

12. VERRUES GÉNITALES (CONDYLOMES) EXTERNES

***F. Bouscarat, F. Pelletier, S. Fouéré, M. Janier, A. Bertolotti,
F. Aubin et la Section MST de la SFD***

Épidémiologie

Les infections à papillomavirus humains (PVH) sont les MST les plus fréquentes dans le monde (5 % de la population présentera des lésions cliniques); et il existe une infection latente chez 25% des moins de 25 ans). La prévalence est en augmentation dans tous les pays. Les personnes sexuellement actives ont un risque de présenter une infection à PVH pour 80 à 85 % d'entre elles. L'infection a le plus souvent lieu au début de l'activité sexuelle.

Il existe plus de 200 types de PVH dont une quarantaine ont un tropisme muqueux et infectent ainsi spécifiquement la région ano-génitale. On distingue les PVH à haut risque de cancer (PVH 16, 18, 31, 33, 35 et 45) dont les infections constituent un problème de santé publique en raison de leur rôle carcinogène sur le col utérin et l'anus, les muqueuses génitales et le pharynx. Les condylomes externes sont quant à eux des tumeurs bénignes associées à des PVH à faible risque oncogène (6 et 11). Le risque de survenue d'une lésion cancéreuse est dû à la persistance d'un PVH oncogène latent associé (multi-infection), non à l'évolution maligne de ces lésions. L'élimination virale naturelle spontanée s'effectue en quelques mois et dans plus de 90 % des cas dans les 24 mois. L'évolution des infections à PVH est fluctuante, fonction du statut immunitaire, de facteurs génétiques et exogènes (ex : tabagisme).

Contrairement aux atteintes du col et de l'anus, il n'y a pas d'évolution de la dysplasie légère à la dysplasie moyenne puis sévère pour les condylomes externes. Mais les lésions externes bénignes sont associées dans 20 à 30 % des cas à des lésions cervicales ou anales, ce qui impose un bilan d'extension de l'infection à PVH : 1) rechercher d'autres localisations chez le patient et ses partenaires en fonction du contexte (immunodépression...) et des pratiques sexuelles et 2) réaliser un bilan de MST.

Le risque de transmission après un contact sexuel avec une personne infectée par le PVH est plus important de la femme vers l'homme (50 à 90 % des cas) que dans le sens inverse (50 %). Le mode de contamination des condylomes est le plus souvent sexuel ; une auto-contamination ou une allo-inoculation de verrues digitales sont possibles ; une transmission non sexuelle indirecte est évoquée (objets de toilette souillés, bain partagé, sauna, jacuzzi).

En cas d'atteinte périanale isolée, une contamination non sexuelle est possible ; en cas d'atteinte intracanalair "haute", la contamination est toujours sexuelle. Les condylomes de l'enfant témoignent le plus souvent de contaminations non sexuelles.

Clinique et Diagnostic

La morbidité physique est mineure mais la morbidité psychologique souvent majeure avec retentissement sur l'activité sexuelle, crainte de contaminer le partenaire et peur du cancer.

Le diagnostic de condylomes est clinique le plus souvent très caractéristique :

Aucun équipement n'est nécessaire au diagnostic hormis un bon éclairage et éventuellement une loupe pour les lésions de petite taille. La palpation des lésions à la recherche d'une infiltration fait partie de l'examen. Elle est particulièrement utile pour les lésions vulvaires et les lésions de la marge anale.- Les condylomes acuminés ou végétations vénériennes sont les plus fréquents (verrues génitales). Elles sont exophytiques, plus ou moins kératosiques, selon leur topographie, blanchâtres, papillomateuses, souvent multiples, parfois confluentes. A la loupe on peut visualiser des ponctuations vasculaires caractéristiques au sommet des papilles. - Les lésions sont parfois papuleuses, pigmentées ou non. Elles siègent volontiers sur l'épithélium kératinisé. - Les condylomes « plans » correspondent à des lésions à peine visibles lors de l'examen sans préparation parfois mieux identifiées après application d'acide acétique à 5 %, sous forme de macules blanches. Des associations lésionnelles sont fréquentes. Il existe une certaine corrélation clinico-histologique : les lésions exophytiques sont exceptionnellement dysplasiques, contrairement aux lésions papuleuses ou planes. Chez l'homme non circoncis, les lésions siègent surtout dans le sillon balano-préputial, sur le gland, le frein et dans le sac préputial. Chez l'homme circoncis les lésions siègent principalement sur le fourreau de la verge. Une atteinte méatique ou urétrale est possible, très distale (dernier centimètre) dans la majorité des cas. Elle doit être systématiquement recherchée. Une atteinte périanale, plus fréquente chez l'homosexuel, est possible chez l'hétérosexuel, d'autres localisations plus rares : scrotum, plis inguinaux. Chez la femme, les lésions externes affectent le vestibule, les lèvres, le clitoris et sont associées dans 1/3 des cas à des atteintes cervicales ou vaginales. Les atteintes urétrales sont plus rares. Des atteintes périanales sont associées chez 20 % des femmes ayant une atteinte vulvaire. Les lésions endo-anales sont favorisées par les rapports réceptifs anaux, la présence de lésions périanales, l'existence d'une immunodépression. Les localisations orales, laryngées ou conjonctivales sont très rares chez l'immunocompétent.

Les indications de la biopsie sont limitées : doute diagnostique sur une lésion cancéreuse ou précancéreuse, infiltration lésionnelle, atteinte maculo-papuleuse rouge ou leucoplasique, macules acidophiles sur base érythémateuse, formes résistantes au

traitement. La biopsie de lésions externes évocatrices de condylomes acuminés n'est pas nécessaire. La séquence évolutive des néoplasies intraépithéliales (IN), IN1->IN2->IN3 démontrée pour le col (CIN), possible pour l'anus (AIN), n'est pas démontrée pour le pénis et la vulve. Les infections à PVH oncogènes des organes génitaux externes donnent d'emblée des IN3 (= papulose bowénoïde ou maladie de Bowen ou érythroplasie de Queyrat).

Il n'y a pas d'indication à effectuer des typages viraux. Il existe une assez bonne corrélation entre le type viral (à haut potentiel oncogénique ou non) et le type clinique de lésion. Les lésions acuminées externes sont dues à des PVH à risque faible.

Bilan

L'existence de lésions externes implique la pratique d'un bilan d'extension aux sites pour lesquels le risque néoplasique est identifié, le dépistage des MST associées, l'examen des partenaires et la prise en compte du terrain (immunodépression).

Bilan loco-régional : Il vise à rechercher une atteinte multifocale.

L'urétroscopie n'est pas systématique. Une atteinte méatique ou urétrale est présente dans 20 à 25 % des cas, localisée sur les 1.5 cm distaux dans 9 cas sur 10. L'urétroscopie n'est pas indiquée si le pôle supérieur des lésions est visualisé par l'éversion des berges du méat. Les indications de l'urétroscopie sont la non visualisation du pôle supérieur des lésions ou l'existence de symptômes urinaires.

L'anuscopie n'est pas systématique mais, en cas de condylomes des organes génitaux externes, l'examen périanal est systématique (multifocalité). Les lésions anales siègent rarement au-delà de la ligne pectinée. L'examen endo-anal est indiqué en cas de lésions périanales, de rapports réceptifs anaux, chez les homo-ou bisexuels, et en cas d'immunodépression. La place de la cytologie anale est à déterminer.

Dépistage des MST associées

Au minimum : dépistage de chlamydia par tests d'amplification génique sur 1^{er} jet urinaire (homme) ou prélèvement vaginal, sérologie de la syphilis, de l'hépatite B et du VIH. D'autres examens peuvent être indiqués en fonction du contexte, des facteurs de risque, de l'orientation sexuelle et des pratiques sexuelles (dépistage chlamydia anal) (cf chapitres correspondants).

Bilan des partenaires

Il est le plus souvent normal.

Pour le partenaire masculin, un examen clinique sous bon éclairage à l'œil nu et à la loupe suffit. La péniscopie (examen du pénis à l'aide d'un colposcope) n'est pas nécessaire. Le test à l'acide acétique dans le contexte du dépistage lésionnel chez l'homme n'a pas démontré d'intérêt, il est parfois utile dans la surveillance sous traitement.

Pour la partenaire féminine, l'examen gynécologique (col, vagin, vulve, périnée) s'impose. Le test à l'acide acétique est controversé sur la vulve (faux positifs +++), et l'examen vulvaire au colposcope n'a pas plus d'intérêt que la péniscopie chez l'homme. Un frottis cervico-vaginal annuel est indispensable. Un bilan complémentaire (colposcopie, biopsie) dépendra des résultats précédents.

Terrain particulier : Immunodéprimés

Transplantés : Il existe une extension des PVH 6 et 11 au-delà des muqueuses mais nous avons peu de données sur les lésions anogénitales à PVH (extensives, elles sont un marqueur d'immunodépression).

Sujets VIH + : les infections à PVH sont plus fréquentes, plus extensives, plus souvent multifocales, souvent associées à d'autres MST ; la prévalence des lésions infracliniques est plus élevée chez l'homme séropositif et le risque de lésions dysplasiques et d'infections à PVH oncogènes est plus important, surtout en cas d'immunodépression avancée ($CD4 < 50/mm^3$) ; on note une prévalence élevée d'infections à PVH multiples et de lésions extensives multifocales, une plus grande résistante au traitement et l'absence de régression nette malgré les trithérapies antirétrovirales.

Sujets traités par immunosuppresseurs, corticothérapie au long court et biothérapies : ces patients doivent être informés des risques infectieux et les femmes doivent bénéficier d'une surveillance gynécologique régulière.

Traitement

On ne dispose pas de traitement antiviral efficace utilisable sur les condylomes. L'objectif est la disparition des lésions visibles (l'éradication virologique est illusoire). Le traitement repose sur une collaboration multidisciplinaire (dermatologues, gynécologues, urologues, proctologues). Tous les traitements ont un taux d'échec d'au moins 30 % et des taux élevés de récives à 3 mois. L'information du patient avant tout traitement permet d'éviter les confusions (PVH/cancer, infection virale/maladie) : expliquer les modes de contamination et préciser les délais d'incubation des condylomes (environ 3 mois, mais les délais peuvent

être de 3 semaines à plusieurs années !) pour éviter des conséquences dramatiques dans des couples stables ; préciser le degré de contagiosité élevé des condylomes ; insister sur la possibilité de régression spontanée des lésions et sur la fréquence des formes asymptomatiques expliquant des survenues retardées ou la négativité du bilan chez le(s) partenaire(s) ; souligner la bénignité des lésions externes, la fréquence des récives, la transmission possible de condylomes externes "non couverts" par le préservatif ou lors des «préliminaires» amoureux sans préservatif ; insister sur la nécessité d'une surveillance pour évaluer la réponse au traitement ; expliquer l'absence d'influence du traitement sur l'histoire naturelle de l'infection virale à PVH non oncogènes qui persistera pendant un certain temps par la suite.

Modalités thérapeutiques

On dispose de 3 types de méthodes : les traitements chimiques (cytotoxiques auto-appliqué -podophyllotoxine, 5 fluorouracile- ou non auto-appliqués -podophylline, acide trichloracétique), les traitements immunomodulateurs (imiquimod) et les traitements physiques destructeurs ou ablatifs (cryothérapie, laser, électrochirurgie, ou excision chirurgicale).

Traitements chimiques

Podophyllotoxine à 5 % : ce sont des traitements antimitotiques appliqués par le patient ou une tierce personne et sont contre-indiqués chez la femme enceinte. La podophyllotoxine est appliquée à l'aide d'applicateurs spéciaux ou d'un coton-tige, matin et soir, 3 jours consécutifs par semaine, pendant 4 semaines. C'est un bon traitement de première intention des condylomes de petite taille, en nombre limité. Les effets secondaires sont locaux : irritation, douleurs, érosions et ulcérations (50 %). Le traitement est difficilement utilisable sur les verrues vulvaires et anales.

5 fluorouracile à 5 % : Cet anti-métabolite est peu utilisé mais possède une AMM Il peut être utilisé sur les lésions vulvaires pour diminuer la surface lésionnelle ou en post opératoire pour diminuer les récives ou sur des lésions intra-urétrales, vaginales ou du canal anal. Il entraîne un érythème, et parfois des nécroses à l'origine d'ulcérations douloureuses.

Acide trichloracétique (à 30 % voire plus) : appliqué par le praticien, il est plus efficace sur le versant muqueux que sur le versant cutané, parfois utile sur des lésions méatiques ou urétrales distales, appliqué au coton tige 1 à 2 fois par semaine pendant 3 semaines. Il n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. Il est parfois responsable de douleurs et

d'ulcérations locales, le contrôle de la profondeur de la brûlure est aléatoire et il nécessite une bonne expérience de l'opérateur.

Traitements physiques et chirurgicaux

Cryothérapie : c'est un traitement de choix, souvent de première intention pour les lésions externes et exophytiques de petite taille ; la fréquence et le nombre d'applications sont variables, fonction du type des lésions, de leur localisation, de leur étendue et du statut immunitaire du patient. Les effets observés sont inhérents aux méthodes destructrices : douleurs et ulcérations. La fréquence des séances est fonction des délais de cicatrisation après la première séance test (1 séance par semaine à 1 séance par mois). L'application préalable d'un anesthésique local en diminue le caractère désagréable.

Laser CO2 : il ne se démarque pas des autres méthodes. Son intérêt : maîtriser la profondeur de la destruction ; l'anesthésie locale est indispensable, voire une anesthésie générale (lésions profondes ou multifocales) et la grossesse n'en contre-indique pas l'usage. ; il nécessite une bonne expérience du thérapeute (risques cicatriciels). Ses indications : les lésions externes et les lésions endocanalaire internes, sous contrôle visuel (loupe ou colposcope). Les vapeurs contenant de l'ADN viral, il faut utiliser un système d'aspiration adapté.

Excision chirurgicale : rarement de première intention ; elle peut être justifiée devant une lésion isolée ou, si une anesthésie est indiquée pour d'autres localisations. La circoncision est parfois indiquée pour des lésions endopréputiales profondes ou récidivantes ; elle permet l'ablation de toute ou partie des lésions, complétant le traitement avec une autre technique. Elle peut être intéressante en cas de doute diagnostique (histologie).

Électrocoagulation à l'anse diathermique : elle est intéressante en cas de lésions profondes, dans les structures non équipées de laser. Les résultats sont opérateur-dépendants. Elle nécessite une anesthésie locale (lésions externes), voire une anesthésie générale (lésions internes, étendues ou multifocales). Les vapeurs contiennent de l'ADN viral. Le shaving permet une analyse histologique.

Traitements immunomodulateurs

L'Imiquimod crème à 5 % s'utilise en application locale, 3 fois par semaine le soir au coucher avec rinçage soigneux le matin, sur une durée maximum de 16 semaines ; le taux d'éradication des condylomes est de 67 % chez les femmes, il est plus faible chez l'homme circoncis (40 %), meilleur chez l'homme non circoncis au prix d'une tolérance moins bonne. Un érythème local est fréquent (2/3 des cas), rarement sévère (< 6 %). Le taux de récurrence observé est inférieur à celui des autres traitements (13 % à 3 mois, 23 % à 6 mois). L'imiquimod a l'AMM chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets infectés par le VIH

contrôlés par trithérapie, les résultats sont intermédiaires (> 200 CD4) mais ce traitement est inefficace en cas d'immunodépression sévère.

En pratique

La méthode employée dépend de la localisation, du type lésionnel, de l'expérience du thérapeute, de l'accessibilité des technologies mais également des souhaits, de la disponibilité du patient, de son niveau de compréhension. La logique doit faire une place importante aux traitements auto-appliqués, ce qui présuppose que le patient ait été "formé" à identifier les lésions. Le traitement s'adresse aux lésions cliniquement visibles. Le traitement des lésions infracliniques est controversé. La tolérance et l'efficacité des traitements dépendent de l'observance des patients, et du niveau d'explication fourni. Ceci laisse encore une place importante aux méthodes ablatives ou physiques destructrices, plus utilisées par les dermatologues, surtout chez l'homme. L'association de techniques ablatives destructrices à effet immédiat à des traitements auto-appliqués est envisageable. Il est inutile en cas d'immunodépression sévère de s'acharner à traiter des lésions externes profuses tant que l'immunodépression n'est pas contrôlée ; l'agressivité des thérapeutiques sera modulée en fonction de la demande du patient et la priorité est au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses. Le traitement des condylomes n'est jamais une urgence ; il doit être précédé par un bilan MST, le traitement des infections associées ayant souvent l'avantage de diminuer la macération et le volume des condylomes.

Recommandations thérapeutiques :

Verrues génitales externes

1) lésions limitées en nombre et en taille

- cryothérapie
- ou imiquimod
- ou podophyllotoxine (sauf vulve et anus)

2) lésions nombreuses (> 10) ou étendues (> 1 cm²)

1^{er} épisode : • imiquimod

- ou destruction (laser, chirurgie, électrocoagulation)

Récidives : • destruction (laser, chirurgie, électrocoagulation) + imiquimod

Une surveillance clinique est nécessaire (contrôle clinique 3 et 6 mois après disparition des lésions visibles) ainsi que le frottis annuel chez la femme. Il n'y a pas d'argument formel en faveur du rôle protecteur du préservatif dans la prévention du cancer du col utérin, mais les condylomes sont contagieux, l'utilisation du préservatif est à conseiller durant le traitement car la charge virale et la contagiosité sont plus importantes en cas de lésions cliniques. La

durée de la protection par préservatifs après disparition des lésions n'est pas codifiée. Une période de «sécurité» de 3 mois suite à la rémission clinique (normalité de deux examens à 3 mois d'intervalle) peut être considérée comme raisonnable pour l'arrêt du préservatif dans un couple stable (majorité des récurrences dans les 3 mois). Dans les condylomatoses florides, on préconise une abstinence durant la période du traitement. La disparition des lésions sous traitement prend 1 à 6 mois. Si les récurrences sont fréquentes les lésions disparaissent tôt ou tard.

Vaccination anti-papillomavirus humain

Les adolescentes sont la cible privilégiée de la vaccination anti-PVH avant le début de leur activité sexuelle car l'infection à PVH a une prévalence chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et leur réponse immunitaire est satisfaisante.

Deux vaccins utilisant la technique des *virus-like particles* sont sur le marché depuis 2006. Les géotypes PVH 16 et 18 ont été sélectionnés en priorité dans ces vaccins, car ces PVH à haut risque oncogènes sont responsables de plus 70% des cancers du col dans les pays occidentaux. Le vaccin quadrivalent Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) est dirigé contre les PVH 16 et 18, ainsi que les PVH à bas risque 6 et 11. La protection comprend ainsi à la fois le cancer du col de l'utérus et les condylomes. Le vaccin bivalent Cervarix® (GlaxoSmithKline) est dirigé uniquement contre les PVH oncogènes à haut risque 16 et 18. Le schéma de vaccination comporte 3 injections intra-musculaires.

Ces vaccins ont montré une efficacité sur la prévention des infections persistantes de 95 % et des dysplasies cervicales de 100 % avec un recul de plusieurs années.

L'immunité humorale induite par ces vaccins est stable et durable, avec près de 10 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle. La nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée à ce jour.

Depuis 2013, le ministère des Affaires sociales et de la Santé, après l'avis du Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination des jeunes filles contre le PVH entre 11 et 14 ans et que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans, soit mise à profit pour initier la vaccination avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin (vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B) ou pour compléter un schéma vaccinal incomplet et notamment pour administrer la 3^{ième} dose de vaccin. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus. Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants. Cependant, ces deux

vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination débutée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

RÉFÉRENCES :

1. Koutsky LA et al. : epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am. J. Med. 1997 ; 102 : 3-8
2. Bouscarat F, Mahe E, Descamps V. : condylomes externes. Ann. Dermatol. Venereol. 2002 ; 129 : 1013-22
3. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. : external genital warts : report of the American Medical Association consensus conference. Clin. Infect. Dis. 1998 ; 27 : 796-806
4. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. : European course on HPV associated pathology : guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex. Transm. Infect. 2000 ; 76 : 162-8.
5. Aubin F. Vaccination contre le papillomavirus humain: état des lieux. Ann Dermatol Vénéréol ; 2012 :139 : 339-343.
6. Lacey C j. n., Woodhall S c., Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 ; 27(3) : e263–70.
7. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines <http://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>