

CONDYLOMES ET PATHOLOGIES ANALES LIES A HPV : TRAITEMENTS ET SURVEILLANCE

Laurent Abramowitz

Unité de proctologie médico-chirurgicale
Hôpital Bichat Claude Bernard
46 rue Henri Huchard 75018 Paris

I LE VIRUS HPV

1. Caractéristiques du virus HPV

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN double brin circulaire, de petites tailles (45 à 55 nm de diam), sans enveloppe et sont résistants aux températures extrêmes. Près de 120 génotypes de HPV différents ont été identifiés, 100 sont spécifiques de l'espèce humaine; ils sont classés en fonction de leur tropisme pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens et de leur potentiel oncogène. Ils ne peuvent se développer en muqueuse glandulaire.

La contamination de la muqueuse anale peut s'effectuer lors d'un simple contact, à l'occasion d'un rapport anal réceptif, des préliminaires à l'acte sexuel ou de l'utilisation de linge souillé, voire dans les saunas. Les préservatifs ne protègent donc que partiellement de cette maladie [1].

2. Epidémiologie

La prévalence est variable en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine des patients, de leur activité sexuelle et du statut immunitaire.

Chez les patients non infectés par le VIH, le taux d'infestation anale chez les femmes est de 40% et de 60% chez les homosexuels masculins. La prévalence anale chez les hétérosexuels masculins n'est pas connue.

Chez les patients infectés par le VIH, la prévalence chez les femmes, les homosexuels masculins et les hétérosexuels est de respectivement 75 %, 90 % et 46 % [2].

L'histoire naturelle de l'infection HPV anale n'est pas connue. Au niveau du col utérin, il a été démontré que 80% des jeunes filles sont infectées après leurs premiers rapports sexuelles, mais que 80% d'entre elles ne le sont plus 18 mois après. On pense donc qu'il existe une clearance spontanée du virus au niveau des muqueuses et/ou que le virus n'est plus détecté car dissimulé dans les couches profondes de l'épiderme [3].

Lorsque le virus persiste il est probablement le plus souvent asymptomatique, il peut parfois intégrer le noyau de la cellule hôte et être responsable d'une dysplasie plus ou moins sévère et parfois être la cause de la survenue d'un carcinome épidermoïde de l'anus [4]. La manifestation clinique macroscopique de l'infection à HPV est le condylome.

II LESIONS SECONDAIRES A L'INFECTION HPV

1. Condylomes (figure 1) :

a) Épidémiologie

La prévalence des condylomes anaux dans la population générale n'est pas connue. Chez les patients infectés par le VIH, nous venons récemment de démontrer sur une population de 473 patients, qu'un quart d'entre eux sont porteurs de condylomes anaux ; cette prévalence étant de 36%, 15% et 11% respectivement chez les homosexuels masculins, les hétérosexuels et les femmes. Les principaux facteurs de risques étaient d'avoir eu des condylomes dans le passé (même ancien) et d'avoir des rapports anaux [5].

b) Qui et comment dépister ?

Il découle de notre travail qu'il est nécessaire de dépister, au moins une fois, tous les patients infectés par le VIH, à fortiori si le patient est porteur de facteurs de risques sus-décrits.

L'interrogatoire ne permet pas d'éliminer une lésion anale (77% des patients avec condylomes anaux étaient asymptomatiques).

Le frottis est de plus en plus souvent mis en avant par les infectiologues ou les virologues comme outil de première ligne du dépistage. La recherche de virus au niveau de l'anus n'a sûrement aucun sens au vu de la clearance spontanée sus-décrite et de la probable inutilité à dépister un virus que l'on ne sait pas traiter et qui est rarement responsable de lésion. Le

frottis cytologique à la recherche de dysplasie aura peut-être un intérêt clinique plus important, mais son utilité pratique reste encore à démontrer. En effet, l'histoire naturelle des dysplasies anales n'étant pas connue, la découverte d'une telle lésion pose actuellement des problèmes de prise en charge, surtout s'il n'existe pas de lésion macroscopique.

Il nous semble donc que le dépistage doit s'appuyer sur un examen proctologique, par un opérateur expérimenté, à la recherche de lésions macroscopiques de tailles plus ou moins importantes (parfois micro-lésions). Cet examen doit être réalisé avec une anoscopie car, dans notre série, la moitié des patients porteurs de condylomes avaient une localisation intra-canalair exclusive.

La fréquence de dépistage est difficile à définir précisément. Nous pensons que les patients infectés par le VIH doivent avoir au moins un examen proctologique dans leur suivi, puis un examen par an s'il ont un ou plusieurs facteurs de risque (ATCD condylomes, rapports anaux, rapports non protégés, partenaires multiples, CD4 < 200). Cette attitude est probablement à appliquer également aux patients non infectés par le VIH mais immunodéprimés (transplantés) ou chez les personnes ayant des pratiques sexuelles à risque (partenaires multiples, fréquentation de back room...).

c) Comment traiter ?

Les principales thérapeutiques (physiques et chimiques) actuellement disponibles sont colligées dans les tableaux 1. Il est à noter que ces différentes thérapeutiques n'ont jamais été comparées entre elles. En pratique, les dermatologues utilisent essentiellement l'azote liquide et l'imiquimod, les gynécologues le LASER et l'imiquimod et les proctologues le bistouri électrique et l'imiquimod. Les indications en fonction de la taille et de la localisation des lésions sont décrites dans le tableau 2.

Il est important de préciser que l'utilisation du bistouri électrique doit être suivie de la prescription de topiques locaux (plus ou moins antiseptiques) jusqu'à la cicatrisation complète des plaies associées à des antalgiques de niveau 2, des AINS voire la morphine en post-opératoire immédiat après des destructions extensives.

La prescription d'imiquimod est pour 2 à 4 mois avec 3 applications par semaine en expliquant au patient la nécessité de masser la zone à traiter avec le produit pendant 1 à 3 minutes. Il faut prévenir du risque de brûlures et d'érosions qui peut être atténué par l'application de topiques cicatrisant les jours sans application d'imiquimod. Si les brûlures persistent il est également possible de diminuer la fréquence à 2 applications par semaine. Ces petits « trucs » permettent d'obtenir les meilleurs taux de réussite avec ce produit.

d) Comment surveiller ?

La prise en charge de cette infection sexuellement transmissible (IST) doit passer par une information des patients sur le mode de contamination (rapports anaux, toucher, caresses...) en expliquant la possibilité que la lésion actuellement en traitement peut être secondaire à une infection par le virus HPV datant de quelques semaines à plusieurs années. Comme toute IST, elle impose la recherche des autres IST (sérologie HIV, HBV, TPHA-VDRL +/- HCV) et un dépistage des potentiels autres partenaires. Enfin, la découverte de lésions anales augmente le risque d'en avoir sur les autres localisations potentielles (pénis, gynéco, cavité buccale).

Dans la très grande majorité des cas, une séance de destruction des condylomes ne suffit pas. Pour notre part, nous revoyons les patients tous les 1 à 2 mois en consultation pour détruire les récives. Lorsqu'il n'y a plus de lésion nous espaçons le temps entre chaque consultation. En pratique nous doublons l'espace temps entre chaque consultation à chaque fois qu'il n'y a pas de lésion. Au bout d'un an sans récive, nous surveillons les patients en fonction de leurs facteurs de risque et de la gravité de la dysplasie.

2. Cas particuliers : Buschke-Lowenstein, Maladie de Bowen (figure 2), Dysplasies anales.

Le Buschke-Lowenstein correspond à un condylome géant qui est associé à un carcinome épidermoïde infiltrant de l'anus jusque dans 50% des cas dans la littérature. Son exérèse doit donc être large et carcinologique en zone saine. Son étendue impose parfois une exérèse en 2 temps pour diminuer le risque de sténose fibreuse post-opératoire.

La maladie de Bowen a longtemps été considérée comme une entité à part d'infection à HPV. Il faut maintenant la considérer comme une lésion macroscopique de dysplasie de haut grade (AIN 3) secondaire à HPV. Le traitement est donc le même que la dysplasie de haut grade découverte sur une histologie de condylome ou sur frottis. Il repose idéalement sur l'exérèse large de la lésion avec marge de sécurité car il peut y être associé un carcinome épidermoïde invasif. Cependant l'étendue des lésions sur une marge anale ayant une surface limitée rend parfois cette exérèse « carcinologique » difficile. La deuxième difficulté est la fréquente récive de ces lésions, surtout chez les patients immunodéprimés, dont les exérèses itératives sont alors source de douleurs post-opératoires très difficilement supportables. Nous sommes alors parfois, amenés à simplement surveiller ces patients avec biopsies itératives en consultation à la recherche d'un carcinome infiltrant. Cette attitude se justifie par les récives

quasi constantes chez ces patients fortement immunodéprimés, avec un taux d'évolution spontané des lésions AIN3 vers le carcinome invasif encore mal connu au niveau de l'anus, mais semblant ne pas être très important. Tout ceci devra, je l'espère, bientôt s'appuyer ou se modifier en fonction d'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de l'infection à HPV.

Une alternative au bistouri électrique est l'application d'imiquimod pour le traitement de ces lésions AIN3. Son action anti HPV peut parfois, dans notre expérience, faire régresser certaines lésions à moindre risque pour le patient. Cette application se fait alors hors AMM.

La prise en charge du carcinome épidermoïde de l'anus dont la thérapeutique repose le plus souvent sur l'association radio-chimiothérapie et parfois la chirurgie ne sera pas développé ici car a déjà été le sujet d'un exposé à l'EPU paris en 2005 (Docteurs Thomas Aparicio et Laurent Abramowitz).

3. Le vaccin HPV en 2007

Face aux difficultés à détruire le virus HPV, sa forte prévalence et le rôle qu'il joue dans l'oncogénèse du cancer de l'anus et du col, il semblait légitime de développer un vaccin contre HPV.

Ceci est maintenant une réalité avec une AMM pour un vaccin quadrivalent contre les HPV 16, 18, 6 et 11. Il a montré son efficacité pour prévenir l'infection et le développement de dysplasie du col utérin [6]. Malheureusement aucune étude n'a été encore réalisée pour tester son efficacité au niveau de la muqueuse anale.

Le vaccin thérapeutique pose beaucoup plus de problèmes avec des résultats pour le moment non satisfaisant.

III. CONCLUSIONS

L'infection à HPV est la première IST et touche particulièrement les patients immunodéprimés et/ou avec une activité sexuelle à risque. Le danger est lié à la forte contagiosité de cette infection et à son rôle carcinogène dans le cancer de l'anus dont l'incidence est en forte augmentation. La principale manifestation anale de cette infection est le condylome dont le traitement repose sur le bistouri électrique et la pommade imiquimod. Ces traitements s'effectuent en général sur plusieurs mois et peuvent être associés à un

inconfort voire des douleurs parfois importantes. Le traitement et la surveillance s'imposent compte tenu du risque d'évolution.

Figure 1 : Condylomes végétants de la marge anale.



Figure 2 : Maladie de Bowen de la marge anale.



Tableau 1 : Thérapeutiques disponibles pour les condylomes anaux.

Thérapeutique	Modalités d'application	Effets secondaires et problèmes prédominants	Efficacité publiée
Destruction au bistouri électrique	Sous AL* ou AG [§] (en fonction du nombre de lésions)	Douleurs souvent proportionnelles à l'étendue des destructions	80 à 93 %
Exérèse au ciseau ou scalpel froid	Sous AL* ou AG [§]	Saignement post-opératoire, exérèse pas assez profonde → utilisée pour histologie	-
Vaporisation LASER CO2	Sous AG [§]	Coût très élevé du matériel	80 à 90 %
Cryothérapie	En consultation	Difficile à standardiser	63 à 89 %
Imiquimod	2 à 3 fois par semaines pendant 2 mois	Brûlures et ulcérations sur les zones d'applications imposant parfois l'interruption du traitement	45 à 62 %
Podophyllotoxine	Auto appliqué (topique) 2 applications par jour pendant quelques jours à 5 semaines.	Brûlures et ulcérations sur les zones d'applications- Plus utilisé actuellement car efficacité remise en cause et récurrence fréquente	70 à 90 %
5-Fluoro-Uracil	Auto appliqué (topique) 1 à 2 applications par jour pendant 4 semaines	Toxicité - Non commercialisé et absence d'AMM pour cette indication	60 à 90 %
Interféron	Sytémique ou intralésionnel	Toxicité habituelle de ce produit + coût très élevé et absence d'AMM pour cette indication	7 à 82 %
Cidofovir	Injection sous lésionnelle	Brulures sur les zones d'applications- Hors AMM	expérimentale (lésions très sévère)

* = AL : Anesthésie locale

§ = AG : Anesthésie générale

Tableau 2 : Propositions thérapeutiques pour le traitement des condylomes anaux, en fonction de l'aspect des lésions rencontrées en pratique clinique.

Type de lésions	Thérapeutiques
Condylome(s) peu nombreu(x), plan ou végétant, de la marge anale.	Bistouri électrique sous AL* Ou Imiquimod
Condylome(s) peu nombreu(x), plan ou végétant du canal anal	Bistouri électrique sous AL*
Condylomes nombreux végétant de la marge et/ou du canal anal	Bistouri électrique sous AG [§]
Condylomes plan en large nappe de la marge anale	Bistouri électrique +/- Imiquimod
Buschke-Loweinstein	Exérèse chirurgicale large (carcinologique) en 1 ou 2 temps
Bowen	Exérèse chirurgicale carcinologique

* = AL : anesthésie locale

§ = AG : anesthésie générale

Bibliographies

- 1 Cates N, Hinman A. Sexually transmitted diseases in the 1990s. *N Engl J Med* 1991;325:1368-9.
- 2 Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361-367.
- 3 Oriel JD. Natural history of genital warts. *Sex Transm Infect.* 2000 Jun; 76: 22-3
- 4 Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F et al. Prevalence of high grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120: 855-866.
- 5 Abramowitz L, Duval X, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Samson C et al. Prevalence and risk factors for anal condyloma and anal dysplasia in HIV-infected patients (abstract). *Gut* 2005;54(suppl VII):A26.
- 6 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrea RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particule vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial *Lancet Oncol.* May 2005; 6: 256-257.