

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 057/17

CONDYLOMES ET GROSSESSE (A PROPOS DE 30 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2017

PAR

Mlle. AYACH SOUKAYNA

Née le 18 Février 1991 à SEFROU

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Condylomes - HPV - Grossesse - Nouveau-né - Mère

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. CHOHO ABDELKRIM.....	} JUGES
Professeur de Chirurgie Générale	
Mme. JAYI SOFIA.....	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	

PLAN

INTRODUCTION	8
GENERALITES	11
I. Définition :	12
II. Epidémiologie :	14
1. Incidence	15
2. Prévalence.....	16
3. Le mode de transmission.....	17
4. Facteurs de risque.....	19
III. Physiopathologie et histoire naturelle des infections à HPV :	22
1. Caractéristiques des papillomavirus.....	22
2. Mécanisme de l'infection par les papillomavirus.....	25
3. L'histoire naturelle des infections génitales à HPV	28
Diagnostic :	31
I. Diagnostic positif.....	32
II. Diagnostic différentiel.....	44
III. Anatomie pathologique.....	46
IV. Diagnostic virologique	48
Evolution des condylomes	49
Association grossesse et condylomes génitaux	51
Traitement :	61
I. Principes	62
II. Buts	62
III. Moyens thérapeutiques	63
IV. Stratégies thérapeutiques des condylomes ano-génitaux.....	72
V. Conduite à tenir devant l'association condylomes génitaux et grossesse.....	74
VI. Prévention.....	77

VII. Surveillance.....	80
MATERIEL ET METHODES :	81
I. Type d'étude	82
II. Critères d'inclusion.....	82
III. Méthodologie	82
RESULTATS :.....	87
I. Profil des patientes	88
II. Antécédents.....	90
III. Circonstances de découverte.....	92
IV. Moment du diagnostic par rapport à la grossesse.....	93
V. Examen clinique	93
VI. Examen para- clinique	94
VII. Suivi de la grossesse	97
VIII. Issue de la grossesse	100
IX. Evolution du post-partum	101
DISCUSSION :.....	102
I. Aspects épidémiologiques	103
II. Diagnostic	107
III. Accouchement	109
IV. Le nouveau-né.....	110
V. Le post-partum	110
VI. Le traitement	110
CONCLUSION	113
RESUMES	115
BIBLIOGRAPHIE	121

Liste des abréviations :

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AGCUS	: Atypical Glandular Cell of Undetermined Significance
ASCUS	: Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance
CIN	: Cervical Intraepithelial Neoplasia
CO ₂	: Dioxide de carbone
FCV	: Frottis Cervico-Vaginal
FU	: Flurouracile
HPV	: Papillomavirus Humain
HTA	: Hypertension Artérielle
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
INF α	: interféron Alpha
IST	: Infection Sexuellement Transmissible
IVA	: Inspection Visuelle après application d'acide Acétique
IVL	: Inspection Visuelle au Lugol
JPC	: Jonction pavimento-cylindrique
LSIL	: Low grade Squamous Intraepithelial Lesion
MAP	: Menace d'Accouchement Prématuro
NK	: Natural Killer
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymérase Chain Réaction
RCIU	: Retard de Croissance Intra-Utérin
RPM	: Rupture Prématuroe des Membranes
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquiso
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaino

Liste des tableaux

Tableau I : modes de transmission de l'infection à Papillomavirus humain.

Tableau II: Potentiel oncogène des papillomavirus ano-génitaux.

Tableau III : Lésions muqueuses associées aux types de PVH.

Tableau IV : les différentes classifications des lésions épidermoïdes du col utérin et les correspondances

Tableau V : Stratégie thérapeutique des lésions condylomateuses.

Tableau VI: Répartition des patientes selon le lieu de résidence.

Tableau VII : Répartition des patientes selon le niveau intellectuel.

Tableau VIII : tableau résumant les signes présentés par les patientes lors de la consultation

Tableau IX : les résultats du FCV.

Liste des figures

- Figure 1 : Famille des papillomavirus humain.
- Figure 2 : structure du papillomavirus.
- Figure 3 : Contamination de cellule cervicale par le PHV.
- Figure 4:histoire naturelle de l'infection à PHV
- Figure 5: néoplasie cervicale intra épithéliale.
- Figure 6: Tumeur de Bushke-Loewenstein.
- Figure 7: Koilocyte au frottis.
- Figure 8: PINCE A BIOPSIE DE DOUAI.
- Figure 9 : Condylomes des grandes lèvres.
- Figure 10: Condylomes vulvaires diffuse.
- Figure 11: Condylomes péri-anaux.
- Figure 12: Test à l'acide acétique positif.
- Figure 13 : Test à l'acide acétique négatif.
- Figure 14: Test de Schiller positif.
- Figure 15 : Test de Schiller négatif.
- Figure16: Matériel de prélèvement.
- Figure 17 : Système de BETHESDA 2001(abréviations).
- Figure 18 : Conduite à tenir après frottis anormal.
- Figure 19 : Comparaison de deux cols à la colposcopie.
- Figure 20: Condylome en histologie.
- Figure 21 : Aspect histologique de koilocytes.
- Figure 22 : PVH en microscopie électronique.
- Figure 23: les dysplasies cervicales et leurs risques évolutifs.
- Figure 24 : Papillomes de l'étage glottique.

Figure 25: Condylomes ano-génitaux congénitaux localisés sur le prépuce.

Figure 26 : Travail du mari dans notre série.

Figure 27 : Répartition des patientes selon les infections génitales à répétition.

Figure 28: Répartition des femmes de notre étude selon la localisation des lésions.

Figure 29 : Résultats de l'échographie obstétricale.

Figure 30 : condylome vulvaire chez une patiente de notre étude avant
électrocoagulation.

Figure 31 : condylome vulvaire chez une de nos patientes après électrocoagulation.

INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus qui appartiennent à une grande famille de virus appelée Papillomaviridae. On distingue des virus à tropisme cutané et des virus à tropisme muqueux. Parmi les HPV muqueux, il y a d'une part des HPV dits à bas risque oncogène (6, 11) responsables de lésions ano-génitales bénignes dont les condylomes génitaux et d'autre part des HPV à haut risque oncogène (16, 18...) associées notamment aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les condylomes génitaux sont courants chez les gens sexuellement actifs et apparaissent habituellement pour la première fois à l'adolescence ou au début de l'âge adulte [1]. L'OMS ne dispose pas d'estimations relatives quant à l'incidence mondiale des condylomes génitaux, mais estime que leur prévalence est élevée partout dans le monde, surtout chez les sujets infectés par le VIH [1]. Il s'agit d'une infection sexuellement transmissible (IST) qui est actuellement en progression dans le monde [2,3] et représente un véritable problème de santé publique non seulement par sa fréquence, mais aussi par certains virus essentiellement le HPV 16 et le HPV 18 incriminés dans la carcinogenèse du cancer du col utérin et des cancers cutanés périnéaux (vulve, région péri-anale) [4,5].

Dans la littérature, plusieurs consensus ont été mis en place sur les principes du diagnostic, les explorations à effectuer et les alternatives thérapeutiques de cette IST [6,7].

Les condylomatoses acuminées ano-génitales externes, expression d'une infection à papillomavirus humain (HPV6-11) constituent une pathologie non rare de la femme enceinte [8]. Sa prévalence est évaluée entre 0,5 et 5 % selon les auteurs [9-10]. Ces lésions exophytiques pendant la grossesse posent plusieurs problèmes à l'obstétricien [11] :

- leur prolifération peut entraîner une obstruction de la filière génitale, nécessitant un accouchement par césarienne
- leur multifocalité, leur extension liées à l'immunodépression et à l'hyper-vascularisation gravidiques peuvent engendrer des surinfections avec des ulcérations locales, des hémorragies, des douleurs voire des ruptures prématurées des membranes et des chorioamniotites.

Le caractère floride de ces lésions peut également entraîner des dilacérations périnéales exposant à des déchirures graves lors des accouchements par voie basse.

- leur transmission faible mais possible au fœtus lors de l'accouchement. Cette contamination per-partum peut être responsable de complications graves comme la papillomatose laryngée juvénile (estimée à 1/1500 enfants nés de femmes porteuses de lésions à HPV) ou la survenue de condylomes anogénitaux et conjonctivaux de l'enfant [12].

Les condylomes acuminés représentent donc, pendant la grossesse, une pathologie qui justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique rigoureuse afin d'éliminer la totalité des lésions avant l'accouchement.

Plusieurs options thérapeutiques sont applicables à la femme enceinte : les topiques locaux comme l'acide trichloracétique, la cryothérapie, l'électrocoagulation, l'exérèse chirurgicale et la vaporisation laser au CO₂.

GENERALITES

I. Définition

Les condylomes génitaux, encore appelés « verrues génitales », ou « crêtes de coq » sont des infections sexuellement transmissibles (IST) causées par le Papillomavirus Humain muqueux [12].

Ils sont considérés comme des lésions bénignes et sont induits dans plus de 90% des cas par des sérotypes de HPV à faible potentiel oncogène notamment les types 6 et 11 [13-14]. Cependant, ils sont associés à un risque accru de cancers génitaux du fait des co- infections fréquentes avec les HPV à risque oncogène élevé surtout les types 16 et 18 [15, 16].

Les condylomes peuvent apparaître plusieurs mois après le contact avec le virus.

Le terme de condylome désigne les infections ano-génitales à HPV, visibles à l'œil nu ou nécessitant un examen au colposcope après application d'une solution d'acide acétique à 5% [17,18].

On décrit trois types de lésions cliniques :

- Les condylomes acuminés

Ils affectent aussi bien la peau génitale que les muqueuses. Ces lésions sont généralement associées aux HPV de types 6 et 11. Ces classiques « crêtes de coq » sont exophytiques plus ou moins kératosiques en fonction de leur topographie, blanchâtres, papillomateuses, hérissées de multiples excroissances parfois confluentes en nappe. Le plus souvent le diagnostic différentiel ne se pose guère. Leur nombre varie de quelques lésions à plusieurs dizaines et leur taille de 0,2 à 1cm. Au niveau de la peau périnéale, génito-pubienne, ils sont papuleux et peuvent être pigmentés à surface mamelonnée [19, 18, 3].

- Les condylomes papuleux ou micropapillaires

Ces lésions sont fréquemment associées aux condylomes acuminés. Ils forment des papules multiples isolées ou groupées en nappe, de couleur rosée ou de la peau normale, à surface lisse ou kératosique, blanchissant après application d'acide acétique à 5 %. L'aspect colposcopique est caractéristique: surface micropapillaire avec ponctuation vasculaire. Certaines lésions sont rouges ou leucoplasiques incitant la réalisation d'un prélèvement biopsique car elles correspondent à des lésions histologiquement de haut grade. Elles sont par ailleurs, outre leur aspect atypique, plus souvent associées à des HPV oncogènes (16,18.....) [19, 18, 3].

- Les condylomes plans ou macules

Ils correspondent à des lésions infra-cliniques à la limite de la visibilité lors de l'examen sans préparation. Ils sont découverts par des frottis cervico-vaginaux, ou par une colposcopie, une vaginoscopie, une vulvoscopie demandées du fait de lésions d'autres sièges. Isolés ou confluant en nappe ou en mosaïque, ce sont des macules rosées ou rouges, nécessitant l'application d'acide acétique à 5 %, qui blanchit leur surface en quelques minutes, et ils apparaissent alors bien délimités sur la muqueuse saine. Ces lésions doivent être systématiquement recherchées chez toute patiente présentant des lésions acuminées car des associations lésionnelles sont fréquentes [20, 21, 3]. A la colposcopie, l'absence de ponctuations vasculaires typiques évoque une lésion dysplasique imposant la biopsie.

La distinction entre ces 3 types de lésions cliniques a un intérêt dans la mesure où, chez l'immunocompétent il existe un certain degré de corrélation entre la clinique et les données histologiques et éventuellement le type de virus en cause [22,23]. En effet, les lésions exophytiques sont exceptionnellement le siège de dysplasies ce qui n'est pas le cas des lésions papuleuses ou planes [3].

II. Epidémiologie

Les infections à HPV sont très répandues. C'est la 1ère IST virale dans le monde [24] dont les sérotypes 6 et 11 du papillomavirus humain(HPV) sont responsables dans 70 à 100 % des cas [25]. Le taux de transmission de l'HPV au cours d'un rapport sexuel est de 5 à 100% [26].

L'évaluation épidémiologique s'avère ardue, car de nombreuses infections à HPV ne sont pas cliniquement reconnues, pourtant le virus peut être transmis sexuellement et être à l'origine de maladies. Les types de HPV qui infectent le tractus génital féminin peuvent causer des condylomes acuminés, des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, et des cancers de la partie basse du tractus génital (vagin, vulve, périnée). Il existe à l'heure actuelle selon Munoz [27] et Sojhai [28] plus de 100 types de HPV recensés parmi lesquels environ 40% seraient responsables d'infections affectant le tractus génital [27,28] témoignant ainsi de la fréquence des condylomes génitaux. Malgré la fréquence élevée retrouvée dans la littérature scientifique, celle-ci paraît encore plus élevée dans la mesure où il y a des lésions infra-cliniques qui, selon certains auteurs, seraient beaucoup plus fréquentes que les lésions patentes [29, 30].

1. Incidence

Dans une étude réalisée au Canada, l'incidence des verrues génitales visibles était de 1,1 % dans l'Ontario [31,32]. Elle est de 1% chez les adultes sexuellement actifs aux Etats-Unis [6]. Les types 6 et 11 du HPV sont à l'origine de 80% à 90 % des condylomes acuminés, les types 42, 43 et 44 sont à l'origine de la plupart des autres cas [31,28]. L'incidence des condylomes serait de 43% selon Ho [33] en Angleterre dans son étude, touchant avec prédilection les femmes âgées de 16 à 25 ans. D'après une étude réalisée en France par Lukasiewicz et al [12] il y a 107 nouveaux cas pour 100000 habitants. Selon les séries menées par Koutsky et coll [34], 0,9 à 3,6% des femmes soumises au dépistage du cancer cervical présentaient des signes cytologiques en faveur d'une lésion condylomateuse cervicale, ce taux s'élevant à 5% parmi les adolescentes et à 16% parmi les femmes consultant pour une infection sexuellement transmissible. La plupart des cas sont observés chez les jeunes adultes d'âge moyen se situant entre 19 et 22 ans dans différentes séries [35,36].

En Afrique Cette IST est mal documentée dans les pays en voie de développement. Ainsi nous n'avons retrouvé que peu d'études s'intéressant à l'épidémiologie.

Au Gabon les HPV à tropismes génitaux toucheraient 4% des femmes et 11,1% des femmes enceintes [37].

En Tunisie les condylomes ano-génitaux occuperaient la troisième position en fréquence après les urétrites, les vulvo-vaginites et la syphilis avec une nette prédominance masculine (73%) [38].

Au Maroc, les condylomes ano-génitaux ont quadruplé de fréquence en l'espace de trois ans seulement (0,017% en 1984 contre 0,068% en 1987) [39].

Une étude menée en 1990 à Pikine au Sénégal fait état d'une prévalence de 1,2% chez les femmes et de 4 % chez les femmes enceintes [40].

Des formes végétantes ont été signalées chez 0,3 % à 0,07 % des femmes enceintes lors de deux enquêtes conduites à Dakar en 1996 et 1998 [41,42].

D'autre part, et grâce aux techniques de biologie moléculaire l'identification des HPV de type 16 et 18 était possible. Ces HPV sont probablement impliqués dans la forte prévalence du cancer du col utérin au Sénégal [43, 44, 45].

2. Prévalence

Dans la littérature scientifique, la prévalence de l'infection à HPV est estimée à 30% en moyenne avant 30 ans. Elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre une moyenne de 10 % entre 30 et 50 ans et 5 % au-delà de 50 ans [46]. La prévalence des infections à HPV est élevée et estimée entre 20 à 46% selon les auteurs [2, 33, 5] et est deux fois supérieure à celle de l'herpès génital [23]. Elle est de 1% en France [24]. Aux USA, les verrues génitales affectent 1 à 2% de la population et selon certains auteurs 3 à 5% de la population présenteront une infection clinique à HPV au cours de la vie [47] tandis que 10 à 15% de la population présenteront une infection latente [5,21]. On estime qu'environ 0,25% des femmes en période d'activité génitale sont porteuses de condylomes. Les porteurs sains de HPV représentent environ 25 à 40% des femmes de moins de 25 ans [15, 48].

La prévalence du portage de HPV au niveau cervico-vaginal des femmes en période d'activité génitale atteint 40% dans certaines séries. La prévalence du portage vulvaire asymptomatique est probablement plus difficile à évaluer selon Barranger [49] et est nettement plus importante chez les greffées rénales, les patientes atteintes d'hémopathies malignes et VIH-positives, chez qui les lésions sont souvent plus étendues, multifocales et récidivent après traitement.

3. Le mode de transmission

Les infections à HPV sont le plus souvent transmises lors de contacts Intimes peau à peau. Les rapports sexuels avec pénétration vaginale et anale sont propices à cette dissémination. D'autres modes de transmission sont décrits mais représentent des voies mineures de contamination (Tableau 1).

▼ Transmission sexuelle d'HPV :

De nombreuses études ont montré que les rapports sexuels sont le premier mode de transmission génitale d'HPV, en particulier à travers des travaux sur la propagation des condylomes acuminés entre partenaires sexuels [50]. Des travaux plus récents, basés sur la concordance des phénotypes viraux entre partenaires sexuels ont permis de confirmer ce mode de transmission [51-52].

La faible prévalence de l'infection à HPV chez les patientes vierges (2 %) conforte le rôle majeur des rapports sexuels dans la transmission mais laisse supposer aussi que d'autres voies de contagion sont possibles, soit par des jeux érotiques sans pénétration, soit par d'autres événements sans rapports avec la sexualité.

La durée d'incubation des condylomes acuminés est en moyenne de trois mois (3 semaines à 8 mois) [38,53]. Le risque de contamination après contact sexuel infectant est élevé (l'infectiosité est estimée à 60 à 70%) [38,54]. On détecte chez les partenaires masculins de femmes ayant une infection à HPV et/ou une néoplasie intra épithéliale cervicale, de l'ADN de HPV dans 50 à 90% des cas mais la concordance des types n'est en moyenne que de 12 à 33%, supérieure chez les plus jeunes couples (30-40%) ou lorsque les types HPV 16 ou 18 sont détectés [55].

Les lésions à HPV représentent la principale source de virus, les lésions jeunes auraient une contagiosité plus importante, cette dernière diminuant au fil du temps. Le sperme et la muqueuse urétrale constituent également un réservoir de virus [55].

L'utilisation de préservatifs n'entraîne qu'une prévention très partielle car il n'est qu'inconstamment utilisé et que la pénétration pénienne n'est pas indispensable pour transmettre le virus, l'HPV étant présent sur la peau non recouverte par les préservatifs (périnée, testicules. . .).

▼ La transmission non sexuelle :

La transmission non sexuelle est possible, les HPV sont très résistants aux conditions environnementales (température, azote liquide, agents chlorés comme l'eau des piscines). La transmission peut se faire par matériel gynécologique (transmission nosocomiale en l'absence d'une décontamination efficace du matériel), eau souillée ou sous-vêtements ou avec des linges humides contaminés [56, 15, 57, 58].

Par contre, la transmission des HPV par l'allaitement, le sang ou la salive n'est pas prouvée [56].

La transmission verticale materno-foetale de HPV 6 ou 11 a lieu dans la filière génitale lors de l'accouchement chez une mère porteuse de condylome et peut être à l'origine de la papillomatose laryngée infantile heureusement très rare [55].

La transmission périnatale de HPV oncogènes (HPV 16/18) a été récemment démontrée et la moitié des enfants nés de mères infectées sont porteurs d'ADN de HPV 16 au niveau de la cavité buccale où il persiste jusqu'à six mois, la muqueuse buccale au niveau de laquelle on détecte des HPV génitotropiques chez l'enfant et chez l'adulte (17 à 24%) pourrait donc constituer un réservoir de virus pour les HPV génitaux [55].

Tableau I : modes de transmission de l'infection à Papillomavirus humain.

Tableau 1

Modes de transmission de l'infection à Papillomavirus humain.

Voies de transmission possibles	Transmissibilité théorique	Impact réel sur la contamination par HPV
<i>Transmission sexuelle</i>	+++	+++
Rapports avec pénétration vaginale ou anale	+++	+++
Pénétration génito-anale masculine	+++	++
Pénétration génito-anale féminine	+++	+
Rapports sans pénétration	++	+
Pénétration orogénitale	++	+
<i>Transmission non sexuelle</i>	+	+
Transmission par vêtements et surfaces de contact (matériel médical, mains)	+	±
Transmission maternofoetale	+	+
Transmission maternofoetale verticale anténatale	+	±
Transmission perpartum	++	±
Transmission post-partum	+	±
Transmission lait maternel	±	-
Transmission sanguine	-	-

4. Facteurs de risque

Les facteurs de risques sont surtout sexuels. Nous avons :

4-1-Activité sexuelle :

L'infection génitale à HPV étant une infection sexuellement transmissible, le comportement sexuel est le principal facteur de risque en particulier le grand nombre de partenaires, le jeune âge du premier rapport sexuel et la grande fréquence des rapports sexuels [15, 20, 59, 60, 61]

Le risque de transmission après un contact sexuel infectant est de 60 à 70% avec un risque plus important de la femme vers l'homme (50 à 90%) que dans le sens inverse (50%) [56].

4-2-Statut immunitaire :

Le rôle de l'immunité cellulaire apparaît primordial dans le contrôle de l'infection à HPV. Ces virus non lytiques sont efficacement éliminés par la mise en

place précoce et prépondérante d'une réponse immunitaire cellulaire de type Th1. Elle est impliquée dans l'activation des lymphocytes CD8 cytotoxiques et des cellules NK (Natural Killer).

Les infections génitales à HPV sont plus fréquentes chez les sujets VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) positifs. Les femmes infectées par le VIH ont cinq fois plus de risque de développer des lésions condylomateuses ano-génitales [17] et les lésions sont plus florides et ont tendance à une plus grande extension et à un caractère multifocal [22]. Un degré d'immunodépression avancé (taux $CD4 < 50/mm^3$) est associé à des lésions extensives multifocales, cependant pour un taux de $CD4 > 50$ voire $100/mm^3$ on ne retrouve pas d'association entre ces paramètres et le degré d'immunosuppression [22,62].

Quant aux transplantés d'organes, les lésions ano-génitales sont plus rares que les lésions cutanées à HPV [63].

4-3-Grossesse :

Selon certains auteurs, la prévalence de HPV est plus élevée chez les femmes enceintes, ce qui pourrait être expliqué par un effet stimulant de la progestérone sur la réplication du virus, par la présence de récepteurs aux œstrogènes dans les cellules infectées ou encore par la diminution de l'immunité cellulaire chez la femme enceinte [64,17].

4-4-Contraception :

Le risque de contracter une infection à HPV associé à la prise de contraceptifs hormonaux est incertain dans la survenue de l'infection à HPV [5, 17]. Ainsi, l'association possible entre la contraception orale et l'infection à HPV est très difficile à évaluer [31].

4-5-Facteurs diététiques :

Selon Mougin et collaborateurs [57], les fruits et les légumes riches en certains nutriments comme la vitamine C, les folates ou les caroténoïdes, auraient un effet protecteur et favoriseraient la régression des lésions de bas grade. D'autres n'ont pas observé un tel effet selon la quantité de vitamine C, de folates et de fibres végétales absorbée [17].

L'ingestion de thé diminuerait le risque de maladies à HPV, l'ingestion de café l'augmenterait selon Mougin et coll. [57].

4-6-le tabac :

Chez les fumeurs actifs, le risque augmente avec le nombre de cigarettes consommées par jour mais non avec la durée de consommation. Chez les anciens fumeurs, le risque persiste même s'il est plus faible.

III. Physiopathologie et histoire naturelle des infections à HPV

1. Caractéristiques des papillomavirus

Plus de cent vingt (120) génotypes de HPV sont actuellement identifiés et classés en fonction de leur tropisme : peau ou muqueuse et de leur potentiel oncogène. Deux grandes classes de lésions sont répertoriées:

- § Les HPV préférentiellement associés aux lésions cutanées (verrues, épidermodysplasie verruciforme),
- § Les HPV infectant les muqueuses ano-génitales et oro-pharyngées.

Vingt-huit (28) de ces génotypes ont un tropisme spécifiquement ano-génital. Parmi ces virus, certains sont dits à bas risque ou à faible potentiel oncogène: c'est le cas de HPV 6 et 11 communément retrouvés dans les condylomes génitaux, alors que d'autres sont dits à haut risque: c'est le cas des HPV 16 et 18 impliqués dans la carcinogenèse du col utérin. Dans ce dernier groupe, sont aussi inclus des HPV dits à risque intermédiaire, il s'agit des HPV 31, 33, 35, 51...fréquemment détectés dans les lésions ano- génitales [19,17].

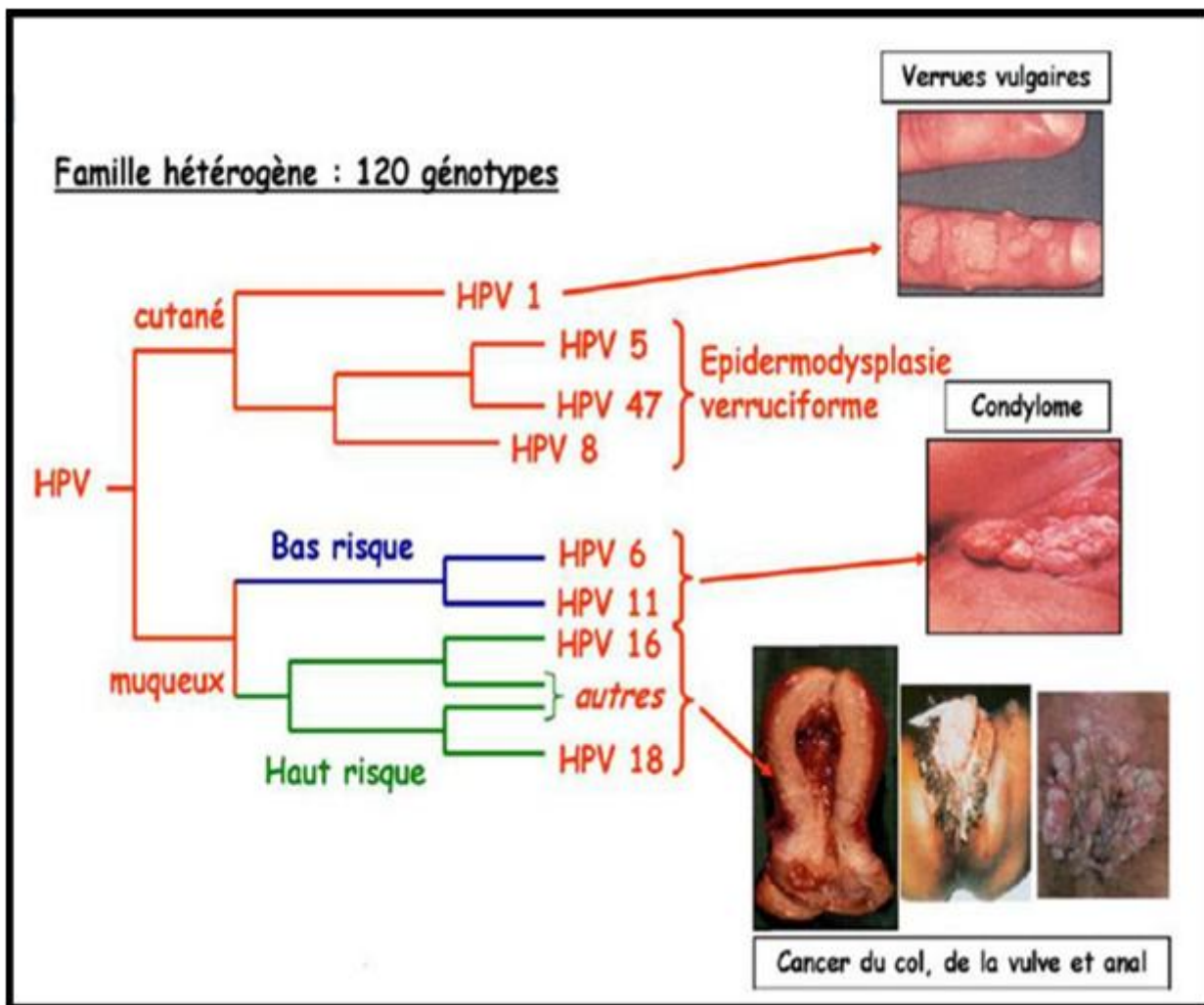


Figure 1 : Famille des papillomavirus humain [146]

Tableau II: Potentiel oncogène des papillomavirus ano-génitaux [19]

POTENTIEL CARCINOGENE	PVH	PATHOLOGIE LESIONNELLE
Risque faible	6, 11, 42, 43, 44	Condylomes génitaux, néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 1 (CIN I)
Risque intermédiaire	31, 33, 35, 51, 52, 58	néoplasies intraépithéliales cervicales de grades 2 et 3 (CIN II et CIN III)
Risque élevé	16	néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 3 (CIN III), cancer
Risque plus élevé	18, 45, 56	Cancer

Les papillomavirus appartiennent à la famille des papillomaviridae et sont des virus à ADN de petite taille de 45 à 55 nm de diamètre, non enveloppés. Ils sont constitués d'une capsidie à symétrie cubique (icosaédrique nue et résistante), formée de 72 capsomères avec une longueur de 8 kilo bases et un poids de 5.106 daltons. Leur chromatine est constituée d'une molécule circulaire double brin d'ADN d'environ 7800 à 7900 paires de bases [65].

L'analyse comparée des séquences nucléotidiques des papillomavirus dans les différentes espèces a révélé une organisation génétique commune [66,67].

Une dizaine de phases ouvertes de lecture ORF en anglais pour (Open Reading Frame) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en une région E (Early) qui code des protéines non structurales. A l'inverse, la région L (Late) code pour les protéines de capsidie [66].

La protéine virale E2 module la transcription des gènes E6/E7, elle bloque l'expression de ces gènes. La protéine E4 est différemment exprimée dans les lésions cutanées et les lésions muqueuses, elle est synthétisée en grande quantité dans les verrues palmaires et plantaires alors qu'elle est présente en quantité faible dans les lésions muqueuses. Elle permet la production de particules virales, en facilitant l'encapsulation du génome et en favorisant la diffusion et la libération des virions par destruction du réseau de filaments de cytokératine.

Les protéines E5, E6, et E7 sont impliquées dans le processus d'immortalisation et de transformation cellulaires. La protéine L1 est la protéine majeure de capsidie. Ces protéines L1 sont capables de s'auto assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (virus like particules).

Elles possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogènes. Elles sont une source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins.

La protéine L2, protéine mineure de capsid est capable de lier l'ADN virale et de la positionner correctement au sein de la capsid.

En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid [66].

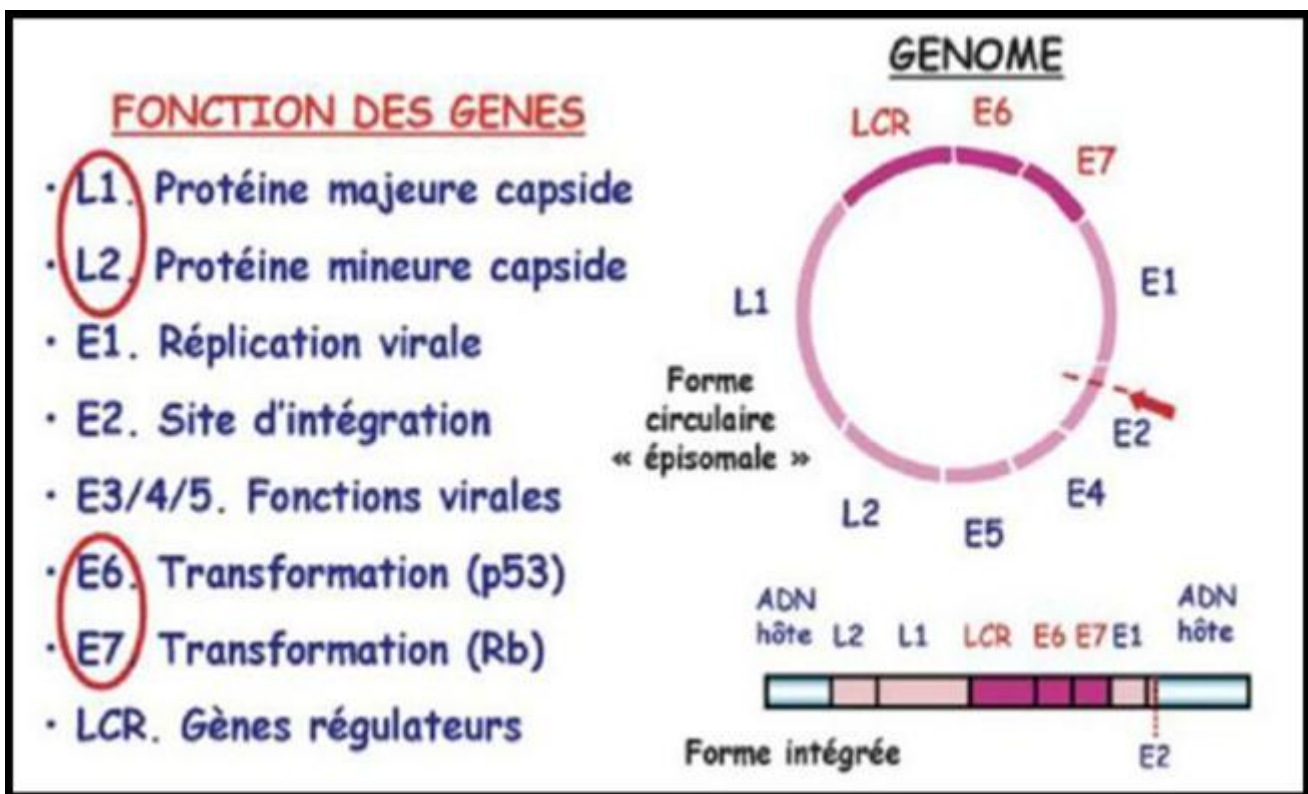


Figure 2 : structure du papillomavirus [146]

2. Mécanisme de l'infection par les Papillomavirus

Les papillomavirus infectent spécifiquement les épithéliums pluristratifiés comme la peau et les muqueuses génitale ou buccale. Le cycle multiplicatif des HPV est étroitement lié au programme de différenciation de la cellule hôte, le kératinocyte.

Le site primaire d'infection correspond aux cellules basales de l'épithélium,

vraisemblablement au niveau de la zone de jonction pavimento-cylindrique qui est particulièrement vulnérable à toutes sortes d'agressions, au niveau de brèches ou de traumatismes. Les récepteurs des papillomavirus appartiendraient à la famille des intégrines [68].

Après pénétration de HPV dans une cellule, trois possibilités sont envisageables:

- Ø l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral reste sous forme extra-chromosomique et se réplique dans le noyau sur toute la hauteur de l'épithélium, et en particulier dans les cellules les plus superficielles. L'expression des protéines de capsid étant dépendante de l'état de différenciation des cellules épithéliales, les particules virales complètes ne sont produites que dans les couches supérieures de l'épithélium. Cette infection productive, le plus souvent liée aux HPV à bas risque, donne lieu à un effet cytopathogène typique : la koilocytose. Sur le plan clinique, ces infections virales se traduisent par l'apparition de condylomes acuminés ou verrues génitales, très infectantes pour le partenaire. Ces lésions présentent peu de potentiel d'évolution vers une tumeur maligne.
- Ø l'ADN du HPV s'intègre au hasard dans le génome de la cellule hôte, ce qui aura pour effet de déclencher le processus de carcinogenèse. Les cellules en cours de transformation vont envahir progressivement toute la hauteur de l'épithélium, puis acquérir des propriétés métastatiques et franchir la lame basale. L'intégration virale est une caractéristique des HPV oncogènes.
- Ø parfois, l'ADN viral du HPV ne se réplique pas et ne s'intègre pas : il s'agit d'infections latentes asymptomatiques (portage sain). Aucune anomalie cytologique ou colposcopique n'est détectée. Ces infections latentes peuvent, sous l'influence de certains facteurs endogènes ou exogènes (immunodépression locale ou générale, lésion tissulaire), évoluer vers une infection productive. Ces formes latentes constituent des réservoirs viraux [17].

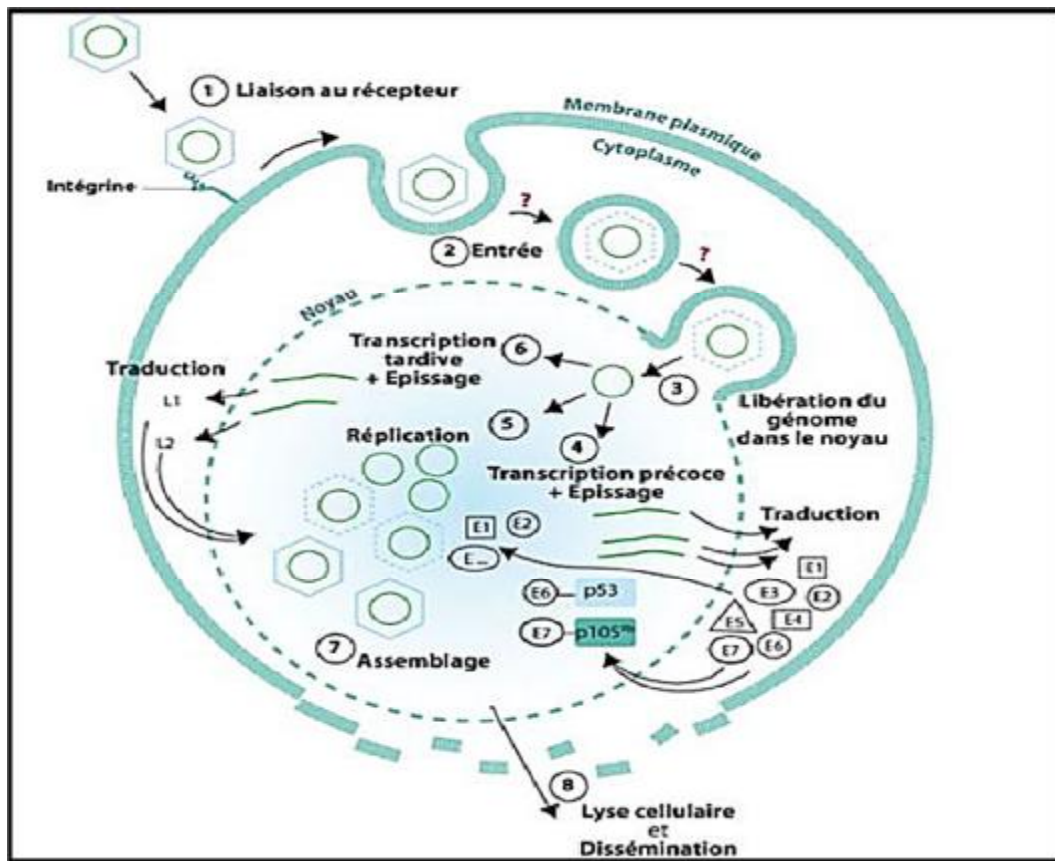


Figure 3 : Contamination de cellule cervicale par le HPV [146].

Tableau III : Lésions muqueuses associées aux types de HPV (69)

Site anatomique	Lésions	Types de PVH
Muqueuses génitales (vulve, col utérin, vagin, pénis, anus)	Condylomes acuminés, tumeurs de Buschke - Lowenstein,	6, 11, 16, 18, 39, 40,
	néoplasies intra épithéliales de bas grade	42, 43, 44, 53, 54,
	(CIN1, PIN1, VIN1, AIN1)	55, 58, 67
Autres	Condylomes plans	6, 11, 42
	Papillomes laryngés, conjonctivaux, buccaux	6, 11
	Papuloses bowénoïdes, néoplasies intra épithéliales de grade élevé et sévère, carcinomes in situ	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 45, 51 à 56, 59, 61, 62, 64
	Carcinomes invasifs ano-génitaux	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 66
	Hyperplasie épithéliale focale orale (maladie de Heck)	13, 32
	Cancers laryngés	30, 46

3. L'histoire naturelle des infections génitales à HPV

Elle est difficile à évaluer car la plupart des infections sont infra-cliniques même si l'incidence des condylomes acuminés ne cesse de croître. De plus les tests de détection de l'ADN qui permettent de mettre en évidence le virus par-delà la clinique ne sont utilisés que depuis quelques années. A côté des formes aisément décelées cliniquement, les infections latentes asymptomatiques, décelables uniquement par la cytologie et la biologie moléculaire, seraient 100 fois plus fréquentes expliquant ainsi l'importance de leur diffusion épidémiologique [21]. Ces formes latentes concernent en premier lieu les femmes. Une étude épidémiologique réalisée en Angleterre et au Pays de Galles [70] permet de retracer l'évolution des infections ano-génitales à HPV depuis les années 1970. Ainsi, le nombre de nouveaux cas sur les 23 dernières années est impressionnant : entre 1971 et 1994, l'incidence des nouveaux cas et des récurrences de lésions génitales à HPV a augmenté de 40 à 250 pour 100000 dans la population féminine. Dans cette étude, une stabilité relative observée à partir de la fin des années 80, pourrait être vraisemblablement liée au fait du développement du port du préservatif utilisé dans la lutte contre l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Une autre étude épidémiologique effectuée sur 3 années analysant des étudiantes nord-américaines, a montré que près de 40% des jeunes femmes de 20 ans de moyenne d'âge ont eu à un moment donné de l'étude une infection à HPV au niveau génital [33]. Ceci démontre la grande fréquence de l'infection à HPV chez les sujets jeunes, chez qui elle représente plus un marqueur d'activité sexuelle qu'une véritable pathologie cervico-vaginale [58].

La durée d'incubation est d'environ trois mois mais peut aller jusqu'à dix ans, rendant difficile l'identification de la période d'exposition [142].

L'infection cutanéomuqueuse à HPV entrainera en fonction du type viral et de la localisation, soit une disparition spontanée, soit une persistance asymptomatique, soit des lésions bénignes (condylomes, verrues), soit des lésions malignes ou potentiellement malignes (cancer, dysplasie).

L'infection à HPV régresse dans plus de 90 % des cas avec 75 % des lésions ayant disparu à un an [143, 144,145]. En revanche, au bout de 18 mois, la probabilité que l'infection persistante disparaisse n'est plus que de 41 % [143]. Ce temps de clairance est plus long pour les patientes porteuses d'HPV oncogènes et pour celles âgées de plus de 50 ans [143]. A noter que la clairance de l'HPV précède souvent l'élimination de la lésion [145].

La persistance d'une infection à HPV oncogène favorise l'apparition de dysplasie, puis de cancer invasif dans un délai variable selon le génotype du virus.

Les HPV à bas risque responsables de lésions bénignes peuvent coexister avec des infections par un HPV à haut risque , tel que l'HPV 16 par exemple, responsables de lésions précancéreuses ou dysplasiques qui peuvent devenir cancéreuses.

La coexistence des HPV à bas risque et des HPV à haut risque est fréquente et justifie la pratique d'un frottis cervical chez la femme porteuse de condylomes ainsi qu'un examen attentif de l'ensemble du périnée à la recherche de lésions suspectes.

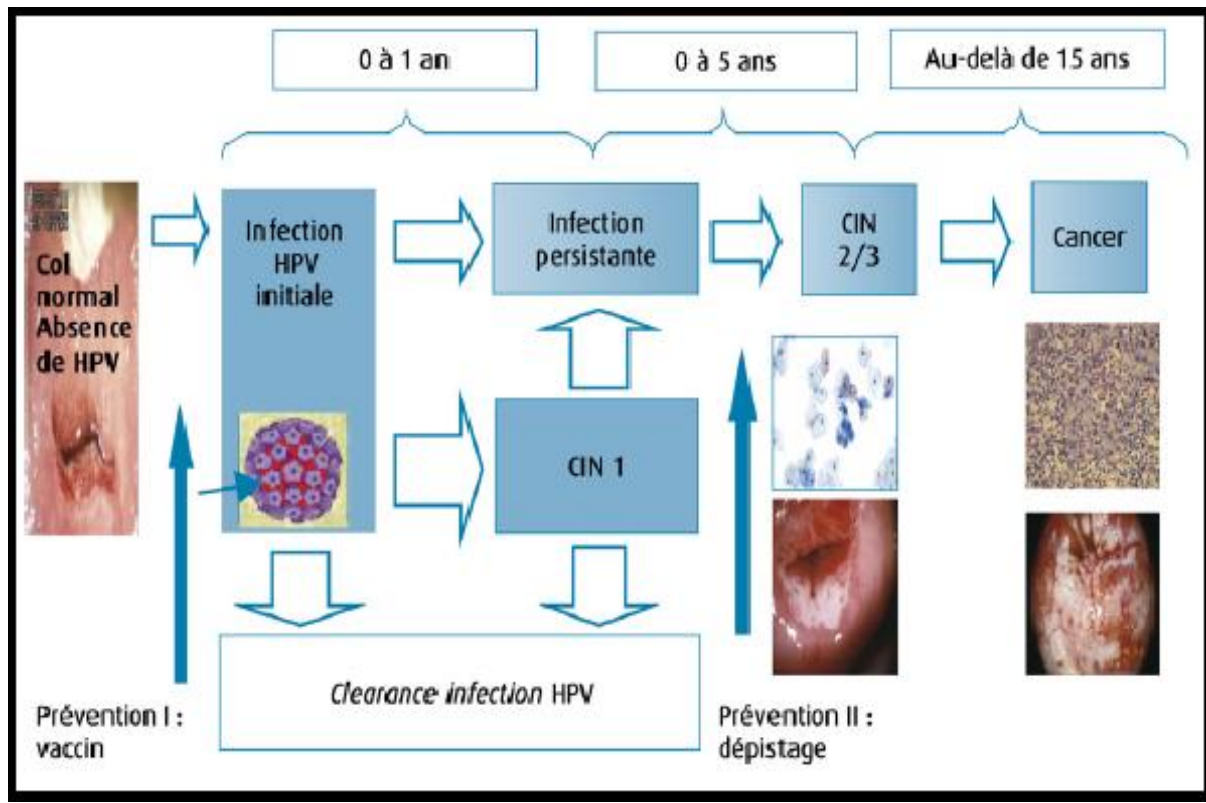


Figure 4: histoire naturelle de l'infection à HPV [147].

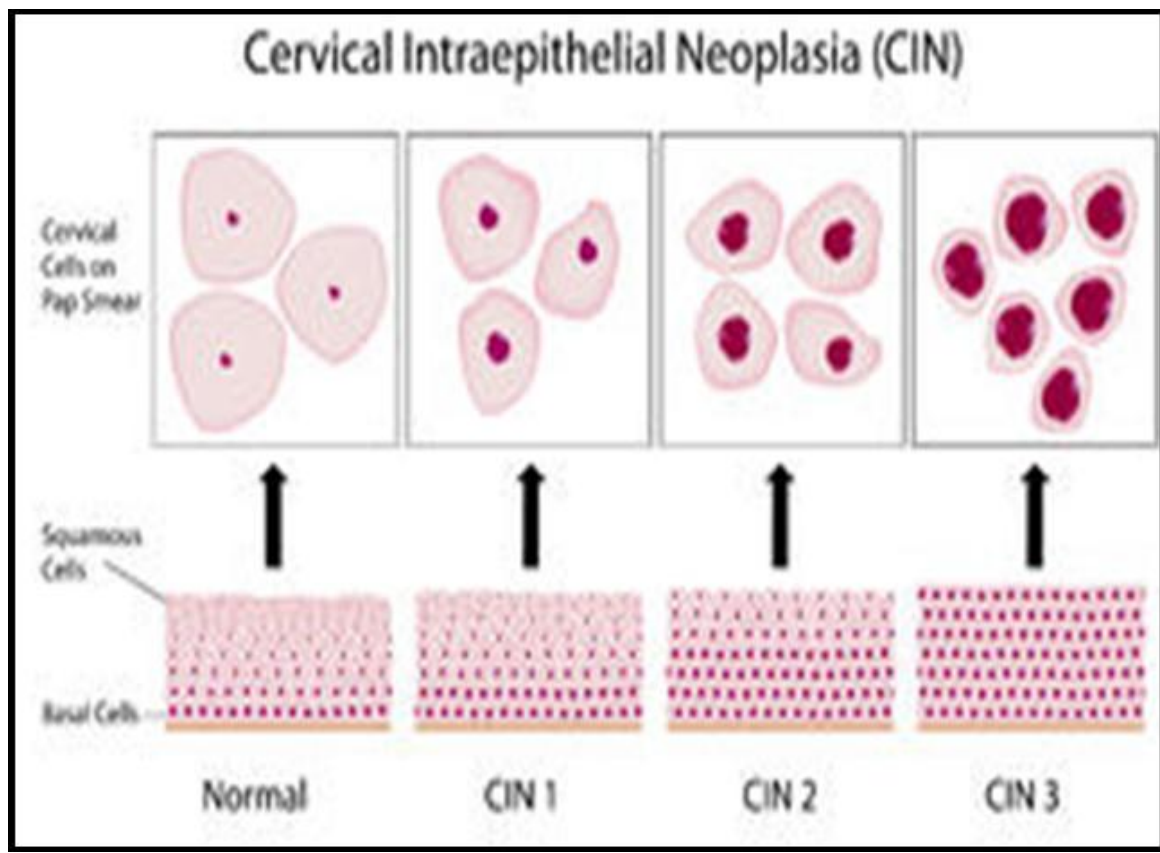


Figure 5: néoplasie cervicale intra épithéliale [148].

DIAGNOSTIC

I. Diagnostic positif

Le diagnostic des condylomes repose presque exclusivement sur l'examen clinique qui doit être complet à la recherche de localisations génitales et anales. Il nécessite de bonnes conditions de lumière et une table d'examen gynécologique pour les femmes. Pour les localisations génitales, l'examen sera complété par application d'acide acétique à 5% et la colposcopie. Pour les lésions anales, un examen proctologique complet (anuscopie) est effectué. En cas de doute, on procédera à une biopsie qui permettra un diagnostic précis [49]. Chez la femme, les condylomes vulvaires sont situés sur les grandes et petites lèvres, le clitoris, le vestibule. Des formes extensives s'étendent au vagin, col, méat urétral, périnée et à la région péri-anales [72]. Les lésions urétrales sont plus rares chez la femme que chez l'homme et représentent respectivement 4% chez la femme et 8% chez l'homme. Les atteintes péri-anales sont retrouvées chez 20% des femmes ayant une atteinte vulvaire [23,73].

La présence de verrues ano-génitales impose la recherche d'une IST associée et l'examen du partenaire.

On distingue des formes cliniques classiques (condylomes acuminés, plans et papuleux) et des formes cliniques particulières qui sont [15]:

- Le condylome géant de Bushke-Loewenstein qui est une forme rare d'aspect tumoral, cliniquement inquiétante (comme illustrée sur la figure) mais bénigne à la biologie moléculaire mettant en évidence les HPV 6 et 11 [30,74, 75].

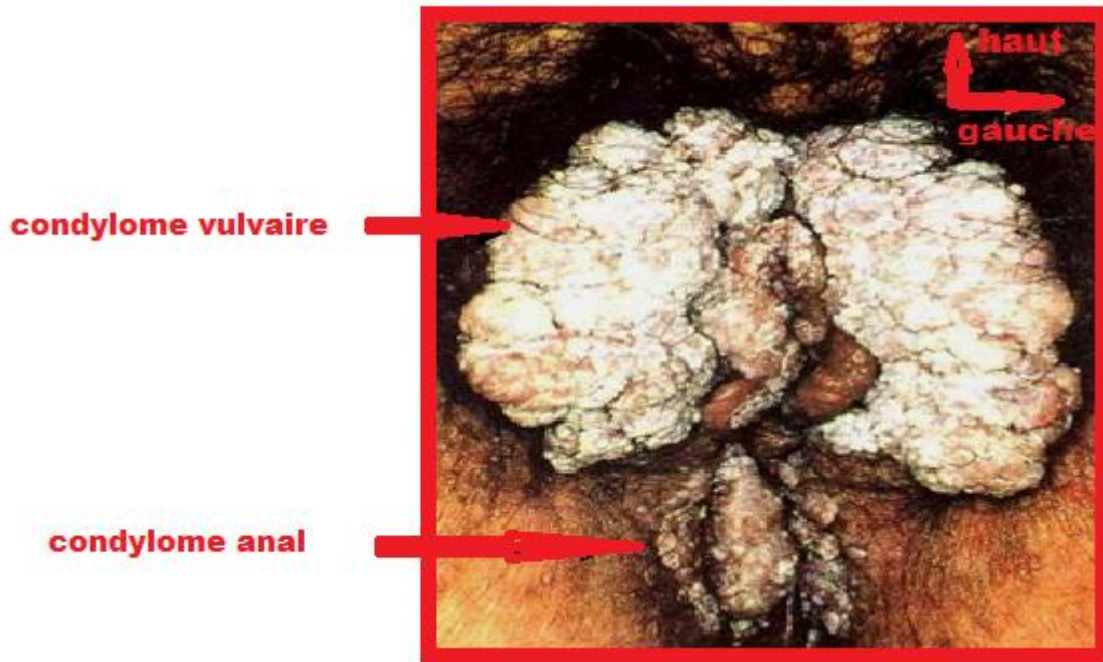


Figure 6 : Tumeur de Bushke-Loewenstein [76]

- La papulose bowénoïde se présente sous forme de multiples lésions papuleuses isolées ou confluentes, de couleur rose ou brunâtre, à surface lisse ou mamelonnée parfois squameuse ou kératosique d'allure bénigne avec une image histologique de carcinome in situ indistinguishable de la maladie de Bowen [30,77]. Les lésions siègent chez la femme sur les petites et grandes lèvres, le clitoris, les plis inguinaux et la région péri-anale. Leur distribution bilatérale est caractéristique. En biologie moléculaire, les HPV 16 et 18 sont le plus souvent mis en évidence dans ces lésions. L'évolution est bénigne à court et à moyen terme avec des régressions spontanées ou des évolutions prolongées, rare vers un carcinome [15,30].

La démarche pratique repose sur le classique trépied cytologie-colposcopie-histologie [78,79].

L'examen cytologique consiste à observer au microscope un frottis cervico-vaginal réalisé lors de l'examen gynécologique. Il permet de détecter les signes en faveur d'une virose (koilocytose) ou d'une dysplasie. Si cet examen ne permet pas de

poser le diagnostic, son utilisation en dépistage systématique a permis de réduire considérablement l'incidence du cancer du col dans les pays développés.

La figure ci-dessous illustre un koilocyte vu sur lame et mis en évidence grâce au frottis cervico-vaginal.



Figure 7: Koilocyte au frottis [76]

La colposcopie consiste en une visualisation directe du col utérin à l'aide d'une loupe binoculaire. Elle permet d'apprécier la gravité des lésions et de diriger la biopsie.

La biopsie, en révélant les lésions condylomateuses permet de confirmer le diagnostic de condylome. Elle est pratiquée pour exclure les tumeurs malignes in situ et les cancers invasifs débutants.

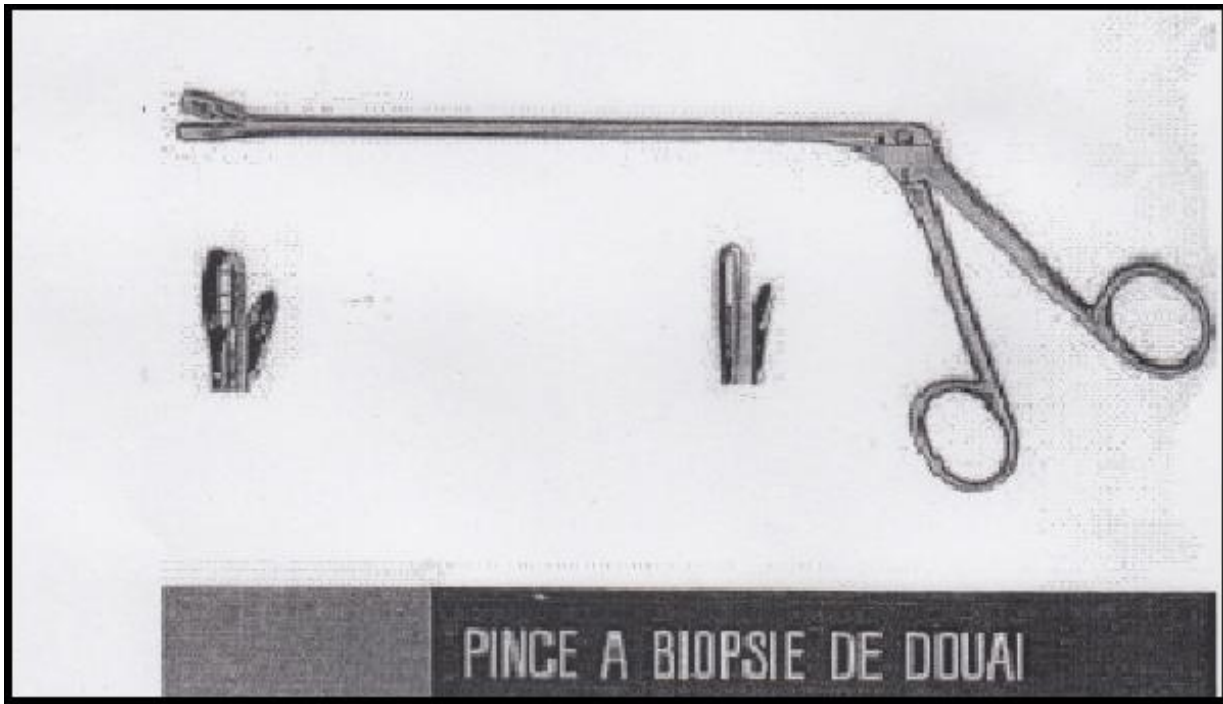


Figure 8 : PINCE A BIOPSIE DE DOUAI [150]

La détection du virus par des techniques de biologie moléculaire est réservée aux lésions infra-cliniques [17].

Les circonstances du diagnostic reposent sur :

§ l'interrogatoire : dans la plupart des cas, les condylomes génitaux sont asymptomatiques. Toutefois les femmes peuvent avoir occasionnellement une sensation de corps étranger, se plaindre de prurit , brûlures, vulvodynies, dyspareunie , leucorrhées par surinfection des condylomes ou de saignements [49,80].

§ l'examen clinique trouve tout son intérêt en cas de condylomes florides.

Les figures suivantes illustrent les localisations vulvaires, anales des condylomes.



[81]



[82]

Figure 9 : Condylomes des grandes lèvres [81, 82]



[82]



[83]

Figure 10 : Condylomes vulvaires diffus [83, 82]



[81]

[82]

Figure 11 : Condylomes péri-anaux [81, 82]

Les autres localisations particulièrement cervicales sont diagnostiquées par d'autres moyens comme l'IVA, l'IVL, le FCV et la colposcopie

§ L'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) à 3-5% [84, 85, 86]

Elle peut être effectuée à l'œil nu (également appelée cervicoscopie ou inspection visuelle directe (IVD) ou bien avec un léger grossissement (également appelée gynoscopie, inspection visuelle assistée, ou inspection visuelle après application d'acide acétique avec grossissement).

Il s'agit d'un examen vaginal avec un spéculum pendant lequel un personnel de santé applique de l'acide acétique dilué à (3-5%) sur le col utérin.

Le tissu anormal est visible temporairement car il blanchit lorsqu'il est exposé à l'acide acétique (lésions acidophiles).

Le test est positif (figure12) s'il y a des zones blanches (blanc opaque/terne ou blanc d'huître) précises, distinctes, bien définies, denses avec ou sans marges vers la zone de jonction pavimento-cylindrique (leucoplasie et verrues).



Figure 12: Test à l'acide acétique positif [86]

Le test est négatif (figure13) s'il n'y a pas de lésions acidophiles ou légèrement acidophiles (polype, cervicite, inflammation, kystes de Naboth)



Figure 13: Test à l'acide acétique négatif [86]

§ L'inspection visuelle au Lugol (IVL) [84, 85 ,87] connu aussi sous le nom de test de Schiller. Il implique la réalisation d'un examen au spéculum vaginal au cours duquel le professionnel de santé applique le Lugol sur le col utérin. Il permet un examen visuel du col à l'œil nu, pour identifier les modifications de couleur sur le col, et de déterminer si le résultat du test est positif ou négatif.

Le test est positif (figure 14) s'il existe des zones bien définies, jaune brillant, ne prenant pas l'iode, touchant la jonction pavimento-cylindrique (jpc) ou proche de l'orifice si la jpc n'est pas visible.

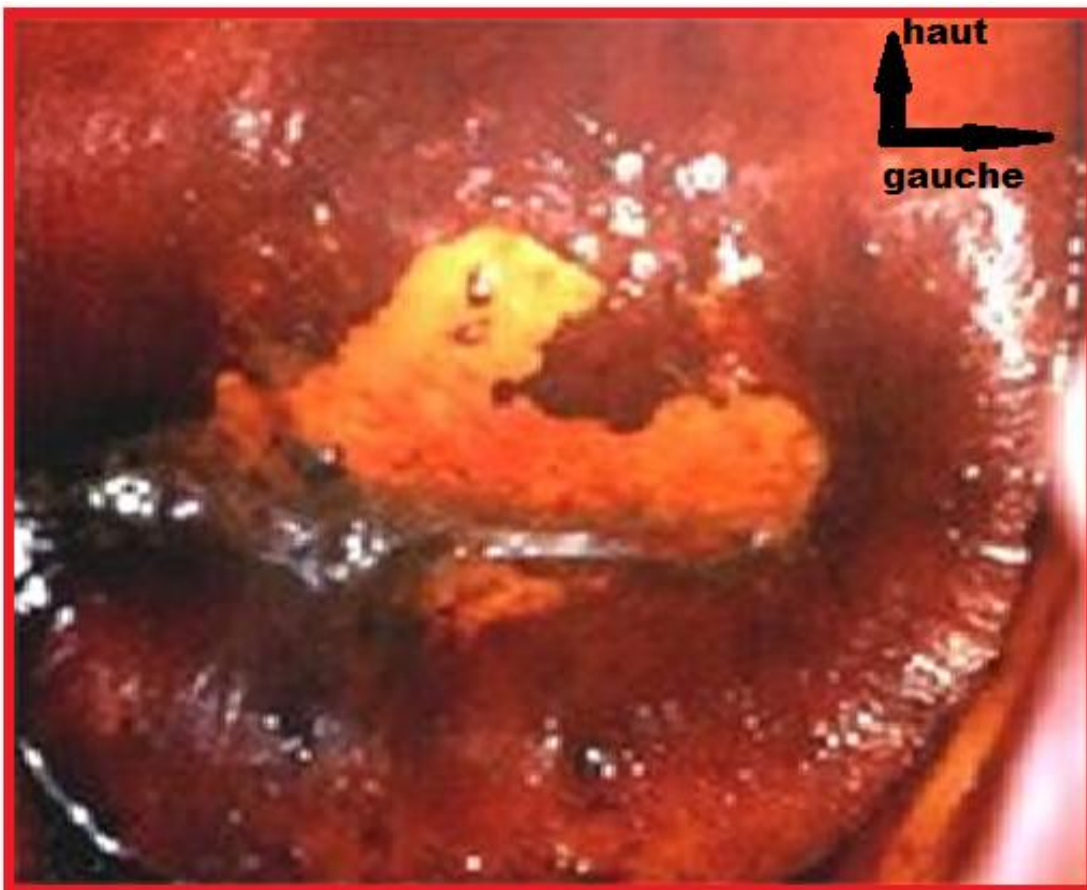


Figure 14 : Test de Schiller positif [87]

Le test est négatif (figure15) si l'épithélium pavimenteux devient brun et l'épithélium cylindrique ne change pas de couleur ou quand apparaissent des zones irrégulières d'absorption partielle de l'iode ou sans absorption de l'iode.



Figure 15 : Test de Schiller négatif [87]

§ Le frottis cervico-vaginal (FCV) [85]

Il consiste à observer entre lame et lamelle une série de trois prélèvements faits au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien et l'épithélium cylindrique, du cul-de-sac postérieur du vagin et de l'endocol. Il recherche des atypies cellulaires.

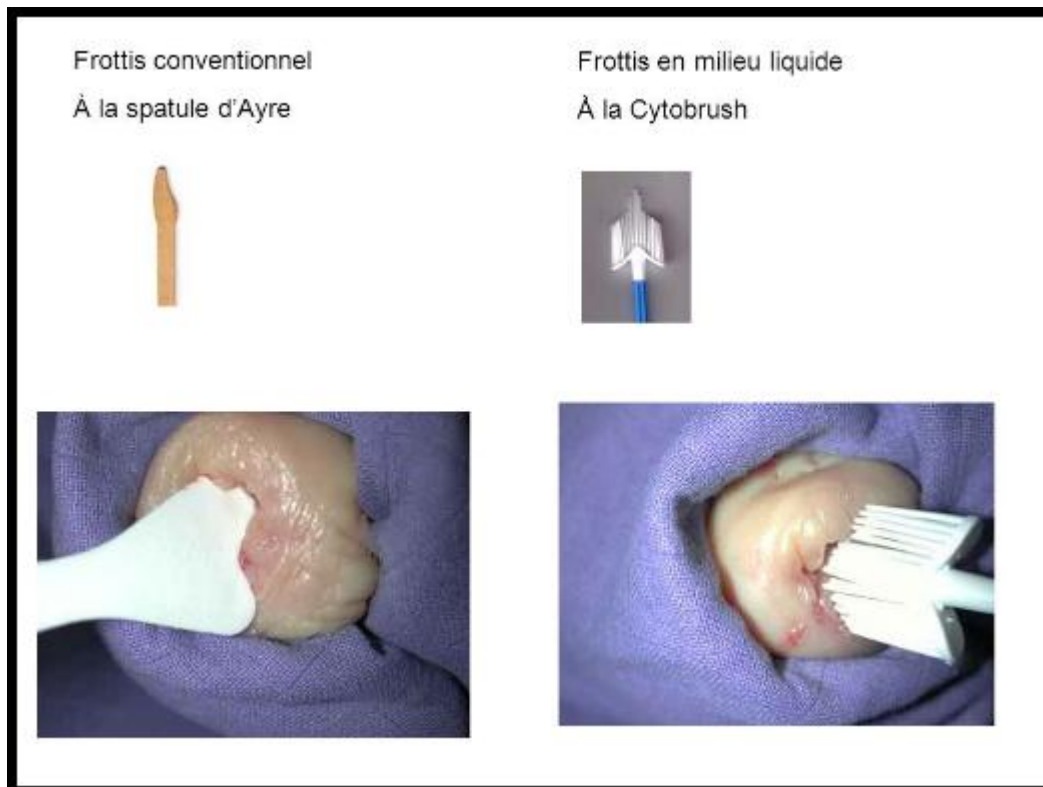


Figure 16: Matériel de prélèvement [151]

Encadré 2. SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

AGC	atypie des cellules glandulaires (<i>Atypical Glandular Cells</i>) ;
ASC	atypie des cellules malpighiennes (<i>Atypical Squamous Cells</i>) ;
ASC-US	atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>) ;
ASC-H	atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (<i>Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL</i>) ;
CIN 1	néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 1 (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>) ;
CIN 2 ou 3	néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>) ;
CIS	carcinome <i>in Situ</i> ;
HSIL	lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) ;
LSIL	lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (<i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) ;
NIL/M	absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité (<i>Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy</i>) ;
NOS	sans autre précision (<i>Not Otherwise Specified</i>).

* « Néoplasie » désigne ici, au strict sens étymologique du terme, toute formation d'un nouveau tissu, bénin ou malin.

Figure 17 : Système de BETHESDA 2001(abréviations) [149]

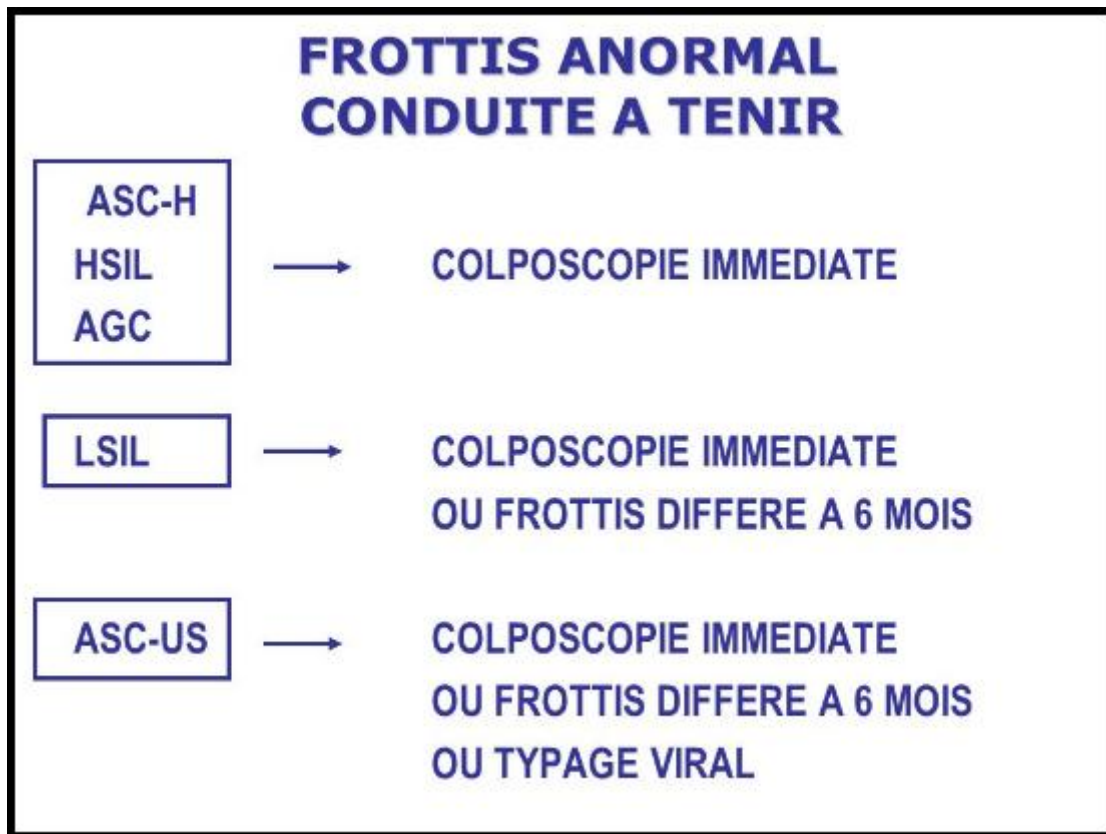


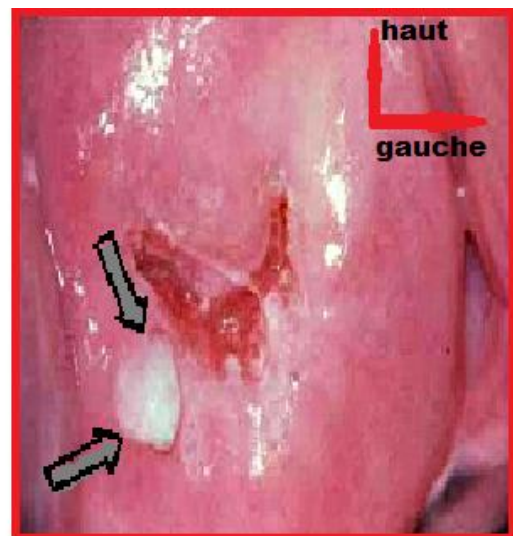
Figure 18 : Conduite à tenir après frottis anormal. [152]

§ Colposcopie [84, 85, 59,88]

C'est un examen à la loupe grossissante qui permet, après l'application d'acide acétique, de reconnaître des modifications de l'épithélium épidermoïde de surface et de diriger la biopsie sur la zone suspecte du col. Elle nécessite l'achat d'un colposcope et un personnel qualifié, formé et entraîné. Elle doit être réalisée de préférence en période pré-ovulatoire entre J10-J14 où le col béant permet de bien examiner l'endocol et la glaire. Etant un moyen diagnostique, elle permet de bien visualiser l'épithélium pavimenteux exocervical, la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol, la vascularisation et la structure du tissu conjonctif sous-jacent. A travers ces images, nous opposons un col apparemment sain et un col portant un condylome à la Colposcopie.



Col sain à la colposcopie



Condylome du col

Figure19 : Comparaison de deux cols à la colposcopie [76]

§ Polymérase Chain Réaction (PCR) [89]

La PCR permet de déceler l'ADN du HPV dans les cellules et d'en déterminer le type. En général, cette réaction n'est effectuée qu'après le diagnostic du laboratoire de cytologie et concerne surtout les patientes présentant des cellules atypiques de signification indéterminées [Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance (ASCUS) / Atypical Glandular Cell of Undetermined Significance (AGCUS)] persistantes à 6 mois et certaines patientes présentant des cytologies de bas grade (LSIL Low grade Squamous Intraepithelial Lesion).

II. Diagnostic différentiel [15,59]

Devant des condylomes ano-génitaux, il convient d'éliminer les pseudo condylomes rencontrés au cours de certaines affections générales (maladie de crohn, bilharziose urogénitale).

Le diagnostic différentiel des condylomes est généralement aisé devant un aspect clinique évocateur et parfois la notion de contamination retrouvée.

Certains cas rares sont cependant trompeurs et peuvent faire évoquer d'autres affections.

On discutera de :

- Papillomatose vestibulaire vulvaire physiologique
- Syphilis secondaire végétante :

Les syphilides génitales et périnéales sont en général multiples, papulo-érosives, souvent macérées, très contagieuses, indolentes et non prurigineuses. Elles sont associées à d'autres symptômes et signes généraux [15].

- Verrues séborrhéiques :

Ce sont des tumeurs bénignes épithéliales superficielles encore appelées verrues séniles, possibles à tout âge plus fréquentes après 50 ans. Il s'agit de petites

élevures jaune chamois à peine saillantes d'aspect onctueux au début qui se transforment plus tard en lésions plus exophytiques de couleur plus sombre, recouvertes d'un enduit squameux gras [90].

- Donovanose :

C'est une IST qui réalise une ulcération génitale ou périnéale granulomateuse irrégulière surélevée sur les berges [90].

- Maladie de Bowen :

Elle touche la femme plus âgée après la ménopause. Les lésions ont un aspect monomorphe. Ce sont des plaques épaisses, limitées et blanches qui prennent un aspect érythro-leucoplasique. Elles sont généralement localisées et évolueront dans 20 % à 30 % des cas vers un épithélioma épidermoïde [76].

- Carcinome spinocellulaire :

Le carcinome spinocellulaire est un cancer cutané qui se développe au dépend du kératinocyte. Il est d'apparition tardive après 60 ans et survient sur des lésions précancéreuses. Il s'agit d'une lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale. Il peut prendre parfois un caractère végétant ou bourgeonnant [15].

- Lichen plan :

Il s'agit de papules de couleur brunâtre ou violine recouvertes de petites stries blanchâtres en réseau prédominant à la face antérieure du poignet, avant-bras, coude, genou, région lombaire de façon symétrique [15].

La présence de condylomes plans posent le plus de problèmes diagnostiques, en effet le test à l'acide acétique à 5% n'est pas spécifique (même aspect de blanchiment que celui observé avec des cicatrices) imposant parfois le recours à l'histologie et éventuellement au typage viral.

III. Anatomie pathologie [59]

La cytologie peut mettre en évidence deux groupes de lésions:

- des lésions épidermoïdes intra-épithéliales de bas grade qui regroupent les condylomes et les CIN I avec koilocytose.
- des lésions épidermoïdes intra-épithéliales de haut grade regroupant les CIN II et III avec ou sans koilocytose.

Tableau IV : les différentes classifications des lésions épidermoïdes du col utérin et les correspondances [151]

OMS	Richart	Bethesda
Condylome sans dysplasie		bas grade
Dysplasie légère	CIN 1	bas grade
Dysplasie moyenne	CIN 2	haut grade
Dysplasie sévère	CIN 3	haut grade
Carcinome in situ	CIN 3	haut grade

La reconnaissance du condylome repose sur la découverte de koilocytes qui sont des cellules malpighiennes matures présentant une vacuolisation cytoplasmique paranucléaire et un noyau pléomorphe (volumineux, multiple ou pycnotique). Les figures 11 et 12 illustrent successivement un condylome et des koilocytes observés en histologie.

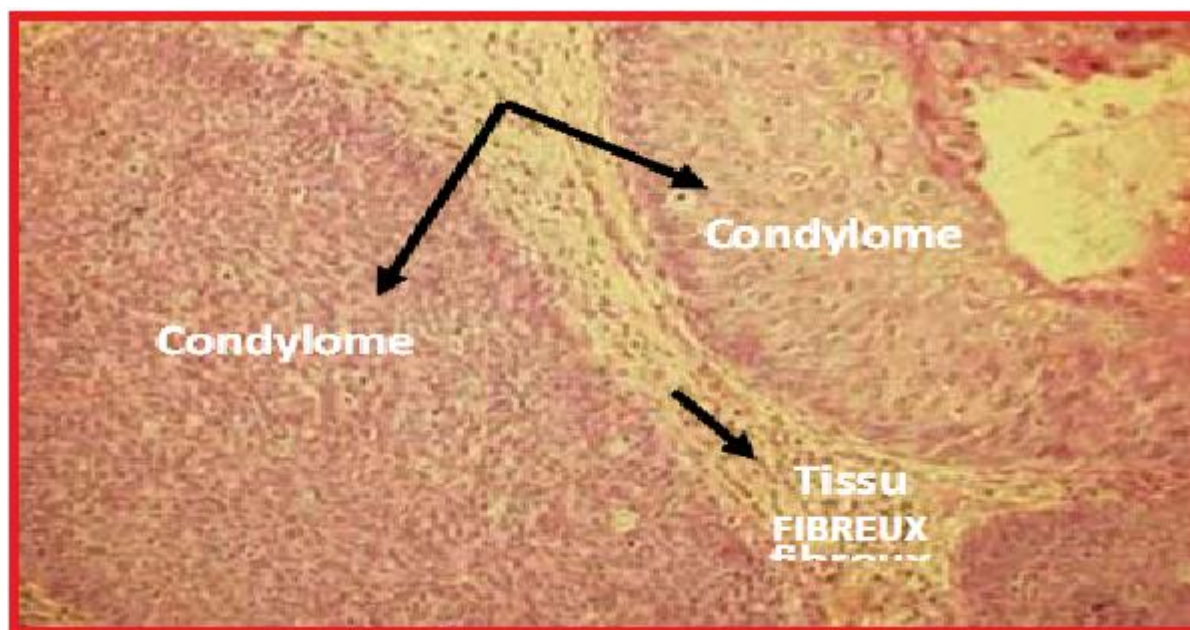


Figure 20 : Condylome en histologie [76]

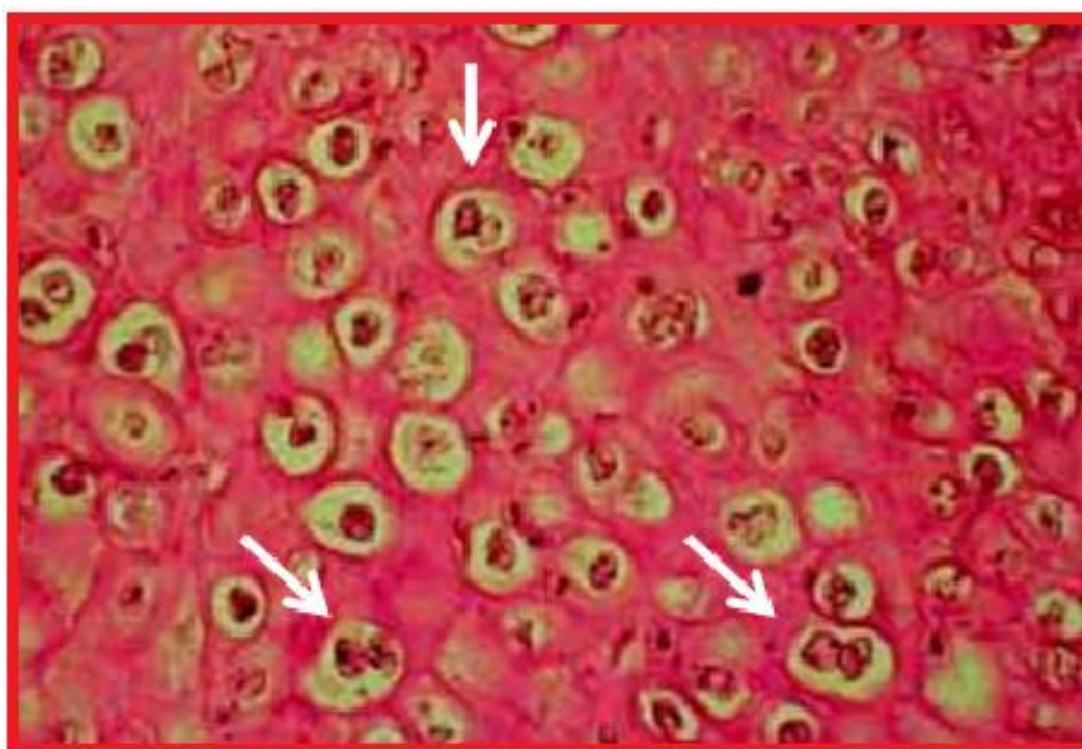


Figure 21 : Aspect histologique de koilocytes[56]

IV. Diagnostic virologique [59]

Le diagnostic virologique repose sur plusieurs techniques dont :

- La microscopie électronique

La figure 13 illustre des HPV en microscopie électronique.

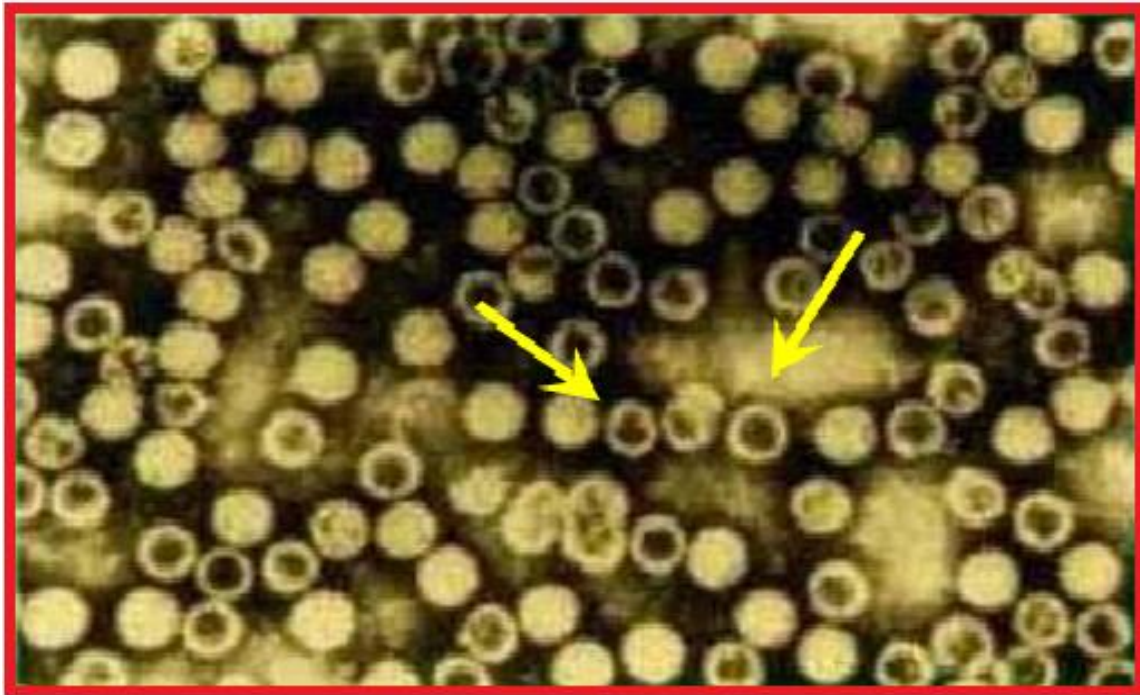


Figure 22 : HPV en microscopie électronique [76]

- L'immuno-peroxydase et anticorps monoclonaux
- Les sondes radio-actives et froides (southern-blot)
- La PCR

EVOLUTION

DES CONDYLOMES

La régression spontanée des condylomes est assez fréquente :

17 à 69 % voire 90% des cas en quelques semaines ou quelques mois [91,58] et cela grâce à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace [92]. La clairance virale s'effectue en moyenne en 8 mois avec une plus grande rapidité pour les femmes jeunes [33, 92,93]. Cependant, l'évolution fluctuante qui caractérise les infections génitales à HPV serait due à la grande fréquence des infections latentes ou infra-cliniques, susceptibles d'évoluer vers des condylomes patents, expliquant le taux élevé des récurrences observées à 6 mois quel que soit le traitement.

Dans 10% des cas, il peut y avoir apparition d'une dysplasie ou néoplasie intra-épithéliale. Condylome et dysplasie sont associés dans 60 à 90% des cas et cette association augmente avec l'âge [91].

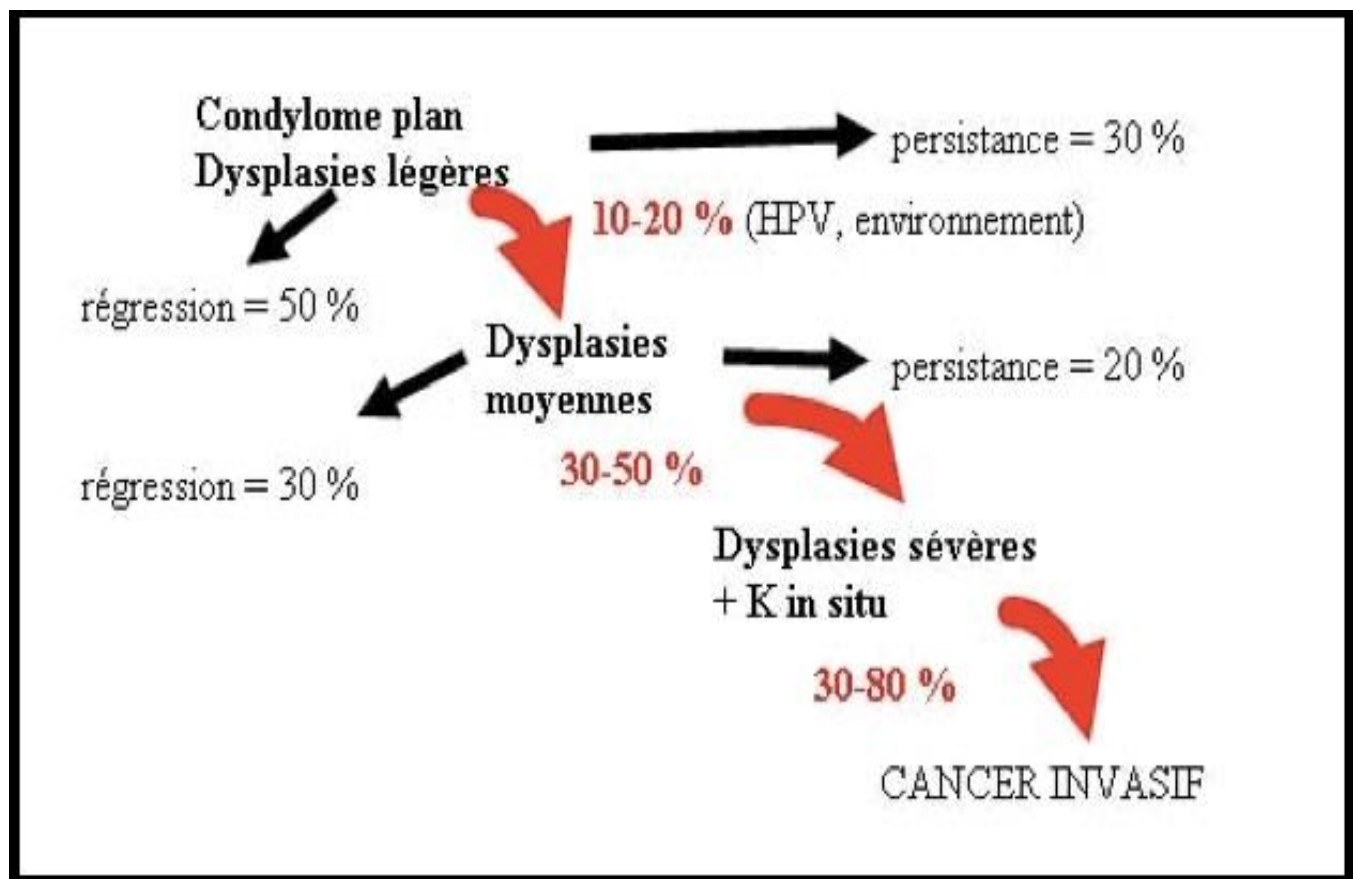


Figure 23: les dysplasies cervicales et leurs risques évolutifs [151].

ASSOCIATION GROSSESSE ET CONDYLOMES GENITAUX

Les condylomes acuminés ont une tendance à la prolifération au cours de la grossesse. Par contre, l'évolution des lésions infra-cliniques isolées ou associées à une CIN ne paraît pas modifiée.

Nous pouvons l'expliquer par deux raisons :

- la grossesse, par l'inondation hormonale, induit un ectropion souvent important avec extériorisation de la jonction et un état inflammatoire.
- un certain degré d'immunodépression, secondaire à l'inhibition de l'immunité cellulaire sous l'action de la progestérone.

Ces deux éléments rendent le col vulnérable à l'action des virus à HPV.

On observe donc :

- une augmentation des lésions virales pendant la grossesse, puisqu'on passe d'une incidence de 21 % au premier trimestre à une incidence de 41 % au troisième trimestre (contre une incidence de 17 % dans le post-partum [96]).
- une augmentation des récurrences virales.

Il existe au moment de l'accouchement une possibilité de transmission des HPV de la mère au nouveau-né. Toutefois, le risque de développement de lésions cliniques de type papillomatose laryngée de l'enfant est faible. Ce risque justifie un traitement des condylomes acuminés chez la femme enceinte mais ne constitue pas une indication pour une césarienne prophylactique systématique [94].

Gay et al. [7] annoncent dans leur étude que ces lésions pendant la grossesse posent plusieurs problèmes à l'obstétricien notamment :

- § Leur prolifération au cours de la grossesse pouvant entraîner une obstruction de la filière génitale nécessitant un accouchement par césarienne.
- § Leur multifocalité et leur extension liées à l'immunodépression et à l'hypervascularisation gravidiques peuvent engendrer des surinfections, ulcérations locales, hémorragies, douleurs au cours de la grossesse, une

rupture prématurée des membranes, une chorioamniotite et une infection fœtale pendant le travail, des dilacérations périnéales exposant à des déchirures graves lors de l'accouchement par voie basse.

Avec la restauration des défenses immunitaires après l'accouchement, ils régressent parfois spontanément et disparaissent dans les suites de couches [7, 94, 75].

1. Particularités de l'infection génitale à HPV chez la femme enceinte

Les particularités de l'infection génitale à HPV chez la femme enceinte dépendent essentiellement des différents types de lésions observées. Il existe deux formes de lésions : les lésions patentes qui sont les condylomes acuminés, les lésions infra-cliniques ou latentes qui ne sont diagnostiquées qu'avec l'IVA, l'IVL, le FCV et la colposcopie.

a. Condylomes acuminés

La fréquence des condylomes acuminés chez la femme enceinte est mal connue. La prévalence est évaluée entre 0,5 à 3 %. Les manifestations condylomateuses florides siègent de préférence sur le revêtement cutané ano-génital et sur la muqueuse vulvaire ou vaginale. Les condylomes peuvent apparaître pour la première fois au cours de la grossesse ou se développer à partir de lésions préexistantes. Ils présentent une tendance à l'extension et leur prolifération [90], favorisée par la diminution de l'immunité cellulaire et l'augmentation de la vascularisation, est parfois considérable avec des risques de surinfection et d'hémorragies. Exceptionnellement les lésions, en envahissant le vagin et en recouvrant la vulve et le périnée, peuvent provoquer des troubles fonctionnels et constituer un obstacle mécanique empêchant l'accouchement par voie vaginale. Les condylomes acuminés de la femme enceinte se caractérisent généralement par leur

tendance à l'extension et leur résistance aux traitements.

Après l'accouchement, avec la restauration des défenses immunitaires, ils régressent parfois spontanément et disparaissent dans les suites de couches. Toutefois, l'infection à HPV peut persister sous une forme infra-clinique et évoluer dans certains cas vers une CIN.

b. Lésions infra-cliniques ou latentes

Les modifications condylomateuses des frottis cervico-vaginaux au cours de la grossesse existent chez 1 à 3% des femmes dépistées. Au cours de la grossesse, la fréquence diversement appréciée paraît plus élevée. Elle varie selon les auteurs de 1,3 à 8 %, mais s'élèverait jusqu'à 30 % pour certains [94]. Cette notion n'est pas confirmée par les récentes études d'amplification génique. Les lésions d'aspect varié, souvent multiples, plurifocales et multicentriques peuvent intéresser tout à la fois un ou plusieurs sites du tractus ano-génital. Mais l'atteinte du vagin et de la vulve est fréquemment associée.

La prévalence des formes latentes semble supérieure dans certaines populations de femmes exposées. Certains auteurs ont indiqué que la prévalence de l'infection à HPV chez la femme enceinte était de 28 %, comparée aux 12 % dans la population générale. De récentes études utilisant des méthodes d'amplification génique pour la détection des HPV ne montrent pas de différence significative entre les deux populations.

Il semble aujourd'hui démontré que l'histoire naturelle des CIN est comparable à celle qui se voit dans la population générale. Les taux de régression spontanée ne sont pas plus élevés après l'accouchement. L'augmentation de la taille et du nombre des vaisseaux induit une hyperhémie et un œdème du stroma. Les modifications déciduales observées sur le col sont classiques et restent le plus souvent limitées .

Les modifications colposcopiques au cours de la grossesse sont variables.

L'éversion de la muqueuse endocervicale facilite la visualisation de la jonction squamo-cylindrique. Un certain nombre de modifications bénignes peuvent faussement évoquer des lésions sévères. L'ectopie cylindrique est le plus souvent marquée par une hyperplasie papillaire dense, la vascularisation et l'ouverture des glandes sont habituelles, la réaction à l'acide acétique de l'épithélium métaplasique immature est marquée. L'augmentation de la vascularisation induit de faux aspects d'anomalies vasculaires péjoratives avec une mosaïque et une ponctuation parfois denses.

Les aspects colposcopiques des CIN et des infections à papillomavirus sont similaires à ceux observés dans la population générale. L'intensité de la réaction acidophile et l'importance des anomalies vasculaires peuvent faussement inquiéter. Les aspects colposcopiques de la métaplasie malpighienne immature peuvent être difficiles à distinguer de ceux d'une CIN. Plusieurs études ont démontré que la colposcopie et la biopsie dirigée au cours de la grossesse, en particulier après un frottis anormal, sont une méthode efficace pour évaluer le col utérin. Les résultats de toutes ces études sont concordantes pour dire qu'en l'absence d'invasion, le traitement des dysplasies avancées doit rester conservateur.

Toutefois, des discordances entre les résultats de frottis et ceux de l'histologie sont assez fréquentes.

Certaines études montrent que la concordance entre frottis et histologie au cours de la grossesse n'est que de 52 %. Le risque de complications hémorragiques après une biopsie au cours de la grossesse est faible. Il est évalué de 0,6 à 5 %. En l'absence de micro-invasion, il est admis que les lésions cervicales découvertes au cours de la grossesse doivent faire l'objet d'un suivi cytologique et colposcopique et être pris en charge après l'accouchement.

2. Conséquences fœtales de l'infection à HPV maternelle

L'existence d'une infection génitale à HPV chez une femme enceinte implique une possibilité de transmission du virus au fœtus ou au nouveau-né. On admet que les particules virales infectantes contaminent les cellules basales de l'épithélium de l'hôte par contact direct. La contamination par les HPV dépend de la quantité de virus infectant et semble favorisée en cas d'infection productive. Le risque paraît donc plus important dans les lésions condylomateuses acuminées et florides et serait plus important chez la primipare jeune. Toutefois, dans plus de la moitié des cas de papillomatose respiratoire et oro-pharyngée on ne retrouve pas la notion de lésions condylomateuses maternelles florides. Ce qui fait envisager un mécanisme de transmission des HPV à partir de lésions infra-cliniques ou latentes. Dans tous les cas, le risque de survenue de lésions cliniques chez l'enfant est considérablement inférieur à l'incidence de l'infection à HPV maternelle.

La transmission au fœtus peut se faire par voie intra-utérine ou au cours de l'accouchement lors du passage à travers la filière génitale. La transmission post-natale est également possible.

a. Mode de transmission des HPV mère-enfant

✓ Transmission intra-utérine

Ce mécanisme semble peu fréquent. Il existe toutefois quelques observations de condylomes acuminés péri-anaux congénitaux, de papillomatose laryngée existant apparemment dès leur naissance et de papillomatose respiratoire apparue chez des enfants nés par césarienne avant la rupture des membranes.

L'ADN des papillomavirus a également été détecté dans les muqueuses conjonctives des nouveau-nés, dans le liquide amniotique prélevé lors de la rupture des membranes, dans le prépuce de nouveau-nés soumis à une circoncision de routine au cours des trois premiers jours de la vie. Une infection hématogène transplacentaire paraît peu probable, car les HPV ont un développement local muqueux ou cutané et ne semblent pas être disséminés par voie sanguine. Une infection ascendante à travers les membranes amniotiques intactes paraît peu vraisemblable.

✓ Transmission au cours de l'accouchement

L'infection à HPV du nouveau-né semble favorisée par la rupture prématurée des membranes et un travail prolongé. Mais le mode de transmission le plus communément admis résulte du contact du fœtus avec une filière génitale maternelle infectée par les HPV. Cette hypothèse ancienne repose sur la constatation de l'association d'une condylomatose génitale maternelle au cours de la grossesse ou de l'accouchement et la survenue de papillomatoses respiratoires chez l'enfant. La preuve de l'origine virale des papillomatoses respiratoires a été rapportée par l'identification de l'ADN des HPV 6 et 11 dans ces lésions. Par ailleurs la présence d'ADN des HPV a été démontrée chez 31% des nouveau-nés dans le produit d'aspiration naso-pharyngée effectuée à la naissance.

▼ Transmission post-natale

Une contamination du nourrisson ou du jeune enfant suivie du développement d'une papillomatose respiratoire par une personne ou par un objet infecté ne peut pas être exclue. Elle est également possible en cas de condylomes ano-génitaux, qui doit faire envisager dans ce cas l'éventualité d'abus sexuels, sans pour autant que cela soit parfaitement démontré [95].

3. Infections fœtales et néo-natales

L'épithélium respiratoire constitue un site d'infection privilégié des HPV chez le fœtus ou le nouveau-né. Mais des localisations ano-génitales et conjonctivales sont possibles. Dans tous les cas, l'infection à HPV peut se manifester par des lésions florides, ou évoluer sous des formes inapparentes ou latentes.

a. Formes Florides chez l'enfant

▼ Papillomatose respiratoire récidivante

La papillomatose respiratoire récidivante, ou papillomatose laryngée juvénile, est une infection grave mais rare estimée à 1/1500 enfants nés de femmes porteuses de lésions à HPV [7]. Le plus souvent localisée au niveau du larynx, elle peut s'étendre de la cavité buccale ou du naso-pharynx à la trachée ou aux bronches, pour réaliser une forme diffuse laryngo-trachéo-bronchique d'une gravité extrême. Cette affection apparaît le plus souvent avant 5 ans. Elle est parfois asymptomatique mais provoque habituellement des troubles fonctionnels avec modifications du cri ou de la voix, une toux et une dyspnée pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire. L'évolution, entrecoupée de phases de rémission, se fait généralement vers une extension des lésions. Les récives après traitement sont fréquentes. Des régressions sont possibles notamment à la puberté. La preuve de l'origine virale a été établie avec l'identification de l'ADN des HPV 6 et 11.

La papillomatose respiratoire est rare chez l'enfant, tout comme chez l'adulte. L'infection est probablement acquise par inhalation des HPV au cours de l'accouchement lors du passage du fœtus à travers la filière génitale maternelle infectée, comme en témoigne la rareté des papillomatoses respiratoires chez les enfants nés par césarienne. Le risque de survenue de la maladie est diversement apprécié et varie de 1 à 8 sur 1500 enfants. La figure 14 illustre la papillomatose laryngée juvénile.

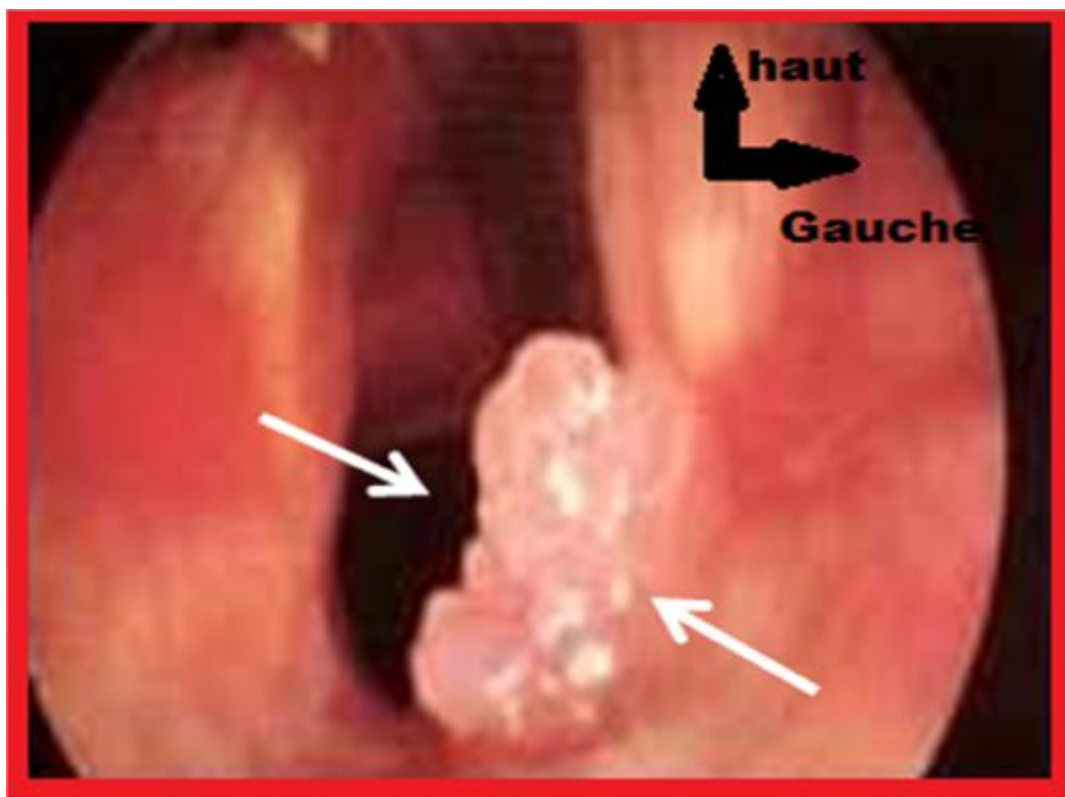


Figure 24 : Papillomes de l'étage glottique 81

▼ Condylomes ano-génitaux

Des observations indiquent que les condylomes acuminés ano-génitaux congénitaux apparus dans la première enfance, ils sont en particulier chez des enfants nés de mère présentant des lésions condylomateuses. Toutefois, ces cas peuvent aussi évoquer une contamination post-natale et parfois des abus sexuels.



Figure 25: Condylomes congénitaux localisés sur le prépuce [81]

b. Formes infra-cliniques ou latentes

La présence de l'HPV n'est pas suffisante pour provoquer la prolifération de papillomes chez l'enfant. En cas de transmission virale, une infection à HPV ne se développe pas toujours et certaines infections peuvent rester latentes, tant au niveau de l'épithélium respiratoire qu'au niveau de l'épithélium ano-génital.

TRAITEMENT

I. Principes [90]

Les condylomes représentent une affection multifocale. La présence latente du virus sur près de 2 cm de la zone péri-lésionnelle ou même à distance [23] fait qu'un traitement limité aboutit souvent à la récurrence ou à l'extension des lésions. Le traitement impose l'examen des deux partenaires et l'inventaire pré-thérapeutique soigneux de toutes les lésions qui consiste à :

- la recherche et au traitement éventuel d'autres IST (syphilis, VIH,...)
- la réalisation d'un bilan d'extension avec examen systématique des muqueuses à la loupe après application locale d'acide acétique à 5% pour le dépistage des lésions infra-cliniques avec les moyens suivants :
 - o l'examen gynécologique complet avec colposcopie et frottis avec examen histologique
 - o l'anuscopie en cas de lésions péri-anales
 - o l'urétroscopie en cas de lésions péri-méatiques, pratiquée après traitement des lésions visibles pour éviter une dissémination rétrograde
 - o l'examen du périnée et des téguments.

L'abstinence ou le rapport protégé s'impose pendant la durée du traitement.

II. Buts :

Les buts du traitement sont d'une part la destruction des lésions macroscopiques, d'autre part d'éviter la contamination du ou des partenaires sexuels.

Le choix des moyens se fait en fonction des lésions, de leur siège, de leur diffusion et du terrain.

Un traitement d'entretien peut être envisagé lorsqu'il s'agit de lésions anciennes ou rebelles.

III. Moyens thérapeutiques [17]

Les différents traitements visent à détruire les lésions visibles cliniquement. En aucun cas ils ne traitent l'infection virale. Les difficultés thérapeutiques résident surtout dans la propension majeure qu'ont les lésions à récidiver quelque soit le traitement utilisé. En l'absence de thérapeutique antivirale spécifique efficace, aucun traitement médical n'est proposé pour éradiquer le virus chez les porteurs sains.

Le taux de guérison des condylomes après traitement pour chaque méthode, est exprimé d'une part, en taux de persistance des lésions traitées et, d'autre part, en taux de récurrence : taux de récurrence. Aucun de ces traitements n'est efficace à 100 % et ne présente un taux de récurrence de 0 % [97].

Parmi les méthodes disponibles, il faut distinguer :

Ø Traitements chimiques

§ Podophylline et dérivés :

Au début des années quarante, l'introduction de la podophylline dans le traitement des condylomes a ouvert une voie thérapeutique nouvelle. La podophylline est un produit à action antimitotique et cytotoxique. Elle agit en bloquant les mitoses en métaphase, et par son action directe sur la microcirculation, crée un vasospasme des petits vaisseaux et une nécrose. Elle est utilisée dans le traitement des condylomes acuminés génitaux externes. La préparation est appliquée en petites quantités sur la lésion à l'aide d'un coton tige par le médecin lui-même à son cabinet, en veillant à ne pas déborder en peau saine (bien qu'un léger débord puisse traiter les lésions infra-cliniques). Au bout de quatre heures, on peut être amené à laver la zone traitée. Le traitement est appliqué plusieurs fois par semaine, pendant trois à quatre semaines, jusqu'à régression clinique des lésions. Les taux de guérison varient considérablement selon les études. Ils sont évalués de 20 à 70% et les récurrences peuvent avoisiner 50% [98]. La toxicité générale de la podophylline résulte de

l'application de grande quantité du produit sur de larges surfaces des muqueuses: nausées, vomissements, troubles neurologiques, polypnée, insuffisances respiratoire et rénale, atteinte médullaire et coma. La toxicité locale n'est pas négligeable: érythème, œdème, inflammation, réaction caustique, sensation de brûlure. La podophylline est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

La podophyllotoxine à 0,5 % (Condyline®, Wartec®) a été commercialisée en France il y a quelques années. C'est le composé le plus actif de la podophylline. Elle est obtenue par extraction à l'aide de solvants organiques et isolée par chromatographie. La podophyllotoxine a une action antimitotique et cytolytique marquée conduisant à une nécrose des condylomes acuminés. Elle est utilisée dans le traitement des condylomes acuminés externes de surface inférieure à 4 cm², en excluant les localisations vaginales, endocanaliaires et péri-anales et en alternative aux autres thérapeutiques (cryothérapie, méthodes chirurgicales...). Après plus de deux ou trois récurrences ou la non disparition des lésions après cinq semaines de traitement par la podophyllotoxine, il y a lieu d'abandonner ce traitement. L'auto-application par le malade est possible et ne nécessite pas de rinçage. La podophyllotoxine est appliquée matin et soir pendant trois jours consécutifs. Le traitement peut être répété chaque semaine pendant un maximum de cinq semaines. Les études menées de façon comparative entre la podophyllotoxine et un placebo montrent des taux de rémissions complètes allant de 37 à 91%, et un taux de rechutes variable, allant de 13 à 100% [99]. Les taux de rémissions complètes ne semblent pas très supérieurs à ceux obtenus avec la podophylline, mais l'efficacité est plus constante du fait de la stabilité du produit. Contrairement à la podophylline, il n'y pas d'effet systémique avec la podophyllotoxine. L'application du produit donne lieu à des effets secondaires locaux, indiquant principalement un effet thérapeutique maximal, habituellement le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour du traitement, lorsque la nécrose

du condylome débute. Ces effets indésirables sont en règle générale peu sévères et consistent en des rougeurs accompagnées de légères douleurs et/ou une ulcération superficielle de l'épithélium de la zone traitée. L'application de la solution peut en conséquence être douloureuse. Plus récemment, de nouvelles présentations de podophyllotoxine ont été proposées. Il s'agit de crèmes ou de gels dosés à 0,5%. Leur intérêt réside dans leur facilité d'emploi. Les résultats obtenus sont comparables à ceux de la solution, avec des taux de rémission complète de l'ordre de 40%. La tolérance est bonne.

§ Acide trichloracétique

Son utilisation est peu documentée dans la littérature. Aucune spécialité n'est pour le moment commercialisée. Seule une préparation magistrale peut être réalisée à partir de la matière première. L'acide trichloracétique est un agent kératolytique qui s'utilise dilué à 50 ou 80% dans du sérum physiologique. Son application entraîne une destruction de l'épithélium par dénaturation des protéines cellulaires. Il s'agit d'un traitement intéressant des lésions peu nombreuses, de petite taille et siégeant sur le versant muqueux des régions vulvaires et préputiales. Il est appliqué sur les lésions ano-génitales à l'aide d'un coton tige. Une application de 10 secondes est suffisante pour produire un halo blanc. Il n'est pas nécessaire de rincer les zones traitées. L'application doit être répétée deux à trois fois par semaine pendant trois semaines. Les taux de guérison sont sensiblement identiques à ceux de la podophylline [99]. Les auteurs enregistrent un taux de rémissions complètes de 80% environ mais un taux de rechute de 40%. Le produit n'est pas absorbé par voie générale et la toxicité est pratiquement nulle. Les effets secondaires sont rares (inflammation, œdème). Si l'application est précise, l'acide trichloracétique est hautement caustique mais la sensation de brûlure n'excède pas 30 secondes. Ce produit, facile d'emploi n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse.

§ Fluorouracile

Le 5-fluorouracile (5-FU) (Efudix®) est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites qui agit essentiellement sur les tissus à croissance rapide. Il est surtout utilisé pour le traitement des lésions vulvaires, la prévention des récurrences et ne garde que des indications très limitées au cours des lésions péri-anales. Le produit est introduit dans le vagin à l'aide d'une seringue de 5 ml, ou d'une seringue à insuline pour l'urètre. Pour obtenir un effet clinique, la dose totale à utiliser est d'environ 20 à 30 grammes. Cette dose peut être administrée le soir pendant cinq jours ou 2 grammes par jour tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement. Un coton est appliqué à l'orifice vulvaire pour éviter l'écoulement du produit. Le 5-FU topique étant responsable d'effets secondaires importants (brûlures, dysurie, effets caustiques), il n'est plus guère utilisé en traitement curatif. Le 5-FU en application locale est contre-indiqué pendant la grossesse [98,100].

Ø Traitements antiviraux

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de traitement antiviral efficace sur les HPV. Même si certains médicaments comme le cidofovir (Vistide®) ont un effet anti-HPV, ils ne sont disponibles que par voie systémique et présentent une toxicité rénale en particulier très importante [23].

Ø Traitements immunomodulateurs

En l'absence de traitement antiviral spécifique efficace contre les HPV et compte tenu des évolutions régressives spontanées possibles des lésions, une approche immunomodulatrice a été envisagée depuis de nombreuses années.

Celle-ci vise à stimuler l'immunité générale ou locale de façon non spécifique. Si les résultats obtenus avec l'interféron sont très décevants, la mise au point plus récente d'un immunomodulateur typique génère des espoirs plus sérieux dans le traitement des lésions génitales aux HPV.

§ Interféron

L'efficacité de l'interféron (INF) est assez comparable aux autres traitements, que ce soit par voie systémique ou intra-lésionnelle (douloureux). Les taux de récurrence sont inférieurs à ceux décrits avec les méthodes physiques et chimiques. Cependant, ce type d'immunothérapie n'est actuellement pas justifié dans l'arsenal thérapeutique des lésions dues aux HPV en raison de son coût et de ses effets systémiques (syndromes pseudo-grippaux et cytopénies).

L'interféron est donc réservé à des situations très particulières comme l'épidermodysplasie verruciforme ou les papillomatoses orales [101].

§ Imiquimod

L'efficacité insuffisante des méthodes cytotoxiques et destructrices et surtout le fort taux de récurrence observé a fait envisager des stratégies thérapeutiques immunomodulatrices topiques. L'imiquimod (Aldara®), est capable d'induire in-vitro localement la synthèse d'INF α (interféron alpha), de TNF (Tumor Necrosis Factor) qui sont des facteurs de nécrose des tumeurs et d'autres cytokines par les monocytes et macrophages. Sur des cultures kératinocytaires, l'imiquimod induit la production d'INF α d'interleukine(IL) 2, 6 et 8. Il en résulte un effet immunostimulant, antiviral et anti-tumoral. Il est indiqué dans le traitement local des verrues génitales et péri-anales externes de l'adulte [102]. Ce médicament a démontré son efficacité dans de nombreuses études. La principale d'entre elles a montré une éradication des condylomes acuminés chez 77% des femmes traitées [103]. Les modalités d'application du produit sont très codifiées: une application trois fois par semaine d'une petite quantité de crème d'imiquimod à 5% le soir au coucher, suivie d'un rinçage, au bout de 6 à 8 heures avec de l'eau et un savon doux. Il entraîne un taux de guérison complète (défini par le temps mis pour la disparition complète des lésions visibles) de 56%. Le délai moyen de guérison complète est de 8 semaines pour les

femmes, 12 semaines pour les hommes [104]. Parmi les effets indésirables rapportés, il faut noter des réactions cutanées locales fréquentes (érythème, érosion, excoriation, desquamation et œdème). On observe plus rarement des indurations, ulcérations, croûtes, vésicules et des réactions cutanées à distance (érythème essentiellement) [105, 106].

Dans le cadre d'études chez l'animal, aucun effet tératogène ou toxique sur le fœtus n'a été constaté. Parmi le nombre limité de cas signalés, aucun effet indésirable pour le fœtus n'a été constaté. Bien que l'imiquimod ne se soit pas avéré nocif pour le fœtus dans le cadre d'études menées chez l'animal, et compte tenu du caractère limité des renseignements disponibles, l'imiquimod ne devrait être prescrit qu'avec précaution pendant la grossesse [107].

Ø Traitements physiques et chirurgicaux

§ La chirurgie

La chirurgie conventionnelle fut l'un des premiers traitements utilisés pour la prise en charge des condylomes génitaux. Elle est tombée en désuétude à la faveur des nouvelles méthodes chirurgicales telle que l'électrocoagulation. Elle peut être effectuée au bistouri, aux ciseaux ou à la curette.

§ Cryothérapie

Cette méthode agit par cristallisation de l'eau intracellulaire, aboutissant à la mort de la cellule. La cryothérapie est un traitement de choix, considéré par beaucoup comme le traitement de première intention des lésions externes de petite taille. La méthode consiste à appliquer de l'azote liquide à l'aide d'un coton tige jusqu'au blanchiment des lésions et de la partie adjacente sur 1 à 5 mm, ce qui implique un temps d'application différent, en fonction de l'épaisseur de la lésion (20 à 30 secondes). Un rythme d'une séance par semaine pendant quatre semaines est suffisant pour juger de l'efficacité du traitement. Si les lésions persistent, il est

souhaitable d'envisager un traitement plus destructeur par électrocoagulation ou par laser CO₂. Les taux de guérison sont de 75% environ avec un taux de récurrences de 40% (soit légèrement supérieur à celui de la podophylline) [100]. Ce traitement est possible chez la femme enceinte. Les effets secondaires sont beaucoup moins fréquents qu'avec la podophylline ou le 5-FU. Les effets observés inhérents à toutes les méthodes destructrices sont des douleurs et des ulcérations. L'application préalable d'une crème anesthésiante permet de pratiquer le traitement des lésions nombreuses avec moins de douleur.

§ Électrocoagulation ou cautérisation

Elle permet la destruction des condylomes par un réchauffement des tissus obtenu grâce à un courant électrique chirurgical spécial. Elle est de moins en moins utilisée depuis l'apparition du laser. L'électrocoagulation et l'électro-dissection sont effectuées sous anesthésie locale ou générale en cas de lésions profondes des organes génitaux externes. L'électrocoagulation est surtout utilisée en traitement de deuxième intention, pour les condylomes acuminés de petite taille [108]. Sur le col, l'électrocoagulation peut être effectuée sous colposcopie pour des lésions entièrement exocervicales. Le canal endocervical ne doit pas être coagulé sous peine d'entraîner des risques de sténose et d'hypofertilité. Les principaux inconvénients de cette méthode sont des séquelles post-opératoires (sténose cervicale ou production réduite du mucus endocervical) et des cicatrices importantes. Le taux de guérison est de 95%, le taux de récurrences dans les 12 mois est de 30 %.

§ Vaporisation au Laser CO2

Ce traitement est considéré actuellement comme la méthode de destruction la plus adaptée des lésions condylomateuses génitales. La vaporisation laser est une méthode particulièrement simple, applicable dans de nombreux cas. Elle génère toutefois des vapeurs contenant de l'ADN viral et nécessite l'utilisation conjointe d'un système d'aspiration adapté. Le laser CO2 émet une intense lumière absorbée en particulier par l'eau ; 70 à 90% des tissus étant constitués d'eau, ils absorbent très bien cette lumière. Le laser CO2 possède donc un bon effet de destruction cellulaire. L'effet biologique le plus important est l'effet thermique. Dirigé sur un tissu, le rayon laser va être absorbé par les molécules d'eau et converti en chaleur : les cellules sont portées à ébullition et le tissu exposé est « vaporisé » [108]. L'intervention est peu ou non sanglante, les vaisseaux d'un diamètre inférieur à 0,5 mm sont coagulés. Cet effet hémostatique permet de bien visualiser les lésions résiduelles durant la vaporisation. La vaporisation laser se fait sous anesthésie locale, sous contrôle colposcopique pour évaluer l'extension du tissu infecté et la profondeur de la destruction. Cette technique permet la destruction de tissus de 7 à 8 mm de profondeur. Le laser constitue le traitement de référence des lésions cervicales [23]. La vaporisation cervicale au laser CO2 peut se faire en consultation. Une anesthésie locale peut s'imposer. La vaporisation vulvaire demande une anesthésie péridurale ou générale. Une anesthésie à base de xylocaïne est cependant réalisable. La vaporisation des condylomes urétraux est effectuée sous vision colposcopique et sous anesthésie locale après pose d'un écarteur méatique. La lésion cervicale est révélée par l'application d'acide acétique à 3% après identification colposcopique. Puis, elle est délimitée à l'aide du rayon laser focalisé et vaporisée à une puissance de 20 à 40 watts. La profondeur de destruction nécessaire est de 5 mm. En fin de traitement, il existe un cratère d'environ 6 à 8 mm de profondeur. La cicatrisation se

fait en 6 semaines. Des pertes brunâtres plus ou moins importantes peuvent apparaître dans les jours qui suivent le traitement. Elles disparaissent après la cicatrisation. La lésion vulvaire est révélée par l'acide acétique à 5% après identification vulvoscopique, la surface de la lésion est vaporisée au laser, sur une profondeur d'environ 2 à 3 mm mais également en périphérie sur une largeur de 3 à 5 mm. Le rayon laser utilisé est défocalisé à une puissance de 35 à 40 watts afin d'obtenir une profondeur uniforme de 2 à 3 mm. Dans les 12 heures qui suivent la vaporisation, une induration, une exsudation et un œdème de la région traitée peuvent apparaître. L'épithélium vulvaire reprend un aspect normal au bout de 6 semaines environ.

La prescription d'anti-inflammatoires pendant la première semaine et de produits cicatrisants pendant la deuxième semaine peut être nécessaire. La prescription systématique d'antibiotiques n'est pas recommandée. En cas de prurit vulvaire persistant 2 à 3 semaines après laser, il est conseillé de prescrire un traitement local à base de corticostéroïdes. Après traitement laser des lésions cervico- vaginales, des ovules anti-inflammatoires et, parfois, à contenu œstrogénique sont prescrits pendant les 15 premiers jours.

En ce qui concerne les lésions urétrales, l'intervention laser s'effectue sous vision colposcopique et sous anesthésie locale. Un écarteur urétral est posé et les condylomes de la fossette naviculaire sont vaporisés au laser CO2.

Les résultats d'une séance unique ne sont curatifs que dans 35% des cas environ, alors que deux séances de laser aboutissent à plus de 60% de guérison. Le taux de récurrences est d'environ 30 % pour les lésions génitales externes et d'environ 10 % pour les lésions cervicales [109].

IV. Stratégies thérapeutiques des condylomes ano-génitaux

Le traitement des lésions génitales externes dues aux HPV n'est pas parfaitement codifié, ce qui explique le grand nombre de méthodes employées. La méthode utilisée dépend non seulement du type de localisation (muqueuse ou cutanée), du type de lésion mais aussi de l'expérience du clinicien, des souhaits et de la disponibilité du patient. Les traitements sont choisis sur un certain nombre de critères parmi lesquels il faut souligner la prise en compte du coût thérapeutique et des effets secondaires. Le tableau II fait la synthèse de l'ensemble des alternatives thérapeutiques retrouvées dans la littérature. Le diamètre, le nombre et la localisation des lésions déterminent le moyen thérapeutique qui présente ses limites. Les taux de guérison et de récurrence sont fonction du traitement utilisé.

Une enquête réalisée auprès des dermatologues français, a permis d'évaluer leurs choix thérapeutiques [3]. Les résultats ont montré que la cryothérapie et la podophyllotoxine sont les traitements de première intention alors que l'imiquimod et le laser paraissent réservés aux formes récalcitrantes et requièrent une meilleure expérience et la disponibilité de ces moyens thérapeutiques.

Tableau V : Stratégie thérapeutique des lésions condylomateuses [17]

Surface (diamètre des lésions)	Nombre	Localisation	Traitement	Taux de disparition (%)	Taux de récurrence (%)	Limites
< 5 mm	Peu	Cutanée	Cryothérapie	63-88	21-39	Applicable au cabinet Application douloureuse
< 5 mm	Nombreux	Cutanée Muqueuse	Podophylline	20-70	11-74	Applicable au cabinet Préparation peu stable Risque d'absorption avec quelques accidents sévères Contre-indiquée pendant la grossesse Présence de
< 5 mm		Cutanée Muqueuse	Podophyllotoxine	37-91	13-100	mutagènes Inflammation, douleur, érosion, brûlure
< 5 mm	Peu	Muqueuse	Acide Trichloracétique	70-81	36-40	Offre un mauvais contrôle de la profondeur de la brûlure
> 5 mm			Vaporisation laser	31-91	31-91	Applicable au cabinet Nécessite anesthésie Risque cicatriciel Génère une vapeur contenant de l'ADN viral
> 5 mm			Électrocoagulation	86-94	22-30	Cher Applicable au cabinet Nécessite anesthésie Risque cicatriciel Génère une vapeur contenant de l'ADN viral
> 5 mm	Nombreux	Cutanée Muqueuse	Imiquimod	50-91	16-21	Erythème, érosion, desquamation, œdème

V. Conduite à tenir devant l'association condylomes génitaux et grossesse

Les infections à HPV peuvent poser des problèmes thérapeutiques difficiles chez la femme enceinte. Les lésions sont habituellement diffuses et étendues. La diminution de l'immunité cellulaire au cours de la grossesse favorise leur prolifération et contribue parfois à réactiver certaines formes latentes [94].

1. Evaluation pré-thérapeutique

Le dépistage par un frottis cervico-vaginal d'une anomalie évoquant une infection à HPV ou la survenue de lésions acuminées impose chez une femme enceinte une exploration de la totalité du tractus génital inférieur (col, vagin, vulve, voire anus) comprenant une colposcopie et une ou plusieurs biopsies de toutes les lésions suspectes. La recherche de l'ADN viral en routine ne se justifie pas, car quel que soit le résultat, la démarche thérapeutique n'en sera pas modifiée. Les IST associées devront être recherchées systématiquement, de préférence avant la mise en route du traitement des lésions condylomateuses. L'examen du partenaire sexuel et le traitement d'éventuelles lésions masculines sont nécessaires, en particulier lorsque la femme est porteuse de condylomes acuminés.

Parmi les agents chimiques et caustiques, la Podophylline ou le 5-Fluoro-Uracyl sont contre-indiqués. L'acide trichloracétique est un produit astringent qui peut être utilisé efficacement sur des surfaces limitées.

L'exérèse chirurgicale à l'anse diathermique ou au bistouri de volumineux condylomes acuminés est possible. Parmi les agents physiques, l'électrocoagulation ou la cryo-coagulation peuvent être également utilisées, ainsi que la vaporisation au laser CO₂. Cette dernière technique, qui semble plus précise, d'une utilisation aisée et

adaptée au traitement des lésions étendues et diffuses du tractus génital est actuellement la plus privilégiée [7, 94]. Les suites sont peu ou pas douloureuses et la guérison s'installe assez rapidement sans sclérose cicatricielle, le plus souvent dans les quatre semaines après l'intervention.

Le traitement de ces condylomatoses florides au cours de la grossesse est pratiqué avec succès sous rachianesthésie. Le traitement dépend de la nature, du siège, du nombre et de l'extension des lésions.

2. Condylomes acuminés

Le traitement de ces lésions est justifié, compte tenu du risque de transmission des HPV 6 et 11 au nouveau-né et d'une papillomatose laryngée, certes rare.

De fait, il paraît souhaitable de traiter toutes les lésions exophytiques, indépendamment de l'âge de la grossesse. En cas de lésions condylomateuses d'une surface lésionnelle de moins de 5 à 6 cm², l'acide trichloracétique à 50 ou 80%, appliqué avec un coton tige sous contrôle colposcopique, peut être utilisé. Les taux de guérison après une application unique sont évalués à 20 - 30% et les administrations répétées avec des intervalles d'une semaine sont possibles [94].

Dans les condylomatoses génitales florides, le traitement par vaporisation au laser CO₂ en un temps sur tous les sites réalisé sous rachianesthésie donne les meilleurs résultats [94]. Les récurrences sont peu fréquentes (<10 %) et surviennent habituellement dans les 2 à 8 semaines qui suivent le traitement. Elles réagissent alors le plus souvent à des applications locales d'acide trichloracétique ou à des vaporisations itératives. Il n'est pas confirmé que les récurrences soient plus fréquentes après traitement au 1^{er} trimestre qu'au 3^e trimestre de la grossesse.

Des complications secondaires à la vaporisation au laser (infections, menace

d'accouchement prématuré, etc.) sont rares. La césarienne n'est pas indiquée sauf dans les volumineuses lésions condylomateuses observées obstruant la filière génitale maternelle et découvertes en fin de grossesse, en raison du risque de dystocie ou d'hémorragie [94]. Dans ces conditions, pour limiter les risques de contamination du nouveau-né, elle doit être réalisée avant la rupture des membranes [94]. Dans les autres formes, la césarienne prophylactique n'est pas indiquée [94]. En effet le risque de papillomatose respiratoire chez l'enfant est trop faible pour justifier ce geste.

3. Les lésions infra-cliniques

Elles n'ont pas de risque évolutif plus important au cours de la grossesse que dans la population générale. Il est donc admis que les lésions condylomateuses et les dysplasies quel que soit leur grade, leur localisation au niveau du col, du vagin et de la vulve, fassent l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge thérapeutique dans les 2 mois qui suivent l'accouchement. La conisation, si elle est envisagée, n'est indiquée que dans les lésions suspectes d'une micro-invasion. Elle est d'autant plus aisée lorsqu'elle est pratiquée au premier trimestre. Dans tous les cas, les patientes doivent être suivies régulièrement au cours de la grossesse par des examens incluant frottis et colposcopie.

En résumé, la grossesse ne semble pas modifier l'évolution des infections à HPV associées à des CIN. Les lésions acuminées productives de virions sont par contre susceptibles de proliférer et doivent être systématiquement traitées pour limiter le risque d'infection chez l'enfant. Toutefois, le risque de papillomatose laryngée reste faible [94].

4. Conduite à tenir pour le nouveau-né [7]

Le traitement du nouveau-né consistera à :

- faire un bain bétadiné à la naissance
- prodiguer des conseils hygiéniques aux parents
- pratiquer une surveillance pédiatrique classique
- faire éventuellement un typage viral

VI. Prévention [56, 90, 110, 111, 112, 93]

La prévention demeure la meilleure arme pour vaincre l'infection à papillomavirus. Elle visera deux buts essentiels :

- Ü Empêcher la transmission de l'infection du malade au sujet sain
- Ü Eviter l'apparition de complications et de séquelles

Pour atteindre ces deux buts, les stratégies d'intervention font appel à la prévention primaire, secondaire et tertiaire.

1. La prévention primaire

Elle se fait par l'information et la sensibilisation du public pour un changement de comportement et consiste essentiellement en la prévention de la contamination par le HPV. Il faut donc :

- réduire le nombre de partenaires sexuels et observer la fidélité au sein du couple
- avoir des rapports sexuels protégés par le préservatif et faire la promotion du préservatif. Le préservatif est un excellent moyen de protection contre la chlamydie, l'herpès génital, la gonorrhée et le VIH. Il n'est pas aussi efficace contre le HPV étant donné qu'il peut se trouver partout sur la région ano- génitale. Mais, quand il est

utilisé fidèlement, il peut contribuer à diminuer le risque de la transmission du HPV [113].

- Promouvoir la vaccination. En effet, cette prévention primaire est de plus en plus axée sur la vaccination et à l'heure actuelle, 2 vaccins anti-HPV sont largement commercialisés au plan international [1]. Les vaccins anti-HPV sont uniquement destinés à l'usage prophylactique. Ils n'éliminent pas une infection existante ni ne traitent une maladie liée au HPV [114,115]. Les mécanismes par lesquels ces vaccins induisent une protection n'ont pas été entièrement élucidés mais semblent faire intervenir à la fois l'immunité cellulaire et les immunoglobulines G neutralisantes [116,117]. Les deux vaccins sont: le vaccin quadrivalent et le vaccin bivalent.

Le vaccin quadrivalent ou GARDASIL* [1]

Le vaccin quadrivalent, homologué pour la première fois en 2006, contient des particules de type viral des types 6, 11, 16 et 18 du HPV. Ce vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché pour être administré aux jeunes adolescentes (dès 9 ans dans certains pays) afin de prévenir les condylomes ano-génitaux, les lésions précancéreuses, les cancers du col et de la vulve. Dans certains pays, il est également homologué pour la prévention des condylomes ano-génitaux chez l'homme.

Le vaccin bivalent ou CERVARIX* [1]

Le vaccin bivalent, homologué pour la première fois en 2007, contient des particules de type viral correspondant aux types 16 et 18 du HPV. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché pour être utilisé chez les adolescentes dès l'âge de 10 ans afin de prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col. Ce vaccin bivalent ne prévient pas les condylomes ano-génitaux.

Ces deux vaccins sont disponibles sous forme de suspension stérile dans des

flacons en verre ou dans des seringues préremplies à usage unique, qui doivent être conservés entre 2 et 8°C et ne doivent pas être congelés. Ces vaccins ne doivent être administrés que par injection intramusculaire à des doses de 0,5 ml. Le vaccin quadrivalent est administré une première fois, puis au bout de 2 et 6 mois. Un intervalle minimum de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et un intervalle minimum de 12 semaines entre la deuxième et la troisième dose sont recommandés par le fabricant [118].

Pour le vaccin bivalent, après l'administration de la première dose, la deuxième dose est faite 1 mois après et la troisième dose effectuée au bout de 6 mois. S'il faut introduire de la souplesse dans ce calendrier, le fabricant recommande d'administrer la deuxième dose 4 à 10 semaines après la première dose [119].

D'autres calendriers d'administration du vaccin sont à l'étude. Si le programme a été interrompu, il n'est pas nécessaire de recommencer la série des 3 doses, mais les doses de vaccin restantes doivent être administrées en se conformant le plus possible au calendrier recommandé. A l'heure actuelle, les fabricants ne recommandent pas de dose de rappel suite à la première série de doses.

Les vaccins anti-HPV ne sont pas recommandés chez la femme enceinte.

La protection conférée par le vaccin est d'au moins 10 ans.

Comme les vaccins anti-HPV sont des vaccins prophylactiques, les effets les plus importants de la vaccination devraient résulter d'une couverture élevée des jeunes adolescentes avant leur premier rapport, plutôt que de la vaccination des femmes plus âgées du fait qu'une proportion plus faible de femmes plus âgées serait non exposée aux types liés au vaccin avant la vaccination.

Les vaccins actuellement développés semblent difficilement accessibles aux populations des pays en développement compte tenu de leur coût [120,121].

2. La prévention secondaire [110]

Dans ce cadre, entrent à la fois les messages portant sur la nécessité de consulter rapidement et au moindre symptôme, de se traiter, de traiter tous les sujets-contacts. La formation des agents de santé à la prise en charge des malades et de leurs partenaires est également un moyen de prévention secondaire.

3. La prévention tertiaire

Elle vise à rétablir l'intégrité des fonctions du malade. Elle concerne surtout le traitement des séquelles (sténose cervicale, sténose du méat urétral...).

La concentration des efforts doit donc porter en priorité sur les préventions primaire et secondaire [110].

VII. Surveillance

Dans tous les cas, la surveillance à 3 et 6 mois, puis à un an est justifiée avec examen gynécologique. Une surveillance se fera également avec un frottis cervico-vaginal annuel compte tenu de la latence virale. En raison du risque oncogène éventuel, le typage viral non fait en routine peut être réservé aux lésions infra-cliniques rebelles [90].

MATÉRIELS

ET MÉTHODES

I. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée épidémiologique, portant sur une série de 30 cas de condylomes associé à une grossesse colligés au service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 2 ans allant de janvier 2014 à décembre 2015.

II. Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes enceintes présentant une lésion condylomateuse visible au niveau de la sphère ano-génitale durant notre période d'étude.

III. Méthodologie :

Une autorisation préalable du chef de service d'obstétrique à l'hôpital militaire

Moulay Ismail a été obtenue pour permettre de mener notre étude au sein de son service. Nous avons recensé 30 patientes répondant aux critères d'inclusion. La collecte des paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs a été réalisée pour chaque patiente en se basant sur le dossier médical, les informations recueillies ont été transcrites sur la fiche d'exploitation préétablie ci-dessous.

L'analyse statistique a été réalisée par un logiciel informatique : EXCEL

Fiche d'exploitation

Identité

Nom : _____ Date d'entrée: _____
Prénom : _____ Date de sortie : _____
Age : _____ IP: _____
Profession : _____
Origine géographique: Urbain Rural
Niveau intellectuel : primaire secondaire niveau bac
Niveau socio-économique : BNSE MNSE BNSE
Travail du mari : _____

Antécédents

ATDC personnels Gyneco-Obstétricaux :

Age des ménarches : _____
Age du premier rapport sexuel : _____
Gestité : Nulligeste Paucigeste Multigeste Non précisée
Parité : Nullipare Paucipare Multipare Non précisée
Fausse couche : Oui Nombre Non
Contraception: _____
ATCD de condylomes : oui non
Si oui préciser : C .vulvaires C.anaux C.vaginaux C.cervicaux
C.autre
Antécédent d'infection génitale à répétition : Oui Non

ATCD Médicaux :

ATCD Chirurgicaux :

ATCD familiaux :

- maladies métaboliques :
- autres :
- Lésions condylomateuses chez le mari :

Interrogatoire :

Habitudes toxiques : Tabagisme : Oui Actif Passif

Toxicomanie..... alcoolique.....

Motif de consultation :

- dyspareunie :
- lésions chez la femme :
- lésions chez l'homme :
- algies pelviennes :
- leucorrhées :
- contraction utérines :
- vomissements :
- brûlures mictionnelles :

Moment du diagnostic par rapport à la grossesse :

- premier T :
- deuxième T :
- troisième T :

Motif du retard diagnostic :

Examen clinique :

Inspection :

Hauteur utérine :

Palpation :

Toucher vaginal :

Le reste de l'examen somatique :

Bilan biologique:

- anémie :
- plaquettes :
- glycémie :
- protéinurie :
- VDRL/TPHA :
- HIV :
- CHLAMYDIA :
- prélèvement vaginal :
- ECBU :

Echographie :

Diagnostic des néoplasies intra-épithéliales du col utérin :

Frottis cervico-vaginal :

-Résultat du frottis: Normal Anormal

-Type d'anomalie :

Typage HPV : fait non fait

Colposcopie : faite non faite

Suivie de la grossesse :

- Lieux :
- date de consultation à l'hôpital :
- qualité du suivi :
- évolution clinique :

o nombre de fœtus :

- Grossesse d'évolution normale :
- Hypotrophie :
- Menace d'accouchement prématuré :
- FSC :
 - Traitement :
- Traitement médical : acide trichloracétique
- Traitement physique :
 - Électrocoagulation au laser Électrocoagulation au bistouri électrique
 - Vaporisation au CO2 Cryothérapie
- Traitement chirurgical :

Résection chirurgicale par bistouri ou l'anse diathermique

-complications :

-Traitement des complications :

Issue de la grossesse :

ITG FCS RCIU MFIU accouchement prématuré

Accouchement :

AVB : AVB spontanées Episio Ventouse Forceps

Césarienne :

Complications maternelles :

Déchirure vaginale Déchirure du col Inertie utérine

Séjours en réanimation décès maternelle

Pronostic foetal :

Evolution : Guérison Récidive

RESULTATS

I. Profil des patientes :

1. Age :

L'âge moyen de notre série était de 25 ans avec des extrêmes variant entre 19 et 32 ans.

2. Origine géographique:

L'origine était urbaine pour 20 patientes et rurale pour 10 patientes.

Tableau VI: Répartition des patientes selon l'origine géographique

Origine géographique	Milieu urbain	Milieu rural	Total
Nombre de cas	20	10	30
Pourcentage %	66,7%	33,3%	100%

3. Niveau intellectuel:

Toutes les patientes concernées par l'étude ont été scolarisées, 22 patientes ont un niveau d'étude primaire ,7 ont un niveau secondaire et une seule femme a un niveau bac.

Tableau VII : Répartition des patientes selon le niveau intellectuel

Niveau scolaire	Nombre	Pourcentage
Primaire	22	73,3%
Secondaire	7	23,3%
Niveau bac	1	3,3%
Total	30	100%

4. Niveau socio-économique :

Le niveau socio-économique était moyen pour toutes les patientes.

5. Travail du mari:

Dans notre série tous les maris étaient des militaires dont 93,3 % étaient en déplacement.

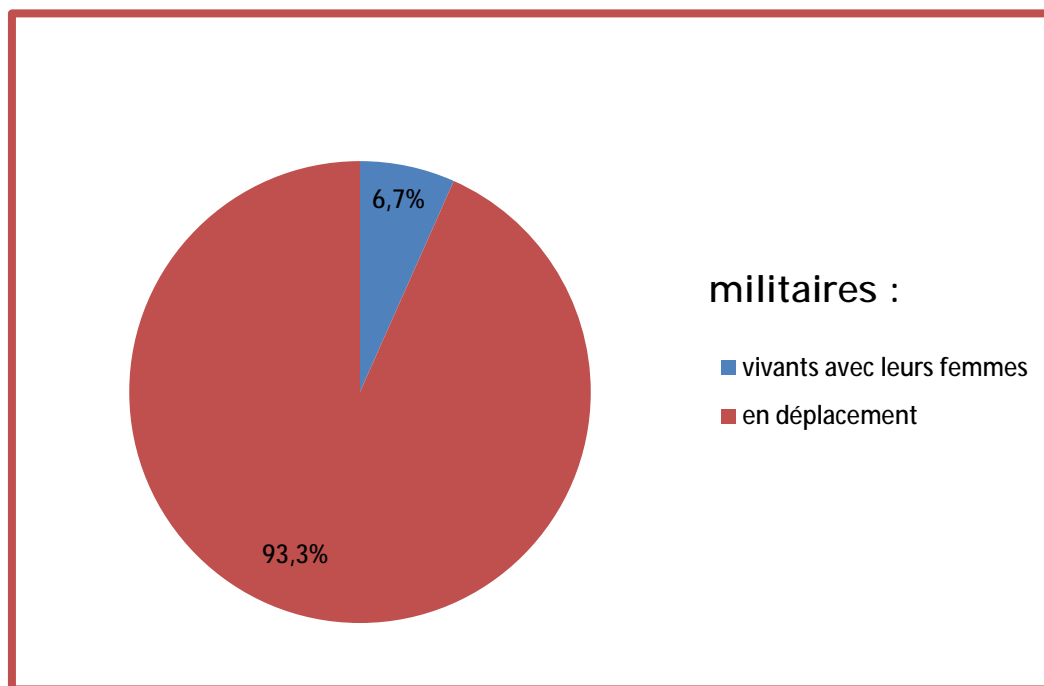


Figure 26 : Travail du mari dans notre série

II. Antécédents:

A. Antécédents personnels:

1. Antécédents gynéco-obstétricaux:

Age des ménarches :

L'âge moyen des ménarches chez les patientes de notre étude était de 14 ans avec des extrêmes à 9ans et 17 ans.

Gestité :

La gestité moyenne de nos patientes est de 3 gestes avec un maximum de 4 gestes et un minimum de 1 seul geste.

Parité :

La parité moyenne de nos patientes est de 3 parités avec des extrêmes allant de 0à 3 parités.

Age du premier rapport sexuel :

L'âge moyen du premier rapport sexuel était de 19 ans avec des extrêmes variant entre 15 et 24 ans.

Contraception :

33% des patientes de notre étude étaient sous contraception orale alors que 67% étaient sans contraception. Avec une absence d'usage de préservatifs.

Antécédent d'infection génitale à répétition :

- 55% de nos patientes avaient rapporté la notion de vaginite microbienne à répétition.
- 15% avaient rapporté la notion de vulvo-vaginite herpétique.
- 30% avaient rapporté la notion de salpingite.

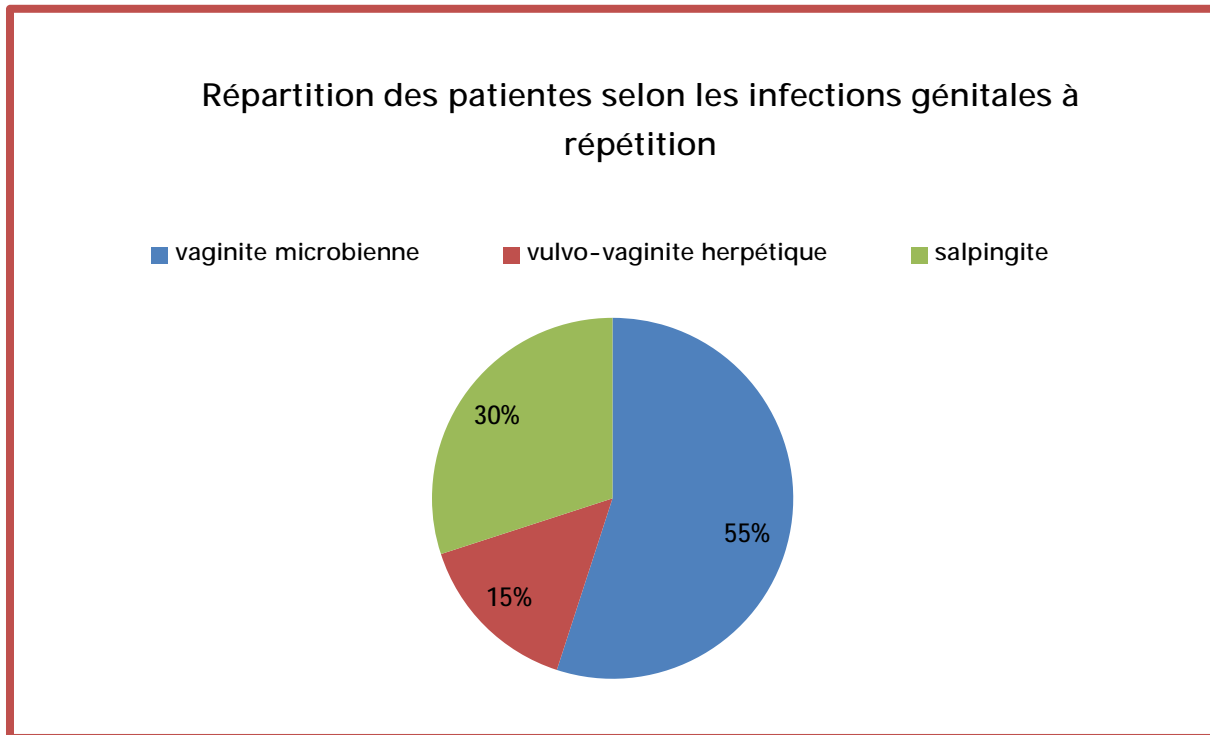


Figure 27 : Répartition des patientes selon les infections génitales à répétition

2. Antécédents médicaux:

Seulement une patiente présentait un antécédent de diabète gestationnel.

3. Antécédents chirurgicaux:

- Trois patientes ont été césarisées.
- Une patiente avait un antécédent de cholécystectomie.
- Trois patientes ont bénéficié d'une électrocoagulation de condylomes.

B. Antécédents familiaux:

Dans notre série: on a noté la présence des lésions condylomateuses chez 24 maris. 6 cas parmi eux avaient des lésions concomitantes à la grossesse de leurs femmes et 18 cas avaient des lésions avant la grossesse.

Les six maris restants ne portaient pas de lésions et n'avaient aucun antécédent de condylomes.

III. Circonstances de découverte :

Tableau VIII : tableau résumant les signes présentés par les patientes:

Circonstances de découverte	Nombre de patientes
Dyspareunie	24
Lésions condylomateuses	30
Contractions utérines	8
Leucorrhées	25
brûlures mictionnelles	12

Les lésions condylomateuses présentés par les patientes ont été répartis en:

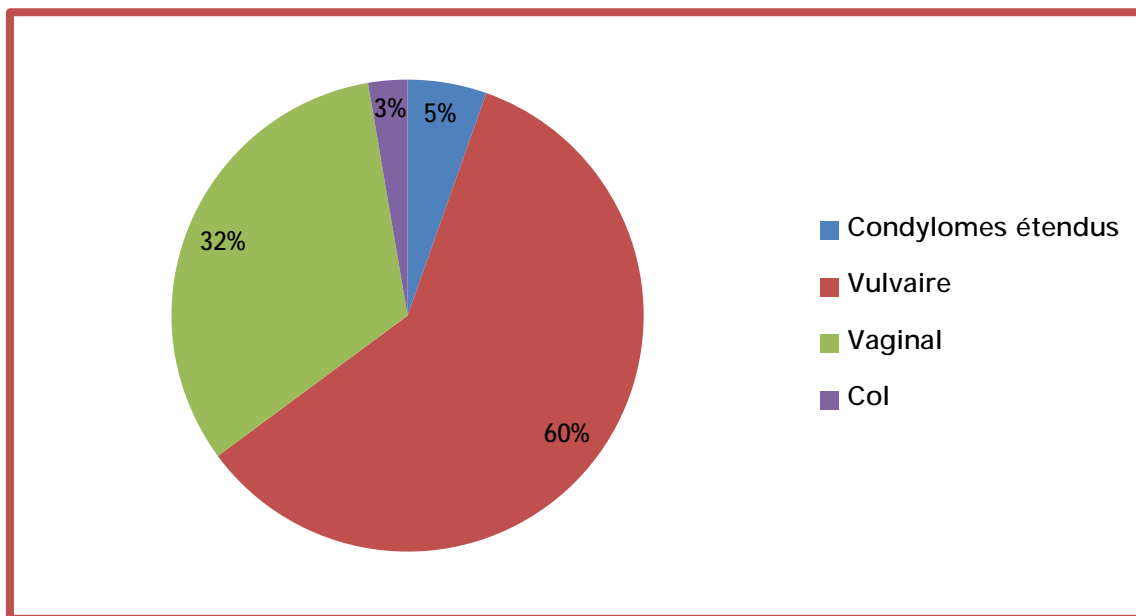


Figure 28: Répartition des femmes de notre étude selon la localisation des lésions

IV. Moment du diagnostic par rapport à la grossesse:

Le diagnostic de condylome a été posé au moment du:

- Premier trimestre chez 12 femmes
- Deuxième trimestre chez 16 femmes
- Troisième trimestre chez 2 femmes

V. Examen clinique :

A l'inspection : toutes les patientes avaient des lésions en crête-de-coq.

A la palpation: 8 patientes présentaient des contractions utérines.

La hauteur utérine était normale pour toutes les femmes en faveur de l'âge gestationnel.

Au toucher vaginal: 5 patientes avaient un col effacé à 50% et 3 patientes avaient un col ouvert à 1 cm. aucun cas de rupture prématurée des membranes n'a été noté.

Par ailleurs, le reste de l'examen somatique était sans particularité.

VI. Examen paraclinique:

A. Données biologiques:

Au cours du suivi des patientes certaines anomalies biologiques ont été décelées. Ces dernières sont dominées par les anémies, les infections vaginales ainsi que les infections urinaires.

Ü Le taux d'hémoglobine était entre 8 et 10 chez 4 patientes, >10 chez 26 patientes.

Ü Les infections vaginales ont intéressé 6 patientes, 2 infections à gardnerella vaginalis et 4 infections à staphylocoque+enterobacter.

Ü Les infections urinaires rencontrées sont principalement les infections à E. coli qui ont intéressé 12 patientes de notre série, traitées par amoxicilline +acide clavulanique.

Ü Le bilan sérologique était réalisé chez toutes nos patientes montrant une sérologie syphilitique positive chez une seule patiente traitée par la pénicilline, une cicatrice immunologique à chlamydia chez 8 patientes .HIV était négatif chez toutes les patientes.

B. Données échographiques :

Dans notre étude, l'échographie obstétricale a été réalisée pour toutes les patientes étudiées révélant les résultats suivants:

- Û 28 patientes avaient une biométrie fœtale normale.
- Û Aucune malformation n'a été objectivée.
- Û Le placenta était normalement inséré chez toutes les patientes.
- Û Le liquide amniotique était normal chez 28 patientes.
- Û Deux cas d'oligoamnios ont été objectivés entre 35 et 36 SA.
- Û Deux cas de retard de croissance intra-utérin.

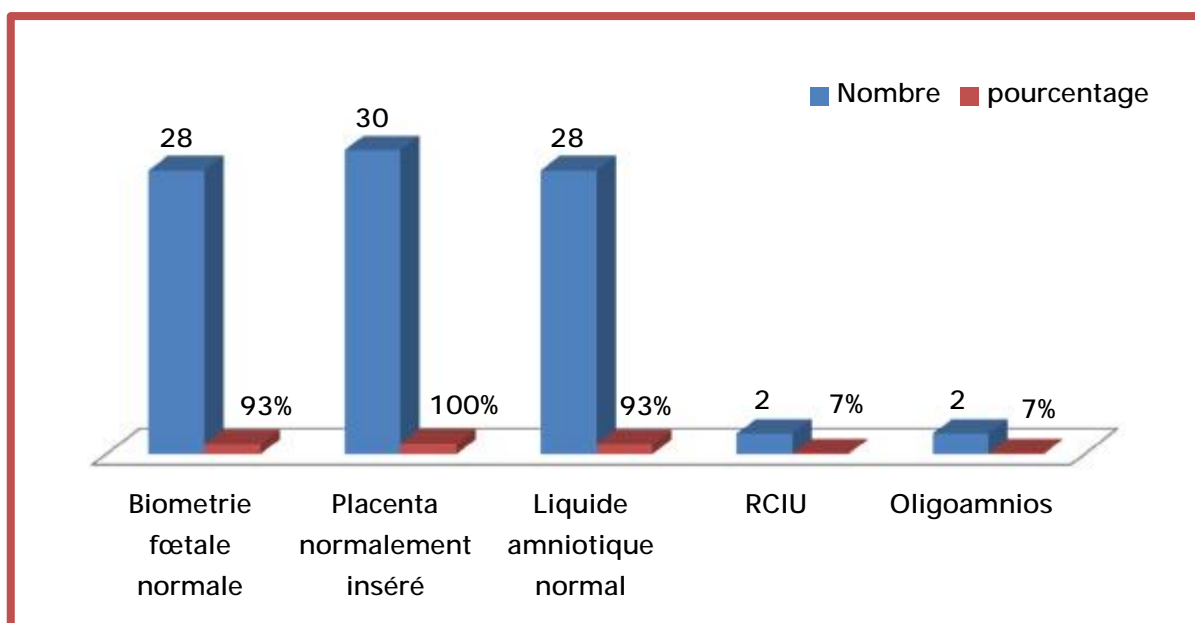


Figure 29 : Résultats de l'échographie obstétricale

C.Moyens de diagnostic des lésions cervicales intra- épithéliales :

1. Le frottis cervico-vaginal :

9 de nos patientes soit 30 % des cas ont effectué un frottis cervico-vaginal après 3 mois de l'accouchement.

Les résultats du FCV se répartissent en :

Tableau IX : les résultats du FCV

Résultat cytologique	Nombre	Pourcentage
HPV positif	5	56%
Lésions de bas grade	1	11%
Normal	3	33%

2. Le typage HPV :

Le typage HPV n'a été réalisé chez aucune des patientes.

3. La colposcopie :

La colposcopie a été réalisée chez 3 patientes qui avaient un FCV suspect, dont la biopsie a objectivé un cas de CIN 1 chez une seule patiente parmi elles.

VII. Suivi de la grossesse:

Lieu du suivi:

L'ensemble des patientes de notre étude ont été suivies à l'hôpital militaire MOULAY ISLMAIL de MEKNES.

Date de consultation à l'hôpital :

Toutes les patientes ont été suivies à partir du premier trimestre entre 8 et 12 SA

Qualité du suivi :

Le suivi de la grossesse était régulier chez 26 patientes et irrégulier chez les 4 patientes restantes.

Evolution :

L'ensemble des grossesses de notre étude étaient monofoetales.

Parmi ces grossesses ,20 grossesses étaient d'évolution normale, deux grossesses ont présenté une hypotrophie foetale et 8 grossesses une menace d'accouchement prématuré.

Traitement :

Le traitement a été exclusivement fait par l'électrocoagulation au bistouri électrique chez toutes les patientes.

12 des patientes traitées ont eu à faire plus qu'une seule séance d'électrocoagulation dont 6 patientes avaient bénéficié de 3 séances et les six restantes de 2 séances.



Figure 30 : condylome vulvaire chez une patiente de notre étude avant électrocoagulation.



Figure 31 : condylome vulvaire chez une de nos patientes après électrocoagulation.

Lieu de prise en charge :

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une hospitalisation journalière.

Complications après la cure :

8 patientes de notre étude ont présenté une infection vulvaire, traitée par antibiothérapie avec des cicatrisants pour les plaies.

Evolution post électrocoagulation :

L'évolution a été favorable pour 22 patientes, tandis que 8 patientes avaient une récurrence des lésions d'où une reprise d'électrocoagulation.

Traitement des complications obstétricales :

Au cours du suivi des patientes, 8 patientes ont présenté une menace d'accouchement prématuré, elles ont été du coup hospitalisées pour une durée de 2 à 4 jours avec une moyenne de 3 jours.

Les 8 patientes avaient bénéficié d'une tocolyse par les β 2mimétiques.

/III. Issue de la grossesse:

A. Voie d'accouchement :

1. Voie basse :

Dans l'ensemble des patientes étudiées, 24 femmes soit 80% des cas ont accouché par voie basse, dont 20 femmes spontanément et 4 femmes après déclenchement pour dépassement de terme. Parmi ces patientes , on a eu recours à une épisiotomie chez 12 femmes, à l'utilisation d'une ventouse chez 8 patientes et au forceps chez deux patientes.

2. Voie haute:

Six patientes (soit 20%) ont été césarisées, les indications de la césarienne étaient :

- ü Défaut d'engagement à dilatation complète chez deux patientes.
- ü Souffrance fœtale aigue après déclenchement chez deux patientes.
- ü Persistance des lésions condylomateuses à 38 SA à membrane amniotique intacte chez deux patientes.

B. Complications maternelles en rapport avec l'accouchement :

Des complications maternelles ont été observées chez 4 patientes :

- ü Deux patientes ont présenté une déchirure vaginale.
- ü Une patiente a présenté une déchirure du col
- ü Une patiente a présenté une inertie utérine.

C. Le devenir néonatal:

Parmi les nouveau-nés issus des grossesses étudiées 6 nouveau-nés avaient une infection néonatale, dont deux parmi eux ont été hospitalisés au service de réanimation. Le score d'APGAR était à 4 à la naissance passant à 6 après une heure.

Un nouveau-né est mort à j 10 de la vie par infection néonatale (la mère avait une RPM).

IX. Evolution du postpartum :

L'évolution a été marquée par la survenue:

- ü D'une infection de la paroi chez une patiente césarisée.
- ü D'une endométrite chez une patiente.
- ü La récurrence des lésions condylomateuses chez deux patientes après 6 mois de l'accouchement d'où une reprise d'électrocoagulation.

DISCUSSION

I. Aspects épidémiologiques:

Les condylomatoses acuminées anogénitales externes constituent une pathologie non rare de la femme enceinte, puisque sa prévalence est évaluée entre 0, 5 et 5 % selon les auteurs [7].

Les différents auteurs Monsonogo [94] et Gay [7] en France ont estimé que la fréquence des condylomes génitaux sur grossesse est mal connue et ont plutôt évoqué la prévalence. Ainsi, pour Monsonogo [94], la prévalence des condylomes génitaux sur grossesse varie de 0, 5 à 3% et ce résultat concorde avec celui de Gay [7] qui trouve une prévalence de 0, 5 à 5%.

Dans une étude portant sur 102 patientes enceintes, MERGUI et COLL ont pu noter une fréquence des lésions condylomateuses de 2,1% soit trois fois plus que dans la population générale [123].

Selon Fife [122] la prévalence de l'infection à HPV est plus augmentée chez la femme enceinte, dans notre série 5 femmes sur 30 avaient une infection à HPV positif. Cette dernière pourrait être expliquée par l'effet stimulant de la progestérone sur la réplication des HPV, par la présence de récepteurs aux œstrogènes dans les cellules infectées ou encore par l'existence d'un état d'immunodépression chez la femme enceinte [122].

Par contre, la prévalence de l'infection à HPV pendant la grossesse évoquée par Sojhai [28] varie de 5, 4 à 68, 8%.

A.Age:

La moyenne d'âge de notre série est de 25 ans avec des extrêmes de 19 à 32 ans. Ce résultat concorde avec celui de Money [31] qui a trouvé une moyenne d'âge à 25 ans mais il est nettement inférieur à l'âge moyen de la population d'étude de Gay [7] qui était de 31 ans.

B. La Gestité:

La grossesse majore la virulence virale probablement du fait d'une extériorisation de la zone de jonction cervicale entre l'épithélium malpighien et cubique, et d'une baisse de l'immunité [124].

Castellsague et collaborateurs [125] ont trouvé dans leur étude un taux des primigestes de 32,9%.

Dans notre étude la gestité moyenne de nos patientes est de 3 gestes.

C. La Parité:

Dans la littérature la multiparité est associée à un risque accru de persistance de l'infection à HPV après ajustement avec le nombre de partenaires sexuels et l'âge du premier rapport sexuel.

Par contre Castellsague et collaborateurs [125] Monsonogo [94] confirment que les primipares jeunes sont les plus touchées. Castellsague et collaborateurs [125] ont trouvé un taux de 45, 5% pour les primipares.

Dans notre étude la parité moyenne est de 3 parités.

D. L'âge du premier rapport sexuel :

Les infections génitales dues aux papillomavirus humains (HPV) sont fréquentes et suivent de près les premières relations sexuelles : 60 % des femmes seraient infectées dans les 5 ans qui suivent leurs premiers rapports [127].

L'âge moyen du premier rapport sexuel de notre série est de 19 ans .Ce résultat est supérieur à l'âge médian des premiers rapports sexuels de la population d'étude de BAJOS [126] qui était de 17,6 ans.

L'infection par HPV (test HPV positif) ne dépend pas de l'âge au moment des premiers rapports sexuels, qu'il soit de 15 ans ou de plus de 24 ans [128,129]

L'initiation à la vie sexuelle comporte un risque de contamination quel que soit l'âge de la patiente. Par contre l'âge précoce des premiers rapports sexuels a été montré comme étant un facteur de risque de cancer du col de l'utérus [128]. Ce risque accru s'explique par l'exposition plus longue au virus quand il s'agit

d'une infection persistante par un HPV et par le nombre de partenaires sexuels, généralement plus élevé chez les femmes ayant débuté précocement leur vie sexuelle [130].

E. La contraception :

Dans la littérature, les résultats des études cliniques sont contradictoires concernant l'association infection à HPV et contraception orale.

-Dans une méta-analyse publiée en 2007, ni les patientes ayant déjà pris une contraception orale, ni celles ayant eu une prescription plus à 5 ans ne présentaient une augmentation significative du taux d'infection par HPV (oncogène et non oncogène).

- Une étude prospective [53] portant sur 444 étudiantes avec un suivi tous les quatre mois pendant quarante mois retrouvait une association significative entre la

contraception orale et l'incidence de HPV [RR = 1,4 (IC 1,01-1,8)].

- Une autre étude portant sur 253 femmes de 18 à 49 ans ne retrouvait pas de lien entre la contraception œstroprogestative et l'incidence de l'infection à HPV [131].

Dans notre étude 33% des patientes utilisaient une contraception orale, 67% n'utilisaient pas.

F. Antécédent de condylomes:

Dans notre étude 3 patientes avaient bénéficié d'une électrocoagulation de condylomes avant la grossesse.

Pour les conjoints 24 présentaient des lésions condylomateuses.

L'information sur les antécédents est très importante car elle nous aurait permis de savoir si la lésion est antérieure ou non à la grossesse afin d'apprécier le caractère évolutif de ces lésions chez nos patientes.

II. Diagnostic :

A. Moment du diagnostic par rapport à la grossesse :

Dans la littérature, Il existe une augmentation des lésions virales pendant la grossesse, puisqu'on passe d'une incidence de 21 % au premier trimestre à une incidence de 41 % au troisième trimestre (contre une incidence de 17 % dans le post-partum) [132] ainsi qu'une augmentation des récurrences virales.

Le diagnostic de condylomes chez les patientes de notre échantillon a été posé dans 40% des cas au premier trimestre, 53% au deuxième trimestre et 7% au troisième trimestre.

B. La clinique :

Le diagnostic des condylomes génitaux est avant tout clinique. Elles sont le plus souvent asymptomatiques. Mais selon leur localisation, elles peuvent être à l'origine de certains symptômes gynécologiques tels que le prurit, l'irritation, les leucorrhées, l'hématurie, les métrorragies postcoïtales. Cependant, ces symptômes sont souvent le témoin d'une surinfection secondaire des condylomes par un autre agent infectieux. Ainsi, chez la femme, la présence d'une candidose vulvovaginale concomitante à la découverte des condylomes est fréquente.

Dans notre série 80% des patientes avaient une dyspareunie, 83% des cas avaient des leucorrhées, 40% des femmes avaient des brûlures mictionnelles et 27 % des patientes avaient des contractions utérines.

L'examen clinique a permis de faire le diagnostic des condylomes chez toutes les patientes de notre série. Toutes les lésions observées apparaissaient comme des proliférations épithéliales exophytiques ou crêtes-de-coq.

Dans 60% des cas les patientes de notre série avaient des condylomes

vulvaires, 32% des cas avaient des condylomes vaginaux, 3% des cas avaient des condylomes au niveau du col et des condylomes étendus dans 5% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature qui confirment que les lésions sont surtout vulvaires [80, 15, 20, 59, 91, 17,94].

C.La paraclinique:

L'examen clinique doit être complété par un frottis, un bilan des infections sexuellement transmissibles (IST) et une colposcopie.

Le bilan sérologique était réalisé chez toutes nos patientes montrant une sérologie syphilitique positive chez une seule patiente, une cicatrice immunologique à chlamydia chez 8 patientes. HIV était négatif chez toutes les patientes.

Dans la littérature, certains auteurs comme Bouscarat [23], et Lehmann [17] rapportent une fréquence accrue des infections à HPV chez les sujets séropositifs et qu'au cours de l'infection à VIH, les lésions ont tendance à une grande extension et un caractère volontiers multifocal.

Un frottis doit être réalisé quand on est en présence d'une atteinte vulvaire et cela, même en l'absence de lésions cervicales. La performance du frottis pendant la grossesse est, tout à fait, acceptable [134] : il présente le même taux de sous-évaluation (20,5 %) ou de surestimation (24 %), qu'en dehors de la grossesse.

Dans notre étude 9 patientes ont effectué un FCV après 3 mois de l'accouchement dont 56% des cas avaient une infection à HPV positif, 11% des patientes avaient des lésions de bas grade et 33% des cas avaient un FCV normal.

La colposcopie est indiquée chaque fois que le frottis est suspect ou positif.

Elle est facilitée durant la grossesse par l'extériorisation de la jonction pavimento cylindrique [135]. Son apport diagnostique est complété par les biopsies dirigées.

Un travail mené par ECONOMOS et COLL [135] a évalué de façon rétrospective 612 colposcopies chez des femmes enceintes présentant des anomalies cytologiques cervicales, il ressort de cette étude que la meilleure fiabilité revient à l'association colposcopie-biopsie. A l'opposé, Mc DONNEL [136] ne fait de biopsie que lorsqu'il suppose un cancer invasif à la colposcopie.

Dans notre série la colposcopie a été réalisé chez trois patientes qui avaient un FCV suspect dont la biopsie montrant un cas de CIN1 chez une seule patiente parmi elles. Dans ces conditions, il est essentiel de sensibiliser les patientes afin de connaître exactement la nature de la lésion cervicale.

III. Accouchement :

Dans notre étude 80% des gestantes ont accouché par voie basse et 20% d'elles ont bénéficié d'une césarienne. Les condylomes constituaient 33% d'indications de césarienne.

Pour Aubin [56] et Monsonogo [94], la césarienne est indiquée en cas de volumineuses lésions condylomateuses observées obstruant la filière génitale maternelle et découvertes en fin de grossesse, en raison du risque de dystocie, d'hémorragie ou de déchirures périnéo-vaginales sévères.

Des complications ont eu lieu pour 4 patientes de notre série : il s'agissait d'une déchirure vaginale chez deux patientes, une déchirure du col chez une seule patiente et une inertie utérine chez la patiente restante.

IV. Le nouveau-né :

Parmi les nouveau-nés issus des grossesses étudiées 6 nouveau-nés avaient une infection néonatale dont un parmi eux est mort à j10 de la vie.

V. Le postpartum

Dans le postpartum, nous avons enregistré un cas d'une infection de la paroi chez une patiente césarisée, une endométrite chez une seule patiente et la récurrence des lésions condylomateuses chez deux patientes après 6 mois de l'accouchement d'où une reprise d'électrocoagulation.

VI. Le traitement:

Dans la littérature les traitements des condylomes visent à faire disparaître les lésions pour limiter le risque de transmission mère/enfant et éviter une césarienne préventive. Parmi les méthodes disponibles :

Les traitements chimiques cytotoxiques	Podophylline/podophyllotoxine : Condylone® Acide trichloracétique (ATA) 5-fluorouracil (5 FU) : Efudix®
Les traitements immunomodulateurs	Interférons Imiquimod : Aldara® Vaccins
Les traitements physiques et chirurgicaux	Cryothérapie Électrocautérisation Vaporisation au laser Excision chirurgicale

Au cours des deux premiers trimestres, l'utilisation de l'imiquimod (qui n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pendant la grossesse mais n'est contre-indiqué) donne de bons résultats à condition que l'application soit prolongée (3 mois). Il n'y a pas d'étude contrôlée fiable chez la femme enceinte et le bénéfice potentiel doit être mis en balance avec les risques encourus. L'Aldara® ne s'est pas révélé mutagène ni tératogène dans les études réalisées chez le rat ou le lapin [141].

La cryothérapie peut être utilisée préférentiellement pour les lésions situées sur le versant cutané. Cependant avec l'électrocoagulation et l'exérèse chirurgicale, elle n'est utilisée que pour des lésions de petite taille mais est souvent source de surinfections locales et de récurrences fréquentes.

Au troisième trimestre, le traitement doit permettre dans un temps relativement court d'éliminer la quasi-totalité des condylomes. La vaporisation au laser trouve ici toute sa place. Elle permet, souvent, en une seule séance, sous anesthésie générale ou rachianesthésie (pour les lésions florides, multifocales ou au niveau de la sphère périnéo-anale) ou locale (pour les lésions vulvaires ou vaginales), de détruire toutes les lésions visibles.

L'acide trichloracétique à 80 % peut être appliqué sur toutes les lésions isolées dont la surface est inférieure à 5 cm². Cette application sera répétée 1 à 2 fois par semaine pendant 3 semaines au maximum [141]. Les résultats sont satisfaisants (le taux de régression est de 20 à 30% après la première application) surtout si ce produit est utilisé sur des petites lésions sur le versant muqueux au cours de la deuxième moitié de la grossesse.

Les autres traitements chimiques (le 5FU, la podophylotoxine) sont contre-indiqués du fait de leur tératogénicité et de leur toxicité potentielle maternelle par hyper-absorption.

Et l'interféron ne peut être employé du fait de l'insuffisance du système immunitaire liée à l'état gravidique.

Wassenbacher [117], Wozniak [122], Shah [97], Aubin [9] recommandent la période du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre pour le traitement des condylomes mais insistent beaucoup plus sur le 3^{ème} trimestre à cause des risques d'accouchement prématuré. Par contre, pour Monsonago [78] le traitement se fait indépendamment à l'âge de la grossesse. Ainsi le cas pour notre étude.

Le traitement chirurgical par électrocoagulation au bistouri électrique (cautérisation) est le seul traitement utilisé dans notre série chez toutes les patientes. Gay et collaborateurs [7] ainsi que de nombreux autres auteurs [56, 137, 17, 94, 138] recommandent le traitement par vaporisation au laser CO2 sous anesthésie locale, loco-régionale ou générale.

Dans notre étude 12 des patientes traitées ont eu à faire plus qu'une seule séance d'électrocoagulation dont 6 parmi elles avaient bénéficié de 3 séances et les 6 restantes de 2 séances. Par contre, dans la littérature un taux nettement plus bas de récurrences a été noté après traitement par la vaporisation au laser au cours de la grossesse (5% versus 33 %) [140].

Dans notre série nous avons noté 8 cas d'infection vulvaire après la cure. Adelson [139] a noté un cas d'accouchement prématuré chez les gestantes de son étude lors du traitement de leurs condylomes.

CONCLUSION

Les condylomes génitaux, encore appelés « verrues génitales », ou « crêtes de coq » sont des infections sexuellement transmissibles (IST) causées par le Papillomavirus Humain (HPV) muqueux et sont considérés comme des lésions bénignes induites dans plus de 90% des cas par des sérotypes de HPV à faible potentiel oncogène notamment les types 6 et 11. On considère que plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les cinq années suivant le début de l'activité sexuelle. La grossesse, dont la surveillance nécessite un suivi régulier auprès d'une sage-femme, un médecin généraliste ou d'un gynécologue, constitue un moment propice au dépistage.

On décrit trois types de lésions cliniques: les condylomes acuminés, les condylomes papuleux micropapillaires et les condylomes plans.

Les condylomatoses acuminées génitales constituent une pathologie non rare chez la femme enceinte. L'augmentation de taille des lésions pendant la grossesse est fréquente de même que leur nombre en raison des modifications hormonales et celles-ci régressent après l'accouchement. Toutefois, il est très rare que leur taille puisse rendre l'accouchement plus difficile. Le risque de transformation maligne des lésions cervicales n'est pas significativement modifié pendant la grossesse. La transmission mère-enfant est possible soit in-utero à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. La transmission de HPV muqueux à haut risque ne s'accompagne pas de risque ou d'affection particulière chez le nourrisson. Par contre, la transmission de HPV muqueux à bas risque, de type 6 ou 11, favorise le développement de lésions ano-génitales précoces et de papillomatose laryngée juvénile.

Il s'agit d'une étude préoccupante en Obstétrique vu les problèmes que les condylomes peuvent poser pendant la grossesse, l'accouchement et chez le nouveau-né.

RESUMES

Résumé

Les condylomes génitaux constituent une pathologie non rare chez la femme enceinte et peu étudiée dans notre contexte marocain. Ainsi, nous avons voulu mener cette étude dans le but de connaître les moyens diagnostiques et thérapeutiques de ces lésions, le mode d'accouchement des gestantes et le pronostic des mères et de leurs nouveau-nés.

Notre travail consiste en une étude rétrospective, portant sur une série de 30 cas de condylomes associé à une grossesse colligés au service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 2 ans allant de janvier 2014 à décembre 2015.

L'âge moyen de nos patientes est de 25 ans avec des extrêmes allant de 19 à 32 ans, Le taux moyen de la gestité est de 3 gestes. La parité moyenne de nos patientes est de 3 parités.

Le diagnostic de condylomes chez les patientes de notre échantillon a été posé dans 40% des cas au premier trimestre, 53% au deuxième trimestre et 7% au troisième trimestre. L'examen clinique a permis de faire le diagnostic des condylomes chez toutes nos patientes. Toutes les lésions observées apparaissaient comme des proliférations épithéliales exophytiques ou crêtes-de-coq. Les condylomes vulvaires et les condylomes vulvo-vaginaux étaient plus fréquents et retrouvés respectivement dans 60% et 32% des cas.

9 patientes de notre série ont effectué un frottis cervico-vaginal après 3 mois de l'accouchement dont 56% des cas avaient une infection à HPV positif, 11% des patientes avaient des lésions de bas grade et 33% des cas avaient un FCV normal. La colposcopie a été réalisée chez 3 patientes qui avaient un FCV suspect, dont la biopsie a objectivé un cas de CIN 1 chez une seule patiente parmi elles.

Le traitement des condylomes génitaux a été exclusivement chirurgical par électrocoagulation au bistouri électrique chez toutes les patientes, dont 12 parmi elles ont eu à faire plus qu'une seule séance d'électrocoagulation. Après la cure on a noté 8 cas d'infection vulvaire.

80% de nos patientes ont accouché par voie basse et 20% d'elles ont bénéficié d'une césarienne. Les condylomes constituaient 33% d'indications de césarienne.

Dans les suites de couches l'évolution a été marquée par la survenue d'une infection de la paroi chez une patiente césarisée, une endométrite chez une seule patiente et la récurrence des lésions condylomateuses chez deux patientes après 6 mois de l'accouchement d'où une reprise d'électrocoagulation. 6 cas d'infection néonatale ont été enregistrés chez les nouveau-nés dont un parmi eux est mort à j10 de la vie.

En conclusion L'association des condylomes génitaux et grossesse constitue une préoccupation en obstétrique. La gravité liée au pronostic demande l'exploration systématique de la filière génitale, le traitement des lésions avant l'accouchement et la prévention par la vaccination chez les jeunes filles.

ABSTRACT

In fact, Genital warts are not a rare pathology for pregnant women. Moreover, there aren't enough studies made on this topic in our Moroccan context. Thus, the aim behind conducting this study was to know the diagnostic and therapeutic means of these lesions; and also to know the methods of giving birth and the prognosis of mothers and their newborns.

Our work consists of a retrospective study on a series of 30 cases of condylomata associated with pregnancy compiled in the gynaecology-obstetric department at Moulay Ismail military hospital in Meknss over a period of 2 years, from January 2014 to December 2015.

The average age of our patients was 25 years ranging from 19 to 32 years old. The average rate of gesture was 3 gestures. The average parity of our patients was 3 parities.

The diagnosis of condylomas for our patients was made for 40% of all cases in the first quarter, 53% in the second quarter and 7% in the third. Meanwhile, the clinical examination allows making the diagnosis of the condylomas for all our patients. Besides, all the observed lesions appeared as exophytic epithelial proliferations. In addition, vulvar condylomas and vulvo-vaginal condylomas were more frequent and were found in 60% and 32% of all cases, respectively.

Nine patients in our series performed cervico-vaginal smear after 3 months of giving birth, 56% had positive HPV infection, 11% had low grade lesions, and 33% had normal cervico-vaginal smear. Colposcopy was performed for 3 patients with a suspected cervico-vaginal smear, the biopsy showed a case of CIN 1 in all three cases.

The treatment of genital warts was exclusively surgical by electrocoagulation for all patients, 12 of whom have had to do more than one electrocoagulation session. After the cure, there were 8 cases of vulvar infection.

80% of our patients had a natural birth and 20% had a caesarean section. The condylomas constituted for 33% from Caesarean section.

During post-partum, the evolution was marked by a wound infection in a Caesarea patient, endometritis in a single patient and the recurrence of the condylomatous lesions in two patients after 6 months from giving birth; thus, they repeated the electrocoagulation. Meanwhile, 6 cases of neonatal infection have been recorded among newborns, one of whom died 10 days after birth.

As a Conclusion, the association of genital warts and pregnancy is a concern in obstetrics. Therefore, the severity of the prognosis requires systematic exploration of the genital tract, lesions treatment before giving birth, and prevention through vaccinating young girls.

مطى

اتعلتوا لابل لتناسلية خلال فتوة لحملا لة غوناورة, لكن نظرا لقللة لوراك في بلادنا ل دنا إجراده
 ل لوراة لمعا ففوسا لل تشخيصية و للاجيهدها ل حال, طاق ولادة ومصر الامهت مورا ليدلجد بلع ولادة .
 تعتوها لوراة لوراة سوجاية للاثينجا لة حمل مصبو لثا لابل لتناسلية منتشرة بمصلحة اوطن ل نساء و
 ل تو بلا لدمستد فلى ل عسكري مولا لبيدما عيل بمكنس على مدينتين منينا و 2014 لى دجنو 2015 .

بلغ متوسط عومو يضاتنا 25 سنة مع معدل قصاه ما بين 19 و 32 سنة, معدل حمل لمتوسط هو 3 و معدل
 ل ولادة هو 3.

لقد تم تشخيصا لابل لتناسلية ل دجم يع ل نساء لحوامل بنسبة 40 لمة ل خلال فوالا و لى من حمل, 53 لمة
 خلال فتوة لثانية و 7 لمة ل خلال فتوة لثالثة, اظها ل فلى لسو و يوجد لثا لى ل دجم يع ل مريضك لنى تظهر في
 شكونا قيد صغرة على شكل لون بيطمع كثر ة تشل هاحول لمهيل بنسبة 60 لمة و داخل لمهيل بنسبة 32 لمة.
 9 مريضك قمنما بأجراء مسحة لعنق لرحم بعد 3 اشهر من ولادة حيت تبين ان 56 لمة من لسيدك مصابة
 ب فوسا لورا طحل ليمي ل بشوي و 11 لمة من لسيدك تعاني من تعوك في هلا يا عنق لرحم في دين 33 لمة من
 ل لسيدك كنت لهظنا لجل بعية . اجت 3 مريضك ل نط ل لمهيلي حيت اظيتنا ل لخر عتوجد تعوك في هلا يا عنق
 لرحم بوجت مند فضبة لنسلق يد و ادة منينهم .

لقد تم علاج مريضك حويا لكلي ل كويا لى, 12 مريضك است فات من اكو من حصة كي. بعد ا للاح
 لاحظنا 8 حال من الا لتهابك لمهيلية.

80 لمة من ل مريضك احوال ل طبيعية في دين 20 لمة خضعوا للولادة قيصوية, ثلكلثا لابل لتناسلية
 بنسبة 33 لمة من لولالك ل قيصوية بمت فتوة ما بلع ولادة بظهورا لتهب لرحم لية ل قيصوية لى مريضك ادة و
 لتهب في جدر لرحم ل بنسبة ل مريضك ادة في دين سجل ظهورا لابل لتناسلية مة لخرى بعد 6 اشهر من ولادة لى
 مريضتين حيت خضعوا للكي من جديديبا للسمتوا ليدلجد سجت 6 حال من الا لتهب و فى على اوهل لوبا يلوم
 ل عاشو مندياته .

فى لختام, تشلكلثا لابل لتناسلية خلال فتوة لحم لشكله لنسبة لأطباء لنساء لتو ليد حيت تتطلبه ل لصعوبة
 اجراء فقى قيق ل ل جهاز لتناسلي و علاج لثا لى ل قبل ولادة دون سدبان قابلة فتيف عن طو لقلثة ل حط ل فوسا

BIBLIOGRAPHIE

- 1- World Health Organization. Human Papillomavirus vaccines. Weekly epidemiological record, 2009, n°15; 84th year: 118-131. (Consulté le 12 octobre 2009). Mise à jour le 9 Avril 2009. Disponible sur <<http://www.who.int/wer>>
- 2- Ferenczy, A. Epidemiology and clinical physiology of condylomata acuminata. Am. J. Obstet. Gynecol., 1995; 172: 1331-1339.
- 3- Mahe, E., Deschamps, V., Bouscarat, F., Crickx ,B. Prise en charge des condylomes ano- génitaux externes par les dermatologues : Résultats d'une enquête nationale. Annales de dermatologie et de vénérologie, 2002; 129: 997-1002.
- 4- Favre, M., Ramoz, N., Orth, G. Human papillomavirus: general features. Clin. Dermatol., 199; 15: 181-98.
- 5- Koutsky, L. Epidemiology of genital human papillomavirus. Am. J. Med., 1997; 102(5A): 3-8.
- 6- Beutner, K.R., Reitano, M.V., Richwald, G.A., Wiley D.J. External genital warts report of the American Medical Association Consensus Conference. Clin. Infect. Dis., 1998; 27: 796-806.
- 7- Gay, C., Terzibachian, J.J., Gabelle, C., et al. Prise en charge des lésions exophytiques condylomateuses pendant la grossesse par vaporisation laser au CO2. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2003; 31: 215-9.
- 8- Monsonogo J. Infections à papillomavirus et grossesse. XI Journées De Techniques avancées en Gynécologie et Obstétrique. PMA etPediatrie 1996 Janv. 11-18, Fort de France:308-13.
- 9- Bergeron C. Conduite à tenir devant une infection à HPV pendant la grossesse. J Gynécol Obstét Biol Reprod 1989; 18:895-8.

- 10- Patsner B, Baker D, Orr J. Human papillomavirus génital tract infections during pregnancy. *Clinical Obstetrics Gynecology* 1990; 33(2): 258-67.
- 11 - Dias EP, Barcelos JM, Fonseca EF, Basso NG. Congenital papillomas and papillomatoses associated with the human papillomavirus (HPV) report on 5 cases. *Rev Paul Med* 1995;113(4):957-63.
- 12- Lukasiewicz, E., Aractingi, S., Flahault, A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Annales de dermatologie et de vénérologie*, 2002; 129: 991-6.
- 13- Cross, G., Ikenberg, H., Gissmann, L., Hagedorn, M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture and virus type. *J. Invest. Dermatol.*, 1985; 85: 147-52.
- 14- Handsfield, H. H. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am. J. Med.*, 1997; 120: 16-20.
- 15- Collège des Enseignants de Dermato-vénérologie de France (CEDEF). Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV). *Connaissances et pratique dermatologie*, 2e éd. Paris: Masson, 2002: 197-204.
- 16- Eppel, W., Worda, C., Frigo P., et al. Human Papillomavirus in the cervix and placenta. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, September 2000; 96: 337-41.
- 17- Lehmann, V., Kiep, E., Pobel, C. Prise en charge des Condylomes acuminés externes: Revue de la littérature. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2005; 24: 61-9.
- 18- Touraine, R., Revuz, J. Dermatoses virales : les condylomes acuminés. *Dermatologie clinique et vénérologie*, 4è éd. Paris: Masson, 1997: 107-9
- 19- Lansac, J., Lecomte, P., Marret, H. Infections sexuellement transmissibles : *Condylomes Gynécologie pour le praticien*, 7è éd. Paris: Masson, 2007: 354-7.

- 20- Giraud, J.R., Rotten, D., Bremond, A., Poulin, P. Infections génitales non tuberculeuses : Papillomavirus humains (HPV). Connaissances et pratique gynécologie, 4è éd. Paris: Masson, 2002: 174-5.
- 21- Laurent, R. Infections génitales à papillomavirus. Revue du praticien, 1996; 46: 1961-8.
- 22- Aynaud, O., Piron, D., Barasso, R., Poveda, J.D. Comparaison of clinical, histological, and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected men and immunocompetent subjects. Sex. Transm. Infect., 1998; 74: 32-4.
- 23- Bouscarat, F., Mahe, E., Deschamps, V. Condylomes externes. Annales de dermatologie et de vénérologie, 2002; 129: 1013-22.
- 24- Baldauf, J.J. De l'infection HPV au cancer du col en passant par le frottis le test HPV et le vaccin. Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, Association EVE, 2007. (Consulté le 3 mars 2010). Mise à jour le 27 Avril 2007. Disponible sur http://www.ammppu.org/abstract/uterus_col_hpv_vaccin.pdf
- 25- Peigue-Lafeuille H, et al. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus, C.T.d. Vaccinations, Editor. Conseil supérieur d'hygiène publique de France; 2007.
- 26- Simon P, Poppe W. Should the antipapillomavirus vaccination after the age of 25 be advised? J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37(8):748—52.
- 27- Munoz, N., Castellsague, X., De Gonzalez ,A., Gissmann L. HPV in etiology of human cancer. Vaccine, Juin 2006; 24(3): S1-10.

- 28- Sojhai, R., Carcopino, X., Sferlazzo, K., Boubli, L. Anomalies du frottis pendant la grossesse. JTA, 2007. (Consulté le 15 mars 2010). Disponible sur <http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1079>
- 29- Baseman, J.G., Koutsky, L.A. The epidemiology of Human Papillomavirus infectious. J. Clin. Virol., 2005; 32(1): S16-24.
- 30- EMC Dermatologie 2009. Lésions tumorales bénignes associées aux papillomavirus humains: infections anogénitales à papillomavirus. Code 98-300-A-10: 5-8.
- 31- Money, D., Provencher, D. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection au VPH. Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada, Août 2007; 29(3): S7-11.
- 32- Sellors, J. W., Mahony, J.B., Kaczorowski, J., et al. Survey of HPV in Ontario women group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ, 2003; 168: 421-5
- 33- Ho Gyf, Bierman, R., Beardsley, L., et al. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. N. Engl. J. Med., 1994; 338: 423-8.
- 34- Koutsky, L.A., Galloway, D.A., Holmes, K.K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Epidemiol. Rev., 1988; 10: 122-63.
- 35- Barrasso R., Guillemotonia A. et al. Lésions génitales masculines à papillomavirus : intérêt de la colposcopie. Ann. Dermatol. Venereol., 1989; 113: 787-95.
- 36- Papiernik ,E., Rozenbaum, H., Belaisch-Allart, J. Prévention des maladies sexuellement transmissibles. Gynécologie. Flammarion Médecine-Sciences, 1990: 586-7.
- 37- Roudiere-Ladoue J L, Naraido B. Association Papillomavirus, seropositivité VIH et grossesse au Gabon. La presse Médicale 9 avril ; 1994 ; 23 n 14 ; 674.

- 38- Ghedamsi S, Mokhtar I, Ben Tekaya N, Kharfi M, Zghal M, Ridha Kamoun M. Profil épidémiologique des condylomes dans un service de dermatologie. A propos de 232 cas. La Tunisie médicale 2000 ; n 12 ; vol.78 ; 723-726.
- 39- Maher H. Les condylomes génitaux (A propos de 14 cas). Thèse Med Casa 1987 ; n 311.
- 40- Maher A, Laniece I, Ndoye I. Infections sexuellement transmissibles au Sénégal : Epidémiologie et modalités de lutte. Bulletin épidémiologique du PNLS, juillet décembre 2000, n 11-12, 16 : 1-5.
- 41- Meda N, Ndoye I, Fall O D, Samb N, Thiam S. Low and stable HIV infection rates in Senegal: natural course of the epidemic or evidence for success of prevention? AIDS 1999; 13 : 1396-1405.
- 42- Wade AS. Evaluation d'un algorithme de l'écoulement vaginal chez les femmes enceintes à Dakar. Thèse Med, Dakar 1999; n 9.
- 43- Astori G, Beltram A, Pipan C, Raphenon G. PCR-RFLP detected Human papilloma virus infection in a group of Senegalese women attending an STD clinic and identification of a new HPV-68 subtype. Intervirology 1999; 42(4): 221-227.
- 44- Langley CL, Benga-DE E, Critchlow CW. HIV-1, HIV-2, Human papillomavirus infection and cervical neoplasia in high risk African women. AIDS 1996; 10(4): 413-417.
- 45- Seck AC, Faye MA, Critchlow CW. Cervical intra epithelial neoplasia and HPV infection among Senegalese women Seropositive for HIV1 or HIV2 or Seronegative for HIV. Int.J.STD. et AIDS, 1994 ; 5 (3) : 189-193.
- 46- Monsonego, J. A qui proposer le test papillomavirus ? JTA, 2007. (Consulté le 15 Février 2010). Disponible sur <http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1103>

- 47- Fenton, K.A., Korovessis, C., Johnson, A.M., et al. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital chlamydia trachomatis infection. *Lancet*, 2001; 358: 1851-4.
- 48- Weaver, B.A., Feng, Q., Holmes, K.K., et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in Men. *J. Infect. Dis.*, 2004; 189: 677-85.
- 49- Barranger, E., Benchimol, J., Mergui, L. Traitements médicaux face à une infection génitale à HPV. *La lettre du gynécologue*, Avril 2001; 261: 16-7.
- 50- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;47:1-13
- 51- Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Munoz N, Shah KV. Prevalence of penile human Papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997;176:353-61.
- 52- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al. Concordance of specific human Papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis* 2005;41:612-20.
- 53- Bianchi A, Trolle S, Pollini G, Monsonego S. Papillomavirus : agents infectieux et oncogènes. *Immunoanal Biol Spec* (1996) 11,104-114.
- 54- Laurent R, Meynadier J, Souteyrand P, Roujeau J-C, Bedane C Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques Tumeurs à papillomavirus humains (HPV). *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 25137-25142.
- 55- Laurent R, Agache P. Papillomes viraux. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Troisièmes éditions 1999 ; 103-110.
- 56- Aubin, F., Pretet, J.-L., Mougin, C., Riethmuller D. Infection à papillomavirus humains. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2007; 134: 94-9.

- 57- Mougín, C., Dalstein, V., Pretet, J.L., et al. Epidémiologie des infections cervicales à papillomavirus. *Presse Med.*, 2001; 30: 1017-23.
- 58- Riethmuller, D. Physiopathologie et épidémiologie des maladies anogénitales à HPV. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2000; 127(10): 355-9.
- 59- Hedon, B., Madelenat, P., Dargent, D., Frydman, S. Human Papilloma Virus (HPV) chez l'homme. *Gynécologie, universités francophones, Ellipses AUPEL/UREF*, 1998: 248-56.
- 60- Loomis, D., Resman, K., Gutierrez, K., et al. Cervical cytology in vulnerable pregnant women. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioner*, 2009; 21: 287-94.
- 61- Riethmuller, D., Schaal, J.P., Mougín, M. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2002; 30: 139-46.
- 62- Williams, A.B., Darragh, T.M., Vranizan, K., et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelium abnormalities in human immunodeficiency virus infected women. *Obstet. Gynecol.*, 1994; 83: 205-11
- 63- Euvrard ,S., Kanitakis, J., Chardonnet, Y., et al. External ano-genital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch. Dermatol.*, 1997; 133: 175-8.
- 64- Kemp, E., Hakenewerth, A., Laurent, S., et al. HPV prevalence in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1992; 79: 649-56.
- 65- Benali M. La tumeur de Buschke Löwenstein. Thèse Med, Rabat 2001, n 16.
- 66- Reithmuller D. Physiopathologie et épidémiologie des maladies ano-génitales à HPV. *Ann Dermato Venereol* 2000; 127: 355-359.

- 67- Galloway A D. Is vaccination against human papillomavirus a possibility? Sexually transmitted disease. 1998; Vol 351: 22-24.
- 68- Mouglin, C.H., Bernard, B., Lab, M. Biologie des infections à papillomavirus. Ann. Biol. Clin., 1997; 55: 553-63.
- 69- Laurent R. Condylomes. Dermatologie en gynécologie obstétrique. Deuxièmes éditions 2001 ; 315-320.
- 70- Simms, I., Fairly, C.K. Epidemiology of genital warts in England and wales: 1971 to 1994. Genitourin Med., 1997; 73: 365-7.
- 71- Syrjanen, K.J. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade of type of the implicated human papillomavirus. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1996; 65: 45-53.
- 72- Laurent, R., Meynadier, J., Souteyrand, P. Tumeurs à papillomavirus humains (HPV). Ann. Dermatol. Venereol., 2003; 130(3): 3S134-9.
- 73- Von Krogh, G., Lacey, C.J.N., Gross, G., et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogénital warts. Sex. Transm. Infect., 2000; 76: 162-8.
- 74- Malgorzata, G., Marianowski, L., Wielgos, M., et al. The occurrence of genital types of papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant women with pregestational insulin dependent diabetes mellitus. Neuroendocrinology letters, 2005 December; 26: 766-70.
- 75- Zhen Hui Xu, Bakouboula, G., Mabanza ,A.J.J., Bitoky, Y. Condylome acuminé et grossesse conduite à tenir à propos d'un cas de condylome géant ou tumeur de BUSCHKE-LOEWENSTEIN. Médecine d'Afrique Noire, 1996; 43: 304-6.

- 76- Université Paris-VI, Faculté de Médecine Pierre et Marie CURIE. Polycopié National Chapitre 6.5.1.1 Papillomavirus Humain (HPV). Gynécologie DCEM2, 2003. (Consulté le lundi 12 octobre 2009). Mise à jour le 1 Mars 2006.
- Disponible sur <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.chp.6.5.html>>
- 77- Majewski, S., Jablonska, S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. J. Am. Acad. Dermatol., 1997; 36: 659-85.
- 78- Boulanger, J.C., Naepels, P. Dépistage et diagnostic des cancers du col. Rev. Prat., 2001; 51: 1426-31.
- 79- Vacher-Lavenu, M.C. Histologie et cytologie des cancers du col. Rev. Prat., 2001; 51: 1417-23.
- 80- Benz, J., Glatthaar, E. Affections inflammatoires de l'appareil génital : Papillomavirus : condylomes acuminés. Edition Thieme Vigot. Check-lists de médecine gynécologie, 1994: 68-9.
- 81- Gassama, O. Condylomes et grossesse. Travail personnel. Clinique Gynécologique et Obstétricale CHU Le Dantec. Dakar, 2 Avril 2010.
- 82- Rossant, L., Rossant-Lumbroso, J. Condylomes ano-génitaux (végétations vénériennes, crêtes de coq). (Consulté le 7 septembre 2009).
- Disponible sur
<http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_462_condyl_ano_genit.htm>
- 83- Bleeker, M.C., Hogewoning, C.J., Voorhorst F.J., et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Cancer, 2003; 107: 804-10

- 84- Adjahoto, I.O. Etude de faisabilité du dépistage du cancer du col de l'utérus par l'inspection visuelle à l'acide acétique puis au lugol : à propos de 565 femmes dépistées à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant-Lagune (HOMEL) de Cotonou en 2003 au Bénin. Thèse Med, Cotonou, 2003, n°1025.
- 85- Adjibode, M. Cancer du col de l'utérus au Bénin: Prévalence, aspects diagnostiques et perception de la maladie. Thèse Med, Cotonou, 2006, n°1249.
- 86- Alliance pour la Prévention du Cancer du Col Utérin (ACCP). Inspection Visuelle après application d'Acide acétique (IVA) : ce qu'il en est aujourd'hui. (Consulté le 3 mars 2010). Mise à jour le 2 février 2010. Disponible sur: <http://screening.iarc.fr/doc/RH_via_evidence_fr.pdf>
- 87- Alliance pour la Prévention du Cancer du Col Utérin (ACCP). Inspection Visuelle au soluté de Lugol (IVL) : ce qu'il en est aujourd'hui. (Consulté le 3 mars 2010). Mise à jour le 2 février 2010. Disponible sur : <http://screening.iarc.fr/doc/RH_vili_fr.pdf>
- 88- Steben, M. Manifestations cliniques et diagnostic des maladies associées au VPH. Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada, Août 2007; 29(3): S12-17.
- 89- Fattorusso, V., Ritter, O. Papillomavirus, Infection à: Condylomes génitaux Vademecum clinique, Du diagnostic au traitement, 17^e éd. Paris: MASSON, 2004: 423-4.
- 90- Dubertret, L. Végétations vénériennes. Thérapeutique dermatologique, 1e éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1991: 282-3.
- 91- Lansac, J., Lecomte, P., Marre, H. Condylome et dysplasie. Gynécologie pour le praticien, 6^e éd. Paris: Masson, 2002: 80-146.
- 92- Stern, P.L. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. J. Clin. Virol., 2005; 32(1): S72-81.

- 93-Woodman, C.B., Collins, S., Winter, H., et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 2001; 357: 1831-6.
- 94-Monsonogo, J. Infection à papillomavirus et grossesse. XI Journées de Technologies Avancées en Gynécologie et Obstétrique, PMA et Pédiatrie, Fort de France, 11-18 Janv 1996: 308-13.
- 95-Steben, M. Prévention. *Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada*, Août 2007 ; 29(3): S27-30.
- 96-Lehtinen M., Paavonen J., Vonka V. Human papillomavirus infection of the cervix: its transmission, management during pregnancy and future vaccine development. *Viral infection in pregnancy*. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, août 2002. pp 169- 177.
- 97-Roy, M., Bryson, P. Prise en charge des verrues génitales externes et de la néoplasie préinvasive du tractus génital inférieur. *Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada*, Août 2007; 29(3): S43-8.
- 98-Monsonogo J. Traitements médicaux des lésions à papillomavirus. Réalités et Perspectives. *Nouv. Dermatol.*, 1994; 13: 3-11.
- 99-Barrasso, R., Poli, F., Pouget, F., Revuz J. Traitement des lésions génitales à papillomavirus. *Presse Med.*, 1991; 29: 1171-4.
- 100- Pouget, F. Condylomes acuminés – II, traitement. *Concours médical*, 1999; 121: 417-21.
- 101-Aractingi,S. Quel espace aujourd'hui pour de nouveaux traitements dans les condylomes acuminés ? *Annales de dermatologie et de vénérologie*, 2000; 127(10): 3S11-14.

- 102-Sauder, D.N., Skinner, R.B., Fox, T.L., Owens, M.L. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perineal warts in different patient population. *Sex. Transm. Dis.*, 2003; 30: 124-8.
- 103-Edwards, L., Ferenczy, A., Eron, L., et al. Self administered topical 5% imiquimod cream for external genital warts. *Arch. Dermatol.*, 1998; 134: 25-30.
- 104-Beutner, K.R., Spruance, S.L., Hougham, A.J., et al. Treatment of genital warts with an immune response modifier (imiquimod). *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998; 38: 230-9.
- 105-Lepoutre, R. Comment traiter les Condylomes. *Gynecol. Obstet. Prat.*, 1991, tome 24 : 1-4.
- 106- Vilata, J.J., Badia, X. Effectiveness, satisfaction and compliance with imiquimod in the treatment of external anogenital warts. *Int. J. STD Aids*, 2003; 14: 11-17.
- 107-Roy, M., Bryson, P. Prise en charge des verrues génitales externes et de la néoplasie préinvasive du tractus génital inférieur. *Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada*, Août 2007; 29(3): S43-8.
- 108- Kraus, S.J., Sione, K.M. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev. Infect. Dis.*, 1990; 12: 620-32.
- 109-Kraus, S.J., Sione, K.M. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev. Infect. Dis.*, 1990; 12: 620-32.
- 110-Loukoumanou, L. Evaluation de l'utilisation de l'approche syndromique pour la prise en charge des MST dans la ville de Cotonou. *Thèse Med, Cotonou*, 1999, n°843.
- 111- Papiernik, E., Rozenbaum, H., Belaisch-Allart, J. Prévention des maladies sexuellement transmissibles. *Gynécologie. Flammarion Médecine-Sciences*, 1990: 586-7.

- 112- Steben, M. Prévention. Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada, Août 2007 ; 29(3): S27-30.
- 113- Maw, R. The management of anal warts: topical self treatment, ablative therapy, and counseling should all be available. Brit. Med. J., 2001 June; 321: 910-11.
- 114- Ault, K. A. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus- like- particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. Lancet, 2007; 369: 1861-8.
- 115-Shier, M., Bryson, P. Vaccins. Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada, Août 2007; 29(3): S57-S61.
- 116- Olsson, S.E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particule (VLP) vaccine. Vaccine, 2007; 25: 4931-9.
- 117-Stanley, M., Lowy, D.R., Frazer, I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. Vaccine, 2006; 24(3): S106-13.
- 118- Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16 et 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007. (Consulté le lundi 12 octobre 2009). Mise à jour le 9 Avril 2009. Disponible sur http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf

- 119- GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007. (Consulté le 12 octobre 2009). Mise à jour le 9 Avril 2009. Disponible sur <[Http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FB_AEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FB_AEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf)>
- 120- Gaudelus, J. Spécificité du vaccin HPV et efficacité attendue. Faut-il vacciner les adolescentes ? Les JTA, 2007. Consulté le 15 Février 2010. Disponible sur <http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1075>
- 121-Lalonde, A. Analyse coûts-avantages de la vaccination anti-VPH. Journal d'obstétrique et de gynécologie du Canada, Août 2007; 29(3): S46-9.
- 122- FIFE KH., KATZ BP. Cancer associated HPV types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. Am. J. Obst. Gynécol. 1996, 174 (5) / p : 1487-1493.
- 123-MERGUI J.L, DEBRUX J. Incidence et évolution des condylomes cervicaux au cours de la grossesse. J. Gynécol. Obst. Biol. Reprod. 1984, 13, p : 651-656.
- 124-Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Paris: Springer, Editor; 2006. p. 189—356.
- 125-Castellsague, X., Teresa, D., Paz Cañadas, et al. Human Papillomavirus infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. BMC Infections Diseases, 2009 May 27; 9: 74.
- 126- Bajos N, Bozon M, Beltzer N et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. AIDS 2010;24:1219-20.
- 127- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102:3-8

- 128- Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:326-33.
- 129- . Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis* 2008;35:276-82.
- 130-. Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France: pratiques, genre et santé. Paris, La Découverte 2008:136- 95
- 131-Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003;168:421-5.
- 132- Lehtinen M, Paavonen J, Vonka V. Human papillomavirus infection of the cervix: its transmission, management during pregnancy and future vaccine development. *Viral infection in pregnancy*. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier: 2002.p. 169—177.
- 133-Benchabane S., Routiot T., Muhlstein J., Bouin T. Condylomatoses vulvovaginales et périnéales pendant la grossesse. *La Revue Sage-femme*. 2011 ; 10 (4) : 147-151.
- 134- Selleret L, Mathevet P. Diagnostic et prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37S:S131—8.
- 135-ECONOMOS et COLL. Abnormal cervical cytology in pregnancy : a 17 year experience. *Obstetric and gynecology* vol. 81, n° 6, 1993.
- 136- MC DONNEL, MYLOTTE. Colposcopy in pregnancy : a twelve year review. *British journal of Obst. and Gynecology*, vol. 88, 1981, p : 414-420.

- 137-Freg, A., Baiocco, E., Pace, S., et al. Regression rate of clinical HPV infection of the lower genital tract during pregnancy after laser CO2 surgery. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2006; 33: 93-5.
- 138- Wozniak, J., Szezepanska, M., Opala, T., et al. Use of CO2 laser in treatment of condylomata acuminata of the anogenital region in pregnant women. Ginekol. Pol., 1995; 66: 103-7.
- 139- Adelson, M., Semo, R., Baggish, M., et al. Laser vaporization of genital condylome in pregnancy. J. Gynecol. Sur., 1990; 6: 257-62.
- 140- Lésions à HPV au cours de la grossesse : que faire ?, Gynécologie Obstétrique Pratique, numéro 206-Juin 2008 : 2-4.
- 141-Gay, C., et al. Prise en charge des lésions exophytiques condylomateuses pendant la grossesse par vaporisation laser au CO2 Carbon dioxide laser vaporization of genital condyloma in pregnancy. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2003. 31(3): p. 214-219.
- 142-Baldauf JJ, Hamid D, Ritter J, Halter P. Néoplasies intra épithéliales du col. Encycl Med Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris), Gynecologie 2003;597-A-10:169-83.
- 143- Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human Papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. J Infect Dis 2007;195:1582-9.
- 144- Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner JASP. A populationbased 5-year follow-up study of cervical human Papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000;183:561-7.

- 145-Clavel C, Bory JP, Caudroy S, Lorenzato M, Durlach A, Graesslin O, et al.
Usefulness of HPV testing in the follow-up of untreated cervical low grade lesions. *Histol Histopathol* 2005;20:1085-91.
- 146- F. Denis, S. Hanz, S. Alain. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France. Reçu le 18 janvier 2008 ; accepté le 4 février 2008, Disponible sur Internet le 15 avril 2008.
- 147-La presse médicale Référence,tome 36-n°4-avril2007.
- 148- Cancer Facts and Figures 2016, CDC HPV-Associated Cancers, National Cancer Institute, Globocan 2012, Cancer.net.
- 149-ANAES / Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique / Septembre 2002.
- 150-http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-gynecologie/examen_paraclinique/site/html/4.html#4.
- 151-http://campus.cerimes.fr/gynecologie-obstetrique/enseignement/item147_3/site/html/cours.pdf.
- 152- J. Monsonégo / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) 189-201.