Examens proctologiques répétés pendant 1 an
4. Frottis anal trimestriel
5. Anuscopie haute résolution semestrielle

Réponse : 3

Globalement le taux de récurrence quelque soit la technique utilisée est important de l'ordre de 30 à 70 %. Il est influencé par le statut immunitaire du malade. Une surveillance clinique (examen proctologique) est donc nécessaire : le rythme idéal des consultations n'est cependant pas défini dans la littérature. Il paraît licite de proposer des examens proctologiques initialement répétés mensuellement puis avec une fréquence adaptée à l'importance des récurrences pendant une durée d'environ 1 an. Le but de ces contrôles est de dépister une récurrence des condylomes à un stade précoce, accessible à un traitement sous anesthésie locale en consultation. Le dépistage des lésions dysplasiques dans la population à risque est également un des objectifs du suivi des malades. Ses modalités ne sont pas définies : il est parfois proposé un examen proctologique et/ou un frottis anal annuel pour certains complété par un examen au colposcope (anuscopie haute résolution). Ce dépistage doit être poursuivi même si les condylomes sont éradiqués au plan clinique.

Quelles perspectives thérapeutiques pour l'avenir ?

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente (36). Le plus souvent asymptomatique elle survient précocement au cours de la vie sexuelle : 60 % des femmes sont ainsi contaminées par les HPV 5 ans après leurs premiers rapports (37) et 10 % de la population sera atteinte de condylomes au cours de sa vie sexuelle (38). Un travail utilisant un modèle mathématique a estimé que 80 % des femmes de plus de 50 ans ayant une vie sexuelle active ont été infectées par HPV (39). Vingt pour cent des hommes et 25 à 40 % des femmes de moins de 25 ans sont porteurs sains du virus (40, 41). La prévalence des manifestations cliniques liées à HPV est moindre, estimée à 1% de la population sexuellement active (15). L'histoire naturelle de l'infection à HPV est mieux étudiée au niveau du tractus génital féminin qu'au niveau du canal anal. Au bout de 18 mois, le génome viral est indétectable chez 80 % des femmes infectées (42). La clairance d'HPV 16 est plus lente que celle des autres génotypes (43). La fréquence de l'infection à HPV et son rôle dans la survenue du cancer du col utérin justifient le développement du vaccin préventif. Ce vaccin, bivalent (génotypes 16 et 18) ou quadrivalent (génotypes 16, 18, 6 et 11), le seul bénéficiant d'une AMM, n'est actuellement indiqué que chez les filles à la puberté (avant les premiers rapports sexuels).

Les recherches concernant la vaccination thérapeutique ne sont pas au même état d'avancement que celles concernant la prévention. Deux types de vaccins peuvent être envisagés : l'un s'adressant aux lésions intra épithéliales de bas grade, l'autre aux lésions de haut grade, moins facile à mettre en œuvre car, à ce stade, le cycle viral infectieux est rarement complet, il existe une instabilité génétique des lésions et une variabilité dans l'expression des gènes HPV. Les protéines E6 et E7, précocement exprimées au cours de la réplication virale sont le plus souvent la cible des vaccins en cours de développement. Seuls quelques travaux de phase 1 ou 2 ont été publiés, essentiellement pour traiter des dysplasies de haut grade du col utérin mais aussi avec pour cible ces mêmes lésions anales chez les homosexuels masculins infectés par le VIH (44).

Les thérapies anti virales spécifiques constituent un autre axe de recherche encore à un stade préliminaire: technologie antisens (45), induction apoptotique (46).

Le cidofovir est un agent antiviral inhibant les polymérase de l'ADN viral. Bien que non spécifique du HPV, un essai randomisé contre placebo suggère une efficacité du produit en application topique (49 % de réponses dans le groupe traité versus 0 % pour le groupe placebo) (47).

Conclusion :

Le traitement des condylomatoses de l'anus est parfois désespérant par la fréquence des récurrences. Les méthodes physiques et notamment l'électrocoagulation au bistouri électrique restent indiqués en première intention surtout lorsqu'il existe des lésions canalaire associées. L'imiquimod peut être utile lorsque les lésions sont uniquement marginales ou pour limiter les récurrences post opératoires. La surveillance des malades après blanchiment initial est capitale afin de diagnostiquer et traiter précocement les récurrences et de dépister des lésions dysplasiques fréquentes surtout chez les malades immunodéprimés.

RÉFÉRENCES

1. Dyall-Smith D, Trowell H, Dyall-Smith ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. *International journal of dermatology*. 1991 Nov;30(11):785-9.
2. Chopra KF, Tyring SK. The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic. *Arch Dermatol*. 1997 May;133(5):629-33.
3. de la Fuente SG, Ludwig KA, Mantyh CR. Preoperative immune status determines anal condyloma recurrence after surgical excision. *Diseases of the colon and rectum*. 2003 Mar;46(3):367-73.
4. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1681-91.
5. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antiviral therapy*. 2004 Feb;9(1):13-22.
6. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995 Aug;33(8):2058-63.
7. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 1997 May 5;102(5A):3-8.
8. Feoli-Fonseca JC, Oligny LL, Brochu P, Simard P, Falconi S, Yotov WV. Human papillomavirus (HPV) study of 691 pathological specimens from Quebec by PCR-direct sequencing approach. *J Med Virol*. 2001 Apr;63(4):284-92.
9. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):270-80.
10. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):14-9.
11. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27.
12. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *The British journal of surgery*. 2005 Mar;92(3):277-90.
13. Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, Ashfaq R, Gokaslan ST, Sokol S, et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *The Journal of surgical research*. 2005 Jul 1;127(1):8-13.
14. Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv*. 1999 Feb;54(2):131-7.
15. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatology online journal*. 2006;12(3):5.
16. Congilosi SM, Madoff RD. Current therapy for recurrent and extensive anal warts. *Diseases of the colon and rectum*. 1995 Oct;38(10):1101-7.
17. Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *The British journal of venereal diseases*. 1981 Aug;57(4):273-4.
18. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourinary medicine*. 1990 Feb;66(1):16-9.
19. Billingham RP, Lewis FG. Laser versus electrical cautery in the treatment of condylomata acuminata of the anus. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1982 Dec;155(6):865-7.
20. Duus BR, Philipsen T, Christensen JD, Lundvall F, Sondergaard J. Refractory condylomata acuminata: a controlled clinical trial of carbon dioxide laser versus conventional surgical treatment. *Genitourinary medicine*. 1985 Feb;61(1):59-61.
21. Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, Wright TC, Jr., Richart RM. Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrocautery vs CO2 laser ablation. *Journal of gynecologic surgery*. 1995 Spring;11(1):41-50.

22. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS, Pinski KS, Bakus AD, Reichmann ME, et al. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. *Jama*. 1988 Feb 26;259(8):1199-202.
23. Slade HB. Cytokine induction and modifying the immune response to human papilloma virus with imiquimod. *Eur J Dermatol*. 1998 Oct-Nov;8(7 Suppl):13-6; discussion 20-2.
24. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of dermatology*. 2004 Aug;31(8):627-31.
25. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol*. 1998;134(1):25-30.
26. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):757-9.
27. Hoyme UB, Hagedorn M, Schindler AE, Schneede P, Hopfenmuller W, Schorn K, et al. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2002;10(2):79-88.
28. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet*. 1985 Nov 23;2(8465):1146-8.
29. Khawaja HT. Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. *The British journal of surgery*. 1989 Oct;76(10):1067-8.
30. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *American family physician*. 2004 Dec 15;70(12):2335-42.
31. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Perrone L, Pintus C, Mancuso S. Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. *Obstetrics and gynecology*. 1989 Sep;74(3 Pt 1):393-7.
32. Gall SA, Hughes CE, Mounts P, Segriti A, Weck PK, Whisnant JK. Efficacy of human lymphoblastoid interferon in the therapy of resistant condyloma acuminata. *Obstetrics and gynecology*. 1986 May;67(5):643-51.
33. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Chequer JC, Hernandez-Celaya ME, Barahona-Bustillos E, Andrade-Manzano AF. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus. *Obstetrics and gynecology*. 2001 Apr;97(4):621-4.
34. Eron LJ, Judson F, Tucker S, Praver S, Mills J, Murphy K, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med*. 1986 Oct 23;315(17):1059-64.
35. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, Greisberger C, Tying S, Miller L, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1988 May;108(5):675-9.
36. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24.
37. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1831-6.
38. Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer SK. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population. Risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis*. 1997 Nov;24(10):567-72.
39. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 15;151(12):1158-71.
40. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jan;6(1):21-31.
41. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis*. 2004 Feb 15;189(4):677-85.
42. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):423-8.

43. Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis.* 2001 Jan 1;183(1):8-15.
44. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, Krogstad M, Da Costa M, Darragh TM, et al. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS (London, England).* 2006 May 12;20(8):1151-5.
45. Cowsett LM, Fox MC, Zon G, Mirabelli CK. In vitro evaluation of phosphorothioate oligonucleotides targeted to the E2 mRNA of papillomavirus: potential treatment for genital warts. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1993 Feb;37(2):171-7.
46. Wells SI, Francis DA, Karpova AY, Dowhanick JJ, Benson JD, Howley PM. Papillomavirus E2 induces senescence in HPV-positive cells via pRB- and p21(CIP)-dependent pathways. *The EMBO journal.* 2000 Nov 1;19(21):5762-71.
47. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 1;33(5):597-602.

